

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Pérola de Oliveira

**CATEGORIZAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON DE ACORDO COM A
PRESENÇA DE TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM:
ASSOCIAÇÃO COM DISFUNÇÃO AUTONÔMICA E GRAVIDADE DA DOENÇA**

Belo Horizonte - MG

2021

Pérola De Oliveira

**CATEGORIZAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON DE ACORDO COM A
PRESENÇA DE TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM:
ASSOCIAÇÃO COM DISFUNÇÃO AUTONÔMICA E GRAVIDADE DA
DOENÇA**

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

Área de Concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Orientador: Prof. Dr. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Belo Horizonte – MG

2021

OL48c Oliveira, Pérola de.
Categorização da Doença de Parkinson de acordo com a presença de Transtorno Comportamental do Sono REM [manuscrito]: associação com Disfunção Autonômica e gravidade da doença. / Pérola de Oliveira. - - Belo Horizonte: 2021.

146f.: il.

Orientador (a): Francisco Eduardo Costa Cardoso.

Área de concentração: Neurologia.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Parkinson. 2. Transtorno do Comportamento do Sono REM. 3. Doenças do Sistema Nervoso Autônomo. 4. Epidemiologia. 5. Dissertação Acadêmica. I. Cardoso, Francisco Eduardo Costa. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WL 359

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Profa. Eliane Viana Mancuzo

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

Coordenadora

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Colegiado

Profa. Cláudia Alves Couto

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Luciana Costa Faria

Profa. Luciana Diniz Silva

Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Profa. Suely Meireles Rezende

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Fernanda Aziz Barbosa – Discente Titular

Fábia Carolina Pereira Resende – Representante



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

**CATEGORIZAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON DE ACORDO COM A PRESENÇA DE TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM:
ASSOCIAÇÃO COM DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA E GRAVIDADE DA DOENÇA**

PÉROLA DE OLIVEIRA

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia dois de setembro de dois mil e vinte e um, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais cons tuída pelos seguintes professores doutores:

Francisco Eduardo Costa Cardoso - Orientador
UFMG

Paulo Caramelli
UFMG

Sarah Teixeira Camargos
UFMG

Henrique Ballalai Ferraz
UNIFESP

Helio Afonso Ghizoni Teive
UFPR

Belo Horizonte, 02 de setembro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Caramelli, Membro de comitê**, em 03/09/2021, às 07:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sarah Teixeira Camargos, Membro de comissão**, em 06/09/2021, às 16:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Helio Afonso Ghizoni Teive, Usuário Externo**, em 06/09/2021, às 17:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Francisco Eduardo Costa Cardoso, Membro de comitê**, em 07/09/2021, às 10:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Henrique Ballalai Ferraz, Usuário Externo**, em 15/09/2021, às 15:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_ex_terno.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_ex_terno=0, informando o código verificador **0938578** e o código CRC **E231142D**.

Dedico este estudo...

A Deus. Ao meu falecido pai, à minha mãe e à minha irmã, bases da minha formação e pilares da minha existência.

Ao meu esposo, fonte de inspiração e admiração. Aos meus filhos, minha alegria diária e amor infinito!

Agradecimentos

Ao meu orientador, professor Francisco Eduardo Costa Cardoso, pelos importantes ensinamentos, oportunidades e aprimoramento acadêmico que me proporcionou e pelo exemplo profissional a ser seguido.

Ao Dr. Sérgio Ramalho, pela disponibilidade, encorajamento e por compartilhar seus conhecimentos.

Ao Dr. Bernardo José Martins, pelas orientações e ajuda mesmo em momentos em que estava sobrecarregado de trabalho.

A todos os colegas de trabalho que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração deste estudo e que me apoiaram durante estes anos.

A todos os participantes desta pesquisa e seus familiares, por participarem deste estudo.

A todos os familiares e amigos que se mantiveram presentes nesta caminhada.

RESUMO

Introdução

A doença de Parkinson (DP) apresenta variadas manifestações clínicas e distintos prognósticos. Ela se caracteriza por um conjunto de sintomas motores e não motores que podem variar desde um quadro de independência até a completa incapacidade laborativa e de cuidados pessoais.

Até o momento, não está claro quais seriam os marcadores de subtipos da doença que poderiam alertar para formas de pior prognóstico. Porém, existem alguns estudos que mostram que a presença do transtorno comportamental do sono REM (TCSR) pode estar associada a progressão mais rápida dos sintomas motores e está relacionado a presença de outros sintomas não motores como disfunção autonômica e declínio cognitivo.

Questiona-se ainda se as disautonomias estão primariamente associadas ao TCSR, já que são relatadas nas formas idiopáticas deste transtorno de sono e compartilham alguns núcleos reguladores centrais, ou se são mais graves nos pacientes com diagnóstico de DP e TCSR, marcando assim um subtipo da doença.

Objetivo

O objetivo deste estudo é determinar se o TCSR é um marcador de subtipo da DP e se as disfunções autonômicas em pacientes com DP estão associadas, primariamente, ao TCSR.

Métodos

Foram avaliados 120 pacientes com diagnóstico de DP e 48 controles. Os pacientes com DP foram alocados em dois subgrupos de acordo com a presença ou ausência do TCSR.

Foram aplicadas escalas para avaliação do estágio da doença e grau de incapacidade através das escalas de Hoehn Yahr (HY) e escala de atividades de vida diária de Schwab e England e a *Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) completa. Para rastreio de declínio cognitivo foi aplicado

o mini-exame do estado mental de Folstein (MEEM) e para avaliação da qualidade de vida foi usado o *Parkinson Disease Questionnaire*–39 (PDQ-39).

Todos os participantes foram submetidos a realização de ressonância magnética de encéfalo, polissonografia e testes de reatividade autonômica.

Resultados

Foram avaliados 120 pacientes com DP, sendo 55 com DP+TCSR e 65 sem TCSR.

Dentre as medicações utilizadas, houve maior percentual de uso de levodopa nos pacientes com TCSR ($p = 0,04$). Na análise do exame neurológico, foi observada a presença de marcha anormal mais comumente no subgrupo com TCSR ($p = 0,01$) e maior uso de auxílio-locomoção no subgrupo com TCSR ($p = 0,005$). Na avaliação das escalas aplicadas, a escala de atividades de vida diária de *Schwab e England* apresentou menor pontuação no grupo TCSR ($p = 0,001$). Em relação à parte II da MDS-UPDRS, relacionada aos aspectos motores de experiências da vida diária, apresentou pontuação mais elevada nos pacientes com TCSR ($p = 0,02$). A presença de disautonomia franca foi mais frequente nos pacientes com TCSR ($p = 0,002$).

Conclusão

Os achados deste estudo sugerem que os pacientes com DP e TCSR apresentam quadro clínico mais grave com maior dependência, mais sintomas motores e alterações disautonômicas mais acentuadas.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Transtorno do comportamento do sono REM; Doenças do sistema nervoso autônomo; epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction

Parkinson's disease (PD) has several clinical manifestations and distinct prognoses. It is characterized by a set of motor and non-motor symptoms that can range from independence to complete incapacity for work and personal care.

So far, it is not clear which would be the subtype markers of the disease that could alert to forms of worse prognosis. However, there are some studies showing that the presence of REM sleep behavior disorder (RBD) may be associated with faster progression of motor symptoms and is related to the presence of other non-motor symptoms such as autonomic dysfunction and cognitive decline.

It is also questioned whether dysautonomia are primarily associated with RBD, as they are reported in idiopathic forms of this sleep disorder and share some central regulatory nuclei, or if they are more severe in patients diagnosed with PD and RBD, thus marking a subtype of disease.

Objectives

The aim of this study is to determine whether RBD is a PD subtype marker and whether autonomic dysfunctions in PD patients are primarily RBD associated.

Methods

A total of 120 patients diagnosed with PD and 48 controls were evaluated. PD patients were classified into two subgroups according to the presence or absence of RBD.

Scales were applied to assess the stage of the disease and degree of disability using the Hoehn Yahr (HY) scales and the Schwab and England daily life activities scale and the complete Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). Folstein's mini-mental state examination was applied to screen for cognitive decline and the Parkinson Disease Questionnaire – 39 (PDQ-39) was used to assess quality of life.

All participants underwent brain magnetic resonance, polysomnography and autonomic reactivity tests.

Results

A total of 120 patients with PD were evaluated, 55 with PD+RBD and 65 without RBD.

Among the medications used, there was a higher percentage of levodopa use in patients with RBD ($p = 0.04$). In the analysis of the neurological examination, the presence of normal gait was observed most commonly in the subgroup that does have TCSR ($p = 0.01$) and greater use of locomotion aid in the subgroup with TCSR ($p = 0.005$). In the evaluation of the applied scales, the scale of activities of daily living by Schwab and England showed the smallest score in the TCSR group ($p = 0.001$). In relation to part II of the MDS-UPDRS, related to the motor aspects of daily life experiences, it presented a higher score in patients with TCSR ($p = 0.02$). Dysautonomia was more frequent in patients with RBD ($p = 0.002$).

Conclusion

In conclusion, this study suggests that PD and RBD patients have more severe PD phenotype with greater dependence, more motor symptoms and more marked dysautonomic changes.

Keywords: Parkinson's disease; REM sleep behavior disorder; Autonomic nervous system diseases; Epidemiology.

Lista de figuras

Figura 1- Estruturas encefálicas envolvidas no TCSR -----	38
Figura 2– Áreas do sistema nervoso central envolvidas no controle autonômico ----	48
Figura 3 – Localização aproximada de importantes áreas envolvidas no controle do TCSR e na modulação autonômica central -----	49
Foto 1 – QSART - Teste quantitativo sudomotor axonal reflexo -----	62
Foto 2 – QSART – Teste quantitativo sudomotor axonal reflexo - detalhe do equipamento -----	63
Foto 3 – HRDB - Resposta (variação) da frequência cardíaca à respiração profunda –	48
Foto 4 – HRDB – Resposta (variação) da frequência cardíaca à respiração profunda - característica da curva a ser analisada -----	64
Fotos 5 e 6- Manobra de Valsalva -----	67
Fotos 7 e 8 – Teste de inclinação (“Tilt Test”) -----	68
Figura 4 - Boxplot da variável HRDB - Resposta (variação) da frequência cardíaca à respiração profunda - nos 3 grupos avaliados -----	86
Figura 5 - Boxplot da variável TILT-Delta PAS nos 3 grupos avaliados -----	87
Figura 6 - Boxplot da variável TILT-Delta FC nos 3 grupos avaliados -----	88
Figura 7 - Gráfico de barras da variável disautonomia entre os 3 grupos avaliados -	89

Lista de tabelas

Tabela 1 - Genes envolvidos nas formas monogênicas da DP -----	32
Tabela 2 - Achados relacionados ao TCSRi -----	40
Tabela 3 - Prevalência do TCSR na DP -----	42
Tabela 4 - Achados relacionados a presença do TCSR na DP -----	44
Tabela 5 - Relação entre TCSR e disfunção autonômica na DP -----	53
Tabela 6 - Dados descritivos e análise de associação entre as variáveis dos dados gerais -----	73
Tabela 7 - Pacientes excluídos -----	75
Tabela 8 - Dados descritivos e análise de associação dos medicamentos -----	76
Tabela 9 - Avaliação clínica -----	77
Tabela 10 - Dados descritivos e análise de associação entre as variáveis das escalas -----	78
Tabela 11 - Dados descritivos e análise de associação entre as variáveis do pdq 39 – 79	
Tabela 12 - Dados descritivos e análise de associação entre as variáveis de polissonografia -----	80
Tabela 13 - Dados descritivos e análise de associação entre as variáveis da ressonância magnética de encéfalo -----	81
Tabela 14 - Dados descritivos e análise de associação entre as variáveis de disautonomia -----	82
Tabela 15 - Dados descritivos e análise de associação entre as variáveis de reatividade autonômica -----	83
Tabela 16 - Modelo final de regressão de Poisson com matriz de covariância robusta – desfecho TCSR -----	84
Tabela 17 - Modelo final de regressão logística multinomial – referência TCSR ---	85

Lista de abreviaturas

CASS	<i>Composite autonomic scoring scale</i>
DAT	Neuroimagem com transportador de dopamina
DP	Doença de Parkinson
DPp	Doença de Parkinson de início precoce
DPt	Doença de Parkinson de início tardio
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HRDB	Resposta (variação) da frequência cardíaca à respiração profunda
HSB	Hiperintensidade da substância branca
ICDS-3	<i>International Classification of Sleep Disorders - third edition</i>
MDS	<i>International Parkinson's Disease and Movement Disorders Society</i>
MDS-UPDRS	<i>MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
MEEM	Mini exame do estado mental de Folstein
MIBG	metaiodobenzilguanidina
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PET	Tomografia com emissão de pósitron
QSART	Teste quantitativo sudomotor axonal reflexo
RBD1Q	<i>REM sleep behavior disorder single-question screen</i>
RBDQ-HK	<i>RBD Questionnaire-Hong Kong</i>
RBDSQ	<i>REM sleep behavior disorder screening questionnaire</i>
REM	Fase do sono de movimentos oculares rápidos
SCOPA-AUT	<i>Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic</i>
SNC	Sistema nervoso central
SPECT	Espectroscopia cerebral
TCSR	Transtorno comportamental do sono REM
TCSRi	Transtorno comportamental do sono REM idiopática
NTCSR	Não apresenta transtorno comportamental do sono REM

Sumário

1. INTRODUÇÃO	18
2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo geral	19
2.2 Objetivos específicos	19
2.2.1 Comparar os subgrupos TCSR e NTCSR de acordo com as características sócio-demográficas e medicações em uso.	19
2.2.2 Comparar os subgrupos TCSR e NTCSR quanto às comorbidades mais frequentes.	19
2.2.3 Analisar a frequência de outros achados polissonográficos em pacientes com DP.	19
2.2.4 Avaliação das alterações de imagem na ressonância magnética de encéfalo em pacientes com DP com TCSR e NTCSR.....	20
2.2.5 Comparar os subgrupos TCSR e NTCSR conforme a percepção da qualidade de vida.	20
2.2.6 Comparar os subgrupos de acordo com os subtipos motores da DP	20
2.2.7 Comparar os subgrupos TCSR e NTCSR conforme a gravidade dos sintomas motores e a presença de sintomas não motores como disautonomia.	20
3. Revisão da literatura	21
3.1 Doença de Parkinson: Definição, Prevalência, Sinais e Sintomas, Diagnóstico, Anatomopatologia e Tratamento	21
3.2 Subtipos da DP	29
3.2.1 Idade de início.....	30
3.2.2 Fenótipo motor.....	30
3.2.3 Achados de imagem de encéfalo.....	31
3.2.4 Genética.....	32
3.3 Achados patológicos	33
3.4 Distúrbios do sono	35
3.4.1 Distúrbios do sono na DP	35
3.4.2 Transtorno comportamental do sono REM.....	36
3.4.3 Transtorno comportamental do sono REM idiopático	39
3.4.4 Transtorno comportamental do sono REM na DP.....	41
3.5 Disfunção autonômica e alterações do sono	47
3.6 Disfunção autonômica na DP	50
3.7 Relação entre TCSR e disfunção autonômica na DP	52

4. Pacientes e Métodos	56
4.1 Desenho do estudo e pacientes	56
4.1.1 Critérios de inclusão	56
4.1.2 Critérios de exclusão	56
4.1 Procedimentos e avaliações	57
4.1.1 Questionários e escalas	58
4.1.2 Ressonância magnética de encéfalo	59
4.1.3 Polissonografia	59
4.1.4 Testes de reatividade autonômica	60
4.1.4.1 Análise dos testes de reatividade autonômica	70
4.2 Análise estatística	71
4.3 Aspectos Éticos	72
5. Resultados	73
5.1 Dados Gerais	73
5.2 Medicamentos	75
5.3 Avaliação Clínica	76
5.4 Escalas	77
5.6 Polissonografia	79
5.7 Ressonância Magnética de Encéfalo	80
5.7 Disautonomia	81
5.8 Análise Multivariada	83
6. Discussão	89
6.1 Dados gerais e características da população estudada	89
6.2 TCSR	91
6.3 Outros achados da polissonografia	91
6.4 Achados da ressonância magnética de encéfalo	93
6.5 Comorbidades associadas	94
6.6 Disfunção autonômica	95
6.7 Declínio cognitivo e TCSR na DP	96
6.8 Qualidade de vida na DP	97
6.9 O TCSR como marcador de um subtipo da DP	98
6.9 Destaques e limitações	99
7. Conclusões	100
7.1 Características sócio-demográficas e medicações em uso	100

7.2 Comorbidades	100
7.3 Polissonografia.....	100
7.4 Ressonância magnética de encéfalo	101
7.5 Qualidade de vida.....	101
7.6 Subtipos motores da DP	101
7.7 Gravidade dos sintomas motores e presença de sintomas não motores em cada subgrupo.....	101
8 Anexos.....	103
8.1 Anexo 1 – Instrumento de Pesquisa: Entrevista / Formulário Padronizado 103	
8.2 Anexo 2 - Escala de Hoehn Yahr.....	104
8.3 Anexo 3 - Escala de atividades de vida diária de Schwab e England	105
8.4 Anexo 4 - Escala Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)[196]	106
8.5 Anexo 5 – Mini exame do estado mental de Folstein – Mini Mental (MEEM)[197].....	134
8.7 Anexo 7 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ...	140
8.8 Anexo 8 - Folha de aprovação do Comitê de Ética.....	141
Referências Bibliográficas.....	142

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é heterogênea na apresentação clínica e prognóstico. Existem algumas formas de se classificar a doença de acordo com os sintomas motores mais evidentes, sendo mais comumente subdividida em formas tremulante e rígido-acinética.

As formas não tremulantes incluem formas de predomínio rígido-acinético e formas com alteração da marcha e instabilidade postural. Esta classificação simples, feita com base na observação clínica, apresenta importância para o melhor estudo e compreensão dos mecanismos da DP e também mostra impacto sobre o prognóstico[1].

Diversos estudos mostram a presença e a prevalência dos sintomas não motores na DP, sua relação com os subtipos motores da doença e com o prognóstico. Desta forma é possível ter um melhor entendimento sobre os subtipos, marcadores de gravidade e até mesmo avaliação de fatores de risco associados.

Dentre as alterações não motoras, o transtorno comportamental do sono REM (TCSR) e as disfunções autonômicas, quando presentes, caracterizam doença mais grave e incapacitante[2-5]. Questiona-se se o TCSR é um marcador de subtipo da DP, associado a maior frequência de outros sintomas não motores como declínio cognitivo e disfunções autonômicas. Estas podem estar primariamente associadas ao TCSR ou serem mais frequentes e intensas nos pacientes com DP e TCSR [6, 7].

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

A DP não apresenta cura. Os tratamentos disponíveis visam a melhoria dos sintomas da doença e assim melhora da qualidade de vida do paciente. É observada uma grande diferença de curso clínico da DP, sendo alguns casos mais graves. Ao definir um marcador clínico dos subtipos da DP, como a presença de TCSR, e quais os sintomas motores e não motores são mais frequentes nestes subtipos, será possível definir um prognóstico mais realista. Estimado o prognóstico, será possível priorizar a realização de alguns exames específicos para os sintomas clínicos mais prevalentes para cada subtipo, antecipando a implantação de medidas farmacológicas e não farmacológicas. Isto poderá acarretar melhora da qualidade de vida e do desempenho do paciente, reduzindo ou retardando os custos gerados pela incapacidade.

2.1 Objetivo geral

O objetivo primário deste estudo é investigar se o TCSR é um marcador de subtipo da DP, caracterizando doença mais grave e de pior prognóstico.

2.2 Objetivos específicos

Classificados os pacientes com DP em dois subgrupos de acordo com a presença ou ausência do TCSR, este estudo visa:

2.2.1 Comparar os subgrupos TCSR e NTCSR de acordo com as características sócio-demográficas e medicações em uso.

2.2.2 Comparar os subgrupos TCSR e NTCSR quanto às comorbidades mais frequentes.

2.2.3 Analisar a frequência de outros achados polissonográficos em pacientes com DP.

2.2.4 Avaliação das alterações de imagem na ressonância magnética de encéfalo em pacientes com DP com TCSR e NTCSR.

2.2.5 Comparar os subgrupos TCSR e NTCSR conforme a percepção da qualidade de vida.

2.2.6 Comparar os subgrupos de acordo com os subtipos motores da DP

2.2.7 Comparar os subgrupos TCSR e NTCSR conforme a gravidade dos sintomas motores e a presença de sintomas não motores como disautonomia.

3. Revisão da literatura

3.1 Doença de Parkinson: Definição, Prevalência, Sinais e Sintomas, Diagnóstico, Anatomopatologia e Tratamento

As síndromes parkinsonianas são caracterizadas pela combinação de sintomas motores e não motores em variadas formas de apresentação clínica. Elas são classificadas em parkinsonismo secundário, atípico, heredodegenerativo e DP idiopática ou esporádica[8].

A DP, descrita por James Parkinson em 1817, corresponde a mais de 70% das síndromes parkinsonianas em serviços terciários e é a segunda doença neurodegenerativa mais comum. A prevalência varia de acordo com a idade, sendo estimada em 1-3% na população acima de 60 anos, aumentando a incidência com a idade, embora pareça se estabilizar nas pessoas com mais de 80 anos. A epidemiologia varia também de acordo com o sexo, sendo mais prevalentes em homens (numa proporção de 3:2), localização geográfica e etnia, sendo mais frequente em caucasianos[9]. Estima-se que no Brasil 200 mil pessoas tenham DP[10]. Estudo publicado em 2006 por Barbosa et al.[11] mostrou prevalência de DP igual a 3,3% em indivíduos com mais de 64 anos em Bambuí, cidade do interior do estado de Minas Gerais.

A DP é caracterizada pela presença de sintomas motores, sendo a tétrede clássica composta por bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural. A bradicinesia é a manifestação clínica essencial ao diagnóstico[8]. Outros achados motores como alterações da marcha, problemas da fala e micrografia podem ocorrer.

A bradicinesia é a lentidão dos movimentos. Pode estar associada à diminuição da amplitude, que é a hipocinesia, prejuízo do ritmo e redução progressiva na velocidade e amplitude durante a repetição do movimento[12].

A rigidez é o aumento do tônus, que se expressa por resistência ao movimento passivo de uma extremidade, independente da velocidade e direção do movimento. Na DP ela é exacerbada quando o paciente movimentar o membro contralateral[13].

Tremor é definido como movimento oscilatórios rítmico e involuntário. O consenso atual sobre tremor publicado pela *Movement Disorders Society - MDS* em 2018[14] classifica o tremor de acordo com dois eixos:

I – Inclui características clínicas e da anamnese (idade de início, história familiar e evolução temporal), características do tremor como distribuição corporal e ativação (postural ou de repouso), sinais sistêmicos e neurológicos associados e exames complementares como exames eletrofisiológicos e de imagem. As síndromes de tremor, que consistem em tremor isolado ou combinado com outras características clínicas, são definidas aqui.

II – Considera a etiologia classificando como adquirido, genético ou idiopático, sendo que este último inclui formas familiares e esporádicas.

O tremor está presente em aproximadamente 75% dos pacientes com DP e é uma das manifestações características da doença[15]. O tremor clássico é descrito como um tremor de repouso com frequência de 4 a 7 Hz. Embora somente o tremor de repouso é um critério diagnóstico para a DP, o tremor de ação e postural é frequentemente relatado e pode ser isolado ou em associação com o tremor de repouso.

A instabilidade postural, caracterizada por deficiência das ações reflexas posturais, pode estar presente na fase precoce da DP, mas é mais prevalente com a progressão da doença[16]. A instabilidade postural está associada com a presença ou aumento do número de quedas e com a perda da independência.

Além dos sintomas motores, uma grande diversidade de sintomas não motores pode surgir durante o curso da doença. Estes sintomas não motores, alguns já descritos pelo próprio James Parkinson, incluem alterações do sono, disfunção autonômica, declínio cognitivo, disfunção gastrointestinal, disfunção urinária e fadiga. O reconhecimento da prevalência e da importância destes sintomas tem crescido nas últimas décadas. Os sintomas não motores vão surgir em quase 100% dos pacientes ao decorrer do curso da doença[17].

O diagnóstico da DP é definido, principalmente, pelos sintomas motores da doença e, até o momento, não existe exame complementar confirmatório. Os critérios

diagnósticos estabelecidos pelo Banco do Cérebro de Londres[18] são os mais comumente usados:

I. Diagnóstico da síndrome parkinsoniana

Bradicinesia associada a pelo menos um dos seguintes sintomas:

- a. Rigidez muscular
- b. Tremor de repouso de 4-6 Hz
- c. Instabilidade postural não causada por distúrbios visuais, vestibulares, cerebelares ou proprioceptivos.

II. Critérios de exclusão:

- a. História de isquemias cerebrais recorrentes
- b. História de trauma craniano grave
- c. História definida de encefalite
- d. Crises oculogíricas
- e. Tratamento prévio com neurolépticos
- f. Remissão espontânea dos sintomas
- g. Quadro clínico estritamente unilateral após três anos
- h. Paralisia supranuclear do olhar
- i. Sinais cerebelares
- j. Sinais autonômicos precoces
- k. Demência precoce
- l. Liberação piramidal com sinal de Babinski
- m. Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante
- n. Resposta negativa a altas doses de levodopa
- o. Exposição ao MPTP

III. Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de DP (três ou mais são necessários para o diagnóstico):

- a. Início unilateral
- b. Presença do tremor de repouso
- c. Doença progressiva
- d. Persistência da assimetria dos sintomas
- e. Boa resposta à levodopa
- f. Presença de discinesias induzida pela levodopa
- g. Resposta à levodopa por cinco anos ou mais
- h. Evolução clínica de 10 anos ou mais

Publicado na revista *Movement Disorders* em meados de 2015[19], estudo revisa os critérios clínicos da DP, atualizados de acordo com os avanços diagnósticos que ocorreram nos últimos anos em reconhecimento dos sintomas não-motores e pródromos. O critério essencial é o parkinsonismo, definido como bradicinesia, em combinação com pelo menos um dos sintomas tremor de repouso ou rigidez. O exame de todas as manifestações cardinais deve ser realizado conforme descrito no *MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS).

O diagnóstico da DP clinicamente estabelecida requer:

1. Ausência de critérios de exclusão absoluta;
2. Pelo menos dois critérios de suporte; e
3. Inexistência de bandeiras vermelhas (pag.22).

O diagnóstico de DP clinicamente provável requer:

1. Ausência de critérios de exclusão absoluta;

2. Presença de bandeiras vermelhas contrabalançadas por critérios de suporte;

Se houver uma bandeira vermelha, também deve haver pelo menos um critério de suporte;

Se duas bandeiras vermelhas, são necessários pelo menos dois critérios de suporte;

Não são permitidas mais de duas bandeiras vermelhas para esta categoria.

Critérios de suporte

1. Resposta benéfica clara e dramática à terapia dopaminérgica. Durante o tratamento inicial, o paciente retornou ao nível de função normal ou quase normal. Na ausência de documentação clara da resposta inicial, uma resposta dramática pode ser classificada como:

a) Melhoria acentuada com o aumento da dose ou piora acentuada com a diminuição da dose. Pequenas alterações não se qualificam. Documente isso objetivamente (> 30% no MDS-UPDRS parte III com alteração no tratamento) ou subjetivamente (histórico claramente documentado de alterações acentuadas de um paciente ou cuidador confiável);

b) Flutuações inequívocas e marcadas de *on/off*, que devem em algum momento incluir piora previsível no final da dose;

2. Presença de discinesia induzida por levodopa;

3. Tremor em repouso de um membro, documentado no exame clínico (no passado ou no exame atual);

4. A presença de perda olfativa ou desnervação simpática cardíaca na cintilografia com MIBG (metaiodobenzilguanidina)¹;

Critérios de exclusão absoluta: a presença de qualquer um desses achados exclui a DP:

¹ MIBG: A metiodobenzilguanidina (MIBG) é um análogo da noradrenalina, porém sem ação efetiva. A cintilografia com MIBG é um exame de medicina nuclear com diversas finalidades, principalmente no rastreamento de tumores, e que em pacientes com DP tem como objetivo avaliar receptores miocárdios de noradrenalina.

1. Anormalidades cerebelares inequívocas, como marcha atáxica, ataxia ou anormalidades oculomotoras cerebelares (por exemplo: nistagmo, movimentos bruscos de onda quadrada, sacadas hiperométricas);
2. Paralisia supranuclear do olhar vertical para baixo ou lentidão seletiva das sacadas verticais para baixo;
3. Diagnóstico de provável demência frontotemporal, variante comportamental ou afasia progressiva primária, dentro dos primeiros cinco anos de doença;
4. Características parkinsonianas restritas aos membros inferiores por mais de três anos;
5. Tratamento com um uso de bloqueador de receptores de dopamina ou um agente que faz depleção de dopamina em uma dose e tempo consistentes com parkinsonismo induzido por drogas;
6. Ausência de resposta observável à dose elevada de levodopa, apesar de pelo menos moderada gravidade da doença;
7. Perda sensorial cortical inequívoca (isto é, agrafestesia, asteroagnosia com modalidades sensoriais primárias intactas), apraxia ideomotora ou afasia progressiva;
8. Neuroimagem funcional normal do sistema dopaminérgico pré-sináptico;
9. Documentação de uma condição alternativa conhecida por produzir parkinsonismo e plausivelmente conectada aos sintomas do paciente, ou, avaliado por médico especialista, com base na avaliação diagnóstica completa, percebe tratar-se de uma síndrome outra mais provável que DP.

Bandeiras vermelhas:

1. Progressão rápida de prejuízo da marcha que requer uso regular de cadeira de rodas dentro de cinco anos do início;
2. Ausência completa de progressão dos sintomas ou sinais motores acima de cinco anos ou mais, a menos que a estabilidade esteja relacionada ao tratamento;

3. Disfunção bulbar precoce: disfonia ou disartria grave (fala ininteligível na maioria das vezes) ou disfagia grave (exigindo alimentos macios, sonda nasogástrica ou gastrostomia) nos primeiros cinco anos;
4. Disfunção respiratória inspiratória: estridor inspiratório diurno ou noturno ou suspiros inspiratórios frequentes;
5. Insuficiência autonômica grave nos primeiros cinco anos de doença. Isso pode incluir:
 - a) Hipotensão ortostática - diminuição ortostática da pressão arterial dentro de três minutos após ficar em pé por pelo menos 30 mm Hg sistólica ou 15 mm Hg diastólica, na ausência de desidratação, medicação ou outras doenças que possam explicar plausivelmente a disfunção autonômica; ou
 - b) Retenção urinária grave ou incontinência urinária nos primeiros cinco anos de doença (excluindo incontinência de estresse de longa data ou pequena quantidade em mulheres), que não é simplesmente incontinência funcional. Nos homens, a retenção urinária não deve ser atribuída a doença da próstata e deve estar associada a disfunção erétil.
6. Quedas recorrente (> 1 / ano) devido a prejuízo do equilíbrio dentro de três anos do início;
7. Anterocólis desproporcional (distônico) ou contraturas das mãos ou pés nos primeiros 10 anos;
8. Ausência de qualquer característica não motora comum da doença, apesar de cinco anos de duração da doença. Isso inclui disfunção do sono (insônia, sonolência diurna excessiva, transtorno comportamental do sono REM - TCSR), disfunção autonômica (constipação, urgência urinária diurna, ortostase sintomática), hiposmia ou disfunção psiquiátrica (depressão, ansiedade ou alucinações);
9. Sinais inexplicáveis do trato piramidal, definidos como fraqueza piramidal ou hiperreflexia patológica clara (excluindo assimetria reflexa leve e resposta plantar extensora isolada);
10. Parkinsonismo simétrico bilateral. O paciente ou cuidador relata início bilateral dos sintomas sem predomínio lateral e tal predomínio não é observado no exame objetivo.

Os sintomas motores clássicos da DP resultam da depleção de dopamina, por perda de neurônios dopaminérgicos, sendo esta uma das marcas fisiopatológicas da DP, juntamente com a presença de corpos de Lewy. Pesquisadores da década de 1950 identificaram a depleção de dopamina como uma das principais condições associadas a DP, porém a presença de sintomas não motores sugere o envolvimento de outros neurotransmissores como serotonina, adrenalina, glutamato, histamina e acetilcolina [20].

Geralmente os pacientes começam a apresentar sintomas motores da doença após a perda de 50 a 80% dos neurônios dopaminérgicos, sugerindo a existência de mecanismos compensatórios. Ocorre degeneração progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta* assim como de vários núcleos subcorticais, incluindo o *locus coeruleus*, o núcleo basal de Meynert, o núcleo motor dorsal do nervo vago, o núcleo pedúnculo-pontino, os núcleos da rafe e também o hipotálamo e o bulbo olfativo[21].

Microscopicamente, a marca da DP é a presença dos corpos de Lewy, que são inclusões citoplasmáticas, compostas por proteínas, lipídios e outros materiais. O principal componente estrutural é a α -sinucleína. Pesquisas sugerem que sua formação pode ser secundária a processos proteolíticos que envolvem quebra anormal ou superprodução de proteína influenciada por mutações genéticas. Esses agregados patológicos de proteínas são frequentemente acompanhados por neuritos distróficos (neuritos de Lewy), que são principalmente axonais[20, 21].

A hipótese de Braak[22], que faz um estadiamento da DP baseada na distribuição pós morte dos corpos de Lewy, considera o envolvimento sequencial do encéfalo de acordo com seis estágios:

- Estágios um e dois: os corpos de Lewy são observadas principalmente no núcleo motor dorsal do vago, na formação reticular e no núcleo olfativo anterior. Nesses estágios, os pacientes são assintomáticos sob o ponto de vista motor.
- Estágios três e quatro: ocorre envolvimento da substância negra *pars compacta*, *locus coeruleus*, amígdala e, posteriormente, o córtex límbico temporal. As características motoras clínicas típicas começam a se manifestar.

- Estágios cinco e seis: ocorre envolvimento de todo o neocórtex e áreas de alta ordem, incluindo o córtex pré-frontal e as áreas sensoriais e motoras primárias

Publicada por Hawkes et al em 2007[23] e revisada em 2009[24], a hipótese da dupla ocorrência propõe que a patologia associada à α -sinucleína possa de fato ser iniciada nos locais das mucosas nasal e intestinal, especificamente no bulbo olfativo e nos plexos das células entéricas. Há, porém, críticas a esta teoria, cuja popularidade decresceu nos últimos anos [25].

O manejo da DP é complexo e voltado para o controle dos sintomas motores e não motores da DP nos estágios iniciais e avançados da doença. Não tem tratamento curativo ou neuroprotetor disponível até o momento. O tratamento é baseado em abordagens farmacológicas, neurocirúrgicas e de reabilitação.

As terapias aprovadas para o tratamento da DP objetivam aumentar os níveis de dopamina para melhorar os déficits motores associados. Infelizmente, essas abordagens não representam uma solução a longo prazo, à medida que a neurodegeneração dopaminérgica progride e surgem alterações não-dopaminérgicas [26].

3.2 Subtipos da DP

A DP apresenta variados sintomas e distintos cursos clínicos. É possível classificar a doença de acordo com os sintomas motores mais evidentes em forma tremulante, rígido-acinética[1, 27] e também a forma mista. Esta classificação simples, feita com base na observação clínica do paciente, apresenta importância para o melhor estudo e compreensão dos mecanismos da DP e também mostra impacto sobre o prognóstico.

Estudos prévios tentaram correlacionar a presença e a prevalência dos sintomas não motores na DP, sua relação com os subtipos da doença e com o prognóstico como formas de permitir o melhor entendimento sobre os subtipos da doença e até mesmo avaliação de fatores de risco associados.

3.2.1 Idade de início

A DP pode se manifestar em diferentes idades. É considerada de início juvenil quando os sintomas iniciam antes dos 20 anos de idade, precoce (DPp) quando iniciam entre 20 e 40 ou 50 anos[27, 28], a depender do autor, e chamada de início tardio (DPt) quando se manifesta após os 60 anos de idade. Quando comparados, os pacientes com DPp apresentam mais frequentemente tremor e distonia, e os pacientes com DPt as formas com instabilidade postural e alteração da marcha. Os pacientes com DPp geralmente apresentam progressão mais lenta da doença e boa resposta à levodopa. Porém eles cursam com mais complicações ao tratamento medicamentoso, com maior frequência de flutuações motoras e discinesias. Os pacientes com DPt comumente apresentam piora motora mais rápida e também uma maior associação com sintomas não motores da doença como anosmia, demência e depressão[27].

3.2.2 Fenótipo motor

Vários estudos sugerem que as formas tremulantes apresentam progressão mais lenta[29, 30]. As formas com predomínio de rigidez e alteração da marcha estão mais associadas a alguns sintomas não motores como depressão, apatia, alucinações, declínio cognitivo e evolução mais rápida para demência[31]. Um estudo demonstrou que pacientes com a forma tremulante só apresentam déficit cognitivo após o surgimento de instabilidade postural e alterações da marcha[32].

Estas diferenças entre os subgrupos motores são justificadas por alterações anatomopatológicas entre os subgrupos. As formas rígido-acinéticas apresentam média significativamente maior de corpos de Lewy corticais do que as formas tremulantes e maior carga cortical da placa beta-amilóide e angiopatia amilóide cerebral do que as formas com predomínio de tremor[33]. Em contraposição, Selikhova et al. [34] publicaram um estudo que tinha como objetivo mostrar as características patológicas da DP tremulante benigna, que apresenta predominantemente tremor de repouso e evolução lenta. Neste trabalho foi realizado estudo anatomopatológico do cérebro de pacientes divididos em três grupos: pacientes com tremor de repouso como principal achado clínico; pacientes com sinais

parkinsonianos presentes, além do tremor, porém leves; e, pacientes com progressão lenta do tremor e sem alterações da marcha após oito anos de evolução do parkinsonismo. Foi observado que a taxa lenta de progressão da doença correlaciona-se com a perda menos intensa de células da substância negra, embora muitos pacientes apresentem, na fase tardia da doença, achados comuns a pacientes com DP avançada.

Não existe clara definição das diferenças anatomopatológicas entre as formas motoras da DP, mas alguns estudos apontam para a presença de achados característicos para cada subgrupo.

3.2.3 Achados de imagem de encéfalo

Alguns exames de imagem têm sido utilizados como suporte ao diagnóstico da DP, como a tomografia com emissão de pósitron (PET), a cintilografia cerebral (SPECT) e a ressonância magnética (RM) funcional. Achados da PET com fluorodopa tem sido associado com certos sintomas da DP, especialmente bradicinesia[27]. Um estudo com SPECT usando fluoropropil e carbometoxi, comparando pacientes com DP tremulante e DP rígido-acinético mostrou que a captação no putâmen contralateral foi significativamente menor no fenótipo rígido-acinético do que no fenótipo com predomínio de tremor[35]. Outro estudo comparando os achados de SPECT usando os mesmos marcadores em 122 pacientes com DP encontrou diferentes padrões de captação de dopamina com base na análise visual. Os pacientes com predomínio de tremor apresentaram configuração estriatal de "asa de águia", correspondente à perda de dopamina no caudado e no putâmen lateral e os pacientes com DP rígido-acinética apresentaram configuração em forma de "ovo", correspondendo a perda dopaminérgica no putâmen dorsal[36].

Estudos de imagem também demonstraram que a perda de outros neurotransmissores, além da dopamina, contribui para os mecanismos dos sintomas motores e não motores incluindo do tremor parkinsoniano. Por exemplo, perda de serotonina talâmica está relacionada a geração de tremor de repouso[37].

3.2.4 Genética

Nas últimas décadas o conhecimento sobre as alterações genéticas na DP tem aumentado. Cerca de 15% dos pacientes com DP têm história familiar e 5-10% têm uma forma monogênica da doença com herança mendeliana. Até o momento, pelo menos 23 loci e 19 genes causadores de doença para parkinsonismo foram encontrados (Tabela 1)[38, 39], mas muitos outros loci de risco genético e variantes para o fenótipo esporádico de PD foram identificados em vários estudos[39].

Tabela 1

GENES ENVOLVIDOS NAS FORMAS MONOGENÉTICAS DA DP

Denominação	Gene	Locus	Proteína	Tipo de hereditariedade
<i>Park1</i>	SNCA	4q21-22	α-sinucleína	AD
<i>Park2</i>	Parkina	6q25.2-q27	Parkina	AR
<i>Park3</i>	Desconhecido	2p13	Desconhecido	AD
<i>Park4</i>	SNCA	4q21-q23	α-sinucleína	AD
<i>Park5</i>	UCHL1	4p13	Terminal C da ubiquitina hidrolase	AD
<i>Park6</i>	PINK1	1q35-p36	Quinase PTEN-induzida 1	AR
<i>Park7</i>	DJ-1	1p36	DJ-1	AR
<i>Park8</i>	LRRK2	12q12	Dardarina	AD
<i>Park9</i>	ATP13A2	1p36	ATPase lisossomal tipo 5	AR
<i>Park10</i>	Desconhecido	1p32	Desconhecido	<i>Locus de risco</i>
<i>Park11</i>	GIGYF2	2q36-37	Proteína GYF 2; GRB	AD
<i>Park12</i>	Desconhecido	Xq21-q25	Desconhecido	
<i>Park13</i>	HTRA2	2p12	Peptidase serina HTRA 2	AD

<i>Park14</i>	PLA2G6	22q13.1	Fosforilase A2	AR
<i>Park15</i>	FBX07	22q12-q13	Proteína 7 da “Fbox”	AR
<i>Park16</i>	Desconhecido	1q32	Desconhecido	<i>Locus</i> de risco
<i>Park17</i>	VPS35	16q11.2	Proteína vacuolar 35	AD
<i>Park18</i>	EIF4G1	3q27.1	Fator 4 y-1 de iniciação da tradução eucariótica	AD
<i>Park19</i>	DNAJC16	1p31.3	DNAJ/HSP40	AR
<i>Park20</i>	SYNJ1	21q22.11	---	AR
<i>Park21</i>	DNAJC13	3q22.1	---	AD
---	SNCA	---	α-sinucleína	<i>Locus</i> de risco
---	LRRK2	---	---	<i>Locus</i> de risco
---	GBA	---	Glucocerebrosidase	<i>Locus</i> de risco

AD: autossômica dominante; AR: autossômica recessiva

A forma autossômica dominante mais comum de parkinsonismo envolve mutações na repetição de quinase rica em leucina 2 (LRRK2). O fenótipo associado a esta mutação é altamente variável, mas semelhante à DP esporádica, com início tardio, parkinsonismo assimétrico, tremor, porém com menor risco de comprometimento cognitivo e olfativo, embora já foram descritas características atípicas como hipotensão ortostática, demência, alucinações e distúrbios do sono[40].

3.3 Achados patológicos

O diagnóstico definitivo da DP depende da confirmação anatomopatológica feita por autópsia. Patologicamente, a DP é caracterizada pela perda de neurônios da

substância negra *pars compacta* e pela presença de corpos de Lewy nesta região, em outros núcleos aminérgicos e em estruturas límbicas e corticais[41].

Estudo neuropatológico com 27 pacientes com DP rígido-acinética e 18 com DP tremulante mostrou que o subgrupo rígido-acinético teve maior perda neuronal na substância negra *pars compacta*, especialmente na porção lateral e *locus coeruleus* [42]. Outro estudo clínico-patológico encontrou degeneração de um subgrupo do mesencéfalo em pacientes com DP tremulante, mas essa região foi poupada em pacientes sem tremor[43].

Padrões de perda de dopamina no estriado e globo pálido parecem variar entre os diferentes subtipos motores DP. Por exemplo, em contraste com a perda severa de dopamina no globo pálido interno ventral, foram encontrados níveis quase normais de dopamina em gânglios da base de pacientes com DP de predomínio tremulante[44].

Marras et al.[45, 46], em estudo de revisão, discutem os subtipos da DP e consideram apenas os subtipos fenotipicamente definidos, baseados na presença de sintomas e evolução da doença. Os autores não consideram subtipos baseados na etiologia. Após análise de diversos trabalhos, eles propuseram a classificação da DP em três subtipos de acordo com as características clínicas e a partir da análise de grupos em: forma de início precoce, forma tremulante e forma rígido-acinética. A progressão foi marcadamente diferente entre o grupo de início precoce e os outros subgrupos, sendo que o subgrupo de início precoce apresentou maior sobrevida, maior tempo para início de quedas, demência e alucinações, porém um tempo mais curto para início das discinesias. Patologicamente, o grupo rígido-acinético apresentou maior carga de corpos de Lewy, maior frequência de emaranhados neurofibrilares e patologia amilóide. A presença de achados patológicos mais graves caracteriza um grupo com idade de início mais avançada, declínio cognitivo e duração de doença relativamente menor. Esses achados também suportam a relevância biológica dos subtipos clínicos.

Em estudo de coorte longitudinal publicado em 2017, Fereshtenejad et al. [47], introduziram uma proposta de classificação dos subtipos da DP de acordo com um conjunto de avaliações que inclui os sintomas motores predominantes, biomarcadores como os valores de proteína beta amilóide e a razão entre proteína beta amilóide e proteína tau no líquido e a presença de atrofia cerebral na ressonância magnética (RM) de encéfalo.

3.4 Distúrbios do sono

O sono é caracterizado basicamente por duas fases, a fase de movimentos oculares rápidos (REM) e a fase não REM (NREM). Estas fases são definidas pela atividade cerebral, muscular e pelos movimentos oculares[48].

O sono NREM corresponde a cerca de 75% do período do sono e pode ser dividido em quatro estágios:

- A) Estágio um: fase de sonolência. O indivíduo pode ser facilmente despertado;
- B) Estágio dois: há redução da atividade cardíaca e relaxamento muscular;
- C) Estágios três e quatro: sono profundo.

O sono normal começa por NREM e as fases REM e NREM se alternam a cada 90 minutos. Alguns fatores como idade, privação crônica de sono, temperatura e o uso de medicamentos podem modificar a distribuição dos estágios do sono.

Os transtornos do sono podem ser primários ou associadas a diversas outras doenças. A Classificação Internacional dos Transtornos do Sono, terceira edição (ICSD-3), classifica os distúrbios do sono em sete grandes grupos[49, 50]: insônia, distúrbio respiratório associado ao sono, hipersonias de origem central, distúrbios circadianos do ciclo sono-vigília, parassonias, distúrbios do movimento relacionados ao sono e outros distúrbios do sono.

3.4.1 Distúrbios do sono na DP

As alterações do sono são problemas frequentes em pacientes com DP, ocorrendo em mais de 70% dos casos e apresentam variadas etiologias. Os pacientes podem apresentar transtornos do sono noturno e sonolência diurna, sendo que os mais comuns incluem insônia, TCSR e síndrome das pernas inquietas[51]. Os distúrbios do sono são complicações não motoras frequentemente relatadas tanto em estágio

precoce quanto em estágio avançado da doença [52]. Eles geram maior consumo de medicamentos para dormir do que a população adulta idosa em geral[53].

A fragmentação do sono e o despertar precoce são os distúrbios do sono mais frequentes na DP [54]. Os despertares noturnos podem ser prolongados, diminuindo o tempo total de sono e levando a fadiga e sonolência. Eles são mais comuns nos estágios precoces da doença e podem melhorar com o uso de levodopa.

A síndrome das pernas inquietas e a síndrome dos movimentos periódicos dos membros podem ocorrer associadas ou de maneira independente. O reconhecimento destas síndromes em pacientes com DP pode orientar o esquema terapêutico e melhorar a qualidade de vida [55].

A sonolência diurna excessiva na DP é multifatorial e os fatores de risco incluem prejuízo do sono noturno, depressão, demência e uso de drogas dopaminérgicas entre outros [56].

3.4.2 Transtorno comportamental do sono REM

O TCSR se caracteriza por comportamentos que parecem vivenciar sonhos, caracterizados por movimentos e/ou vocalizações. Os movimentos são complexos, não estereotipados, e podem ser gestos leves, socos, pontapés e até movimentos violentos, agredindo a pessoa que está ao lado[57].

A ICSD-3 preconiza quatro critérios para o diagnóstico do TCSR[58, 59] que são:

1. Episódios repetidos de vocalização e/ou comportamento motor complexo durante o sono REM;
2. Esses comportamentos, documentados pela polissonografia, ocorrem durante o sono REM ou, com base na história clínica, presume-se que ocorram durante o sono REM;
3. A polissonografia mostra perda de atonia durante o sono REM;
4. O distúrbio não pode ser claramente causado por outro transtorno de sono, doença mental, medicamentos ou uso de substâncias.

Os sintomas do TCSR normalmente começam na idade adulta tardia. A idade média do diagnóstico é entre 60 e 70 anos. Na maioria dos casos, o início dos sintomas é gradual e progressivo, com atraso de vários anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Se acordar durante o sono, o sujeito estará alerta e orientado. O TCSR acomete 0,5% a 10% da população geral e aproximadamente 2% dos idosos. Alguns estudos mostraram que esta parassonia é mais prevalente em homens, enquanto outros referem não haver diferença entre os sexos[57, 59] .

A supressão fisiológica da atividade motora durante o sono REM é o resultado de vários circuitos neuronais que basicamente se originam na ponte e terminam em neurônios motores da medula espinhal. A atonia normal durante o sono REM leva a uma quietude da atividade motora, permitindo a consolidação da memória relacionada ao sono. A perda da atonia muscular durante o sono REM, que leva ao TCSR, parece estar relacionada à disfunção dos núcleos pontinos da formação reticular. Contudo, o exato mecanismo deste transtorno do sono REM não está totalmente elucidado. Presume-se que envolve diversas estruturas de tronco encefálico, dentre as quais o locus cerúleos, subcerúleo, substância cinzenta periaquedutal, junção mesopontina ventral, núcleo tegmental pedunculopontino e núcleos bulbares (Figura 1).

Uma hipótese é de que o TCSR ocorra devido a degeneração específica de uma população de neurônios glutamatérgicos localizados no núcleo sublaterodorsal da ponte. Outra possibilidade é a lesão de neurônios pré-motores glicinérgicos e GABAérgicos do núcleo ventromedial do bulbo. Alguns estudos mostraram a presença de corpos de Lewy nas áreas do mesencéfalo e da ponte envolvidas na atonia do sono REM [60].

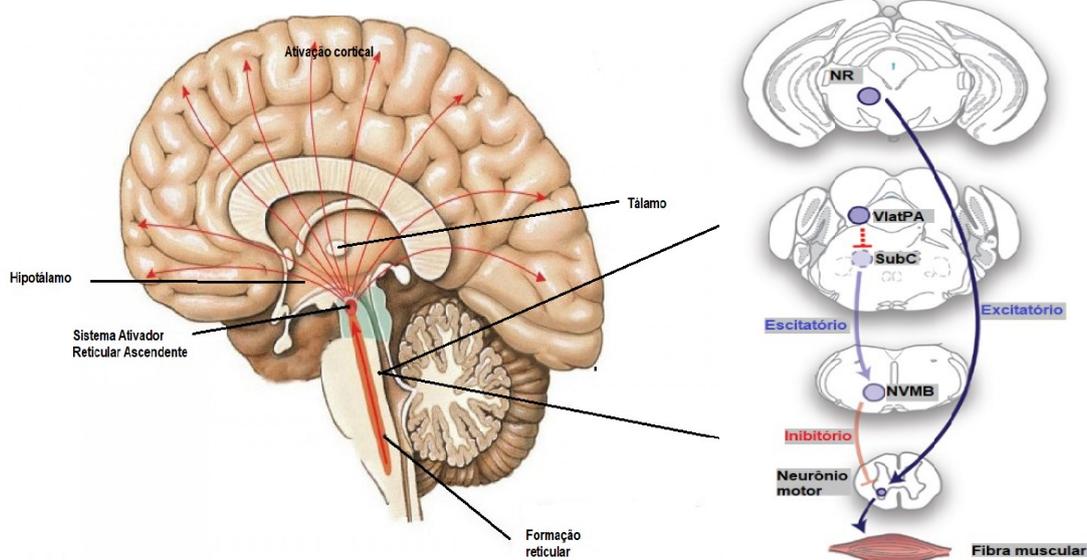


Fig.1- TCSR

NR: Núcleo rubro; VlatPA: substância cinzenta periaquedutal ventro-lateral; SubC: subcerúleo; NVMB: núcleo ventromedial do bulbo.

Figura adaptada de Fraigne et al.[60]

A polissonografia é necessária para o diagnóstico definitivo do TCSR. Os achados característicos da polissonografia incluem a presença de sono REM sem atonia, com aumento sustentado do tônus muscular durante o sono REM, aferido por eletromiografia no mento, e surtos excessivos de atividade muscular transitória no mento ou membros durante o sono REM.

O TCSR é classificado como provável quando existe o relato de comportamento anormal durante o sono REM sem documentação pela polissonografia. É chamado subclínico quando alterações eletrofisiológicas sustentadas são encontradas na polissonografia sem história compatível, sendo que nem todos estes pacientes desenvolverão TCSR clássico[59].

Considerando que a polissonografia é um exame longo e que não está amplamente disponível, alguns questionários foram desenvolvidos para rastreamento do TCSR e que possibilitam o diagnóstico de provável TCSR.

O RBDSQ, *REM sleep behavior disorder screening questionnaire*, validado em 2007, é o questionário mais amplamente utilizado. É auto-aplicável e composto por 10 itens

com respostas “sim” ou “não” e com pontuação máxima de 13 pontos. Outro questionário, o *Hong Kong Questionnaire*, RBDQ-HK[61], foi validado em 2010. Apresenta 13 questões, também auto-aplicáveis, e acrescenta a opção “não sei” dentre as respostas. Avalia a presença e a gravidade dos sintomas do TCSR. O inventário Innsbruck, validado em 2012[62], é mais simples, contempla nove itens, dos quais sete são específicos para TCSR e dois (números quatro e nove) são para outros transtornos de sono. Também em 2012 foi validado o RBD1Q[63], que é composto por uma única questão: “Você já foi informado ou suspeitou de si mesmo que parece “realizar seus sonhos” enquanto dorme (por exemplo, socando, agitando os braços no ar, fazendo movimentos de corrida etc.)?”. Tem como possíveis respostas “sim” ou “não”. O *Mayo Sleep Questionnaire* não é específico para TCSR, mas foi validado para rastreio do TCSR[64]. Contém 16 questões, sendo um item específico para TCSR que, quando positivo, deverá seguir o preenchimento de subitens específicos sobre TCSR.

O TCSR pode ser classificado como idiopático (TCSR_i), quando ocorre na ausência de qualquer doença neurológica ou outra possível causa, ou, como secundário, se vinculado a doenças neurodegenerativas, sendo particularmente associado a sinucleinopatias como a DP, demência com corpos de Lewy e atrofia de múltiplos sistemas.

Em alguns pacientes, o TCSR precede o desenvolvimento da síndrome motora em doenças neurodegenerativas em meses e até décadas, levando ao questionamento quanto a ser apropriado denominar de “idiopático” algumas formas deste transtorno do sono. Este assunto é discutido no próximo item.

3.4.3 Transtorno comportamental do sono REM idiopático

O TCSR, sem a presença de doença neurodegenerativa, foi descrito em 1986 e com alguns relatos fenomenológicos semelhantes na década de 1970. Ele apresenta disfunção do sistema nervoso central durante o sono e também no período de vigília, com prejuízo da atividade cortical, alterações neuropsicológicas e disfunção autonômica[65]. Diversos estudos mostraram a presença de anormalidades na

variabilidade da frequência cardíaca, cintilografia miocárdica e teste de reflexo autonômico cardiovascular em pacientes com TCSRi (Tabela 2).

Tabela 2

ACHADOS RELACIONADOS AO TCSRi

Autor	Ano	País	TCSRi (N)	Método diagnóstico do TCSR	Achados
Postuma et al.[66]	2010	Canadá	99	polissonografia	Pessoas com TCSR apresentaram disfunção autonômica cardíaca na mesma proporção entre os que desenvolveram e os que não desenvolveram doença neurodegenerativa
Frauscher et al.[6]	2012	Áustria	15	polissonografia	Presença de disfunção autonômica em pacientes com TCSRi
Sorensen et al.[67]	2013	Dinamarca	11	polissonografia	Pacientes com TCSRi apresentam atenuação da atividade simpática
Ferini-Strambi et al.[7]	2014	multicêntrico	318	polissonografia	Pessoas com TCSRi tem mais problemas com o funcionamento gastrointestinal, cardiovascular e urinário
Lee et al.[68]	2015	Coreia	17	polissonografia	TCSRi está relacionada a disfunção autonômica, predominantemente adrenérgica e cardiovagal
Aguirre-Mardones et al.[69]	2015	Espanha	44	polissonografia	TCSRi está associado a hiposmia e constipação intestinal
Bedard et al.[70]	2019	Canadá	5	polissonografia	Foi realizada tomografia com emissão de pósitron com marcador específico e observadas alterações colinérgicas cerebrais em pacientes com TCSRi
Zitser et al.[71]	2020	Estados Unidos	20	polissonografia	Alterações sudomotoras são comuns em pacientes com TCSRi

TCSR: Transtorno comportamental do sono REM

TCSRi: Transtorno comportamental do sono REM idiopático

Estudos prévios sugerem também que o tipo e gravidade destas alterações disautonômicas podem ser preditores do desenvolvimento de doença neurodegenerativa associada ao TCSR[72].

Existe literatura recente, porém crescente, correlacionando a presença de alguns sintomas não motores com TCSR como fator de risco para conversão do TCSRi em DP. A descoberta e validação de marcadores da conversão fenotípica do TCSRi para doença neurodegenerativa é importante também para o direcionamento de estudos visando o desenvolvimento de medicações neuroprotetoras.

Existem alguns relatos da presença de alterações histopatológicas em pacientes com TCSRi que não apresentaram manifestações clínicas de doença neurológica. Essas alterações incluíram a presença de corpos de Lewy no tronco encefálico em um paciente e em um outro houve decréscimo dos neurônios monoaminérgicos no *locus coeruleus* e na substância negra[73].

Publicado em 2013, estudo espanhol de coorte[74] avaliou 44 pacientes com TCSRi. Destes, quatro permaneceram livres de doença até o final do seguimento realizado entre novembro de 1991 e julho de 2013. Ainda assim, os quatro apresentaram anormalidades estriatais na neuroimagem com transportador de dopamina (DAT), um apresentou alterações na ultrassonografia transcraniana e dois tiveram anormalidades no teste de olfato.

Assim, o conceito de TCSRi é controverso e o uso do termo “idiopático” parece não ser muito adequado. Outras denominações já foram sugeridas como TCSR criptogênico e TCSR isolado para se referir aos estágios do TCSR sem outros sintomas. Alguns autores sugerem que o TCSR é um sintoma da alfa-sinucleinopatia e não uma entidade isolada[74, 75].

3.4.4 Transtorno comportamental do sono REM na DP

Estima-se que pacientes com TCSRi apresentem risco entre 20% e 45% de desenvolver DP ou demência nos primeiros cinco anos da doença e este valor aumenta com o decorrer do tempo chegando a mais de 80% dos homens com aproximadamente três décadas de evolução do TCSR[59, 73]. Número expressivo dos

pacientes com DP apresentam TCSR, porém esta estatística varia amplamente em diferentes estudos indo de 15% a mais de 70%[76-78]. A maioria dos estudos consideram a prevalência clínica do TCSR na DP e poucos realizaram polissonografia, conforme ilustra a Tabela 3.

Considerando o modelo de Braak et al [22] para a DP, os estágios pré-sintomáticos da doença são caracterizados por depósito de corpos de Lewy no tegmento da ponte, bulbo e núcleo olfativo. Isto explica o fato do TCSR preceder os sintomas motores do DP em alguns casos, mas não justifica o fato de muitos pacientes com DP não apresentarem TCSR[79].

Tabela 3
PREVALÊNCIA DO TCSR NA DP

Autor	Ano	País	Total de pacientes com DP	Método diagnóstico	Prevalência de TCSR (%)
Mahajan et al.[5]	2014	Estados Unidos	418	RBDSQ	27,0%
Munhoz et al.[80]	2014	Brasil	100	ICSD-RBD	58,0%
Kim et al.[81]	2014	Coreia	202	ICSD-RBD	57,4%
Aygun et al. [1]	2014	Turquia	104	ICSD-RBD	NT T 45,2% 54,8%
Jankovick et al. [76]	2015	Sérvia	97	RBDQ-HK	15,5%
Alatriste-Booth et al.[82]	2015	Brasil	120	polissonografia	35,1%
Swallow et al.[83]	2016	Reino Unido	1.719	RBDSQ	43,3%
Chahine et al.[84]	2016	Multicêntrico	423	RBDSQ	25,5%
Suzuki et al.[85]	2017	Multicêntrico	436	RBDSQ	35,1%

TCSR: Transtorno comportamental do sono REM; DP: doença de Parkinson; ICSD-RBD: Critérios mínimos para TCSR de acordo com a Classificação internacional de distúrbios do sono; RBDSQ: *REM sleep behavior disorder screening questionnaire*; RBDQ-HK: *RBD Questionnaire-Hong Kong*, T: Forma tremulante da DP; NT: Forma rígido-acinética da DP

Zhang et al.[78] publicaram estudo de metanálise e meta-regressão sobre a prevalência do TCSR na DP. Foram analisados 28 estudos, publicados entre 2010 e 2016, com um total de 8.689 pacientes com DP. Menos da metade destes estudos considerou achados polissonográficos para a definição diagnóstica de TCSR e a prevalência do TCSR variou entre 19,2% e 69,8%. Outro grupo chinês publicou metanálise sobre a prevalência do TCSR nos casos de DP em fase inicial. Os autores selecionaram oito estudos, incluindo 2.462 pacientes com DP e a prevalência média foi de 23,6%, variando de 4,3% até 69,4%. Apenas um destes estudos utilizou polissonografia para definição do diagnóstico do TCSR[86]. Estas metanálises mostraram que a heterogeneidade entre os estudos avaliados foi alta[78]. As diferenças concernem, principalmente, à metodologia utilizada por cada autor para obter o diagnóstico do TCSR, alguns utilizando questionários, outros polissonografia. Dentre os estudos que utilizaram apenas as características clínicas do TCSR, diferentes questionários foram aplicados, sendo que cada questionário tem sensibilidade e especificidade distintos e não existe uma comparação da eficácia diagnóstica entre os questionários mais frequentemente utilizados. Os estudos de prevalência incluem ainda populações não homogêneas, com diferentes etnias, idades e tempo de duração da DP, sendo bem documentado que o TCSR é mais prevalente em mais idosos e nas fases mais avançadas da DP[77]. Por último, o TCSR apresenta sintomas recorrentes, podendo o paciente ficar meses sem apresentar sintomas após período de intensa manifestação. Como grande parte dos estudos de prevalência é transversal, isto cria fator de confusão e também limita inferências de causalidade. Assim, a despeito de numerosos estudos publicados sobre o assunto, a prevalência real do TCSR na DP não é conhecida e apenas estimada.

A presença do TCSR em paciente com DP parece estar relacionada à progressão mais rápida dos sintomas motores e associa-se com aumento de alguns sintomas não motores da doença, como declínio cognitivo, alterações psiquiátricas e disfunção autonômica[2, 4, 77, 87].

Estudo publicado em 2019, realizado na Califórnia[87], avaliou a presença de TCSR em 776 pacientes com DP. Esses pacientes foram classificados, de acordo com o sintoma motor predominante, em subtipo com alteração da marcha e instabilidade postural, domínio de tremor e indeterminado e foram avaliados entre os anos 2001 e 2007 e reavaliados entre 2011 e 2017. A prevalência total de TCSR foi de 21%.

Pacientes com o subtipo com alteração da marcha e instabilidade postural e TCSR tiveram piora motora mais rápida evidenciada através da pontuação do UPDRS-III. Todos os pacientes com TCSR progrediram duas vezes mais rápido para abaixo do ponto de corte do mini-exame do estado mental (MEEM). Estudos prévios já apontavam associação entre TCSR e outros sintomas não motores na DP como ilustra a Tabela 4.

Tabela 4
ACHADOS RELACIONADOS A PRESENÇA DO TCSR NA DP

Autor	Ano	País	Total de pacientes com DP	TCSR (% do total)	Achados relacionados aos sintomas motores da DP	Achados relacionados aos sintomas não motores da DP
Postuma et al.[88]	2011	Canadá	53	60%	-	Desnervação autonômica cardíaca está associada não a DP mas a presença do TCSR
Kim et al.[77]	2014	(revisão)	-	-	-	TCSR associado a alucinações e demência
Mahajan et al[5]	2014	Estados Unidos	418	27%	Indivíduos com TCSR foram 1,66 vezes mais propensos a ter piores sintomas motores	Não houve diferença na presença de depressão entre pacientes com e sem TCSR
Fantini et al.[89]	2015	multicêntrico	216	53%	-	TCSR está associado ao aumento do risco do desenvolvimento de transtornos do controle do impulso
Cui et al.[90]	2017	China	403	-	-	A presença de TCSR foi fator de risco para

						desenvolvimento de ansiedade (OR:1,029 e <i>p</i> valor:0,037)
Liu et al.[4]	2017	China	141	21,3%	-	Pacientes com TCSR apresentaram maior proporção de ansiedade, depressão, constipação, alucinações e maior prevalência de hipotensão ortostática
Jozwiak et al.[91]	2017	Canadá	93	56,9%	-	TCSR está associado à perfil com maior déficit cognitivo e a maior frequência de diagnóstico de declínio cognitivo leve
Pagano et al. [2]	2018	Multicêntrico	421	37,5%	A presença de TCSR foi relacionada a progressão mais rápida dos sintomas motores da DP	TCSR associou-se a maior risco de declínio cognitivo e a maior número de sintomas não motores associados a DP como alucinações, dor, fadiga, constipação e problemas urinários
Kang et al. [92]	2018	Revisão sistemática	-	-	Maior frequência do TCSR no fenótipo de predomínio rígido- acinética da DP	TCSR como fator de risco para o desenvolvimento de demência e alucinações.
Kim et al.[93]	2018	Revisão sistemática	-	-	-	o TCSR na DP está associado a maior gravidade

Liu et al.[94]	2019	China	158	19,6%	-	da doença e a um risco aumentado da mortalidade e sugerem que o TCSR seja marcador de um subtipo da DP. TCSR está relacionado a declínio cognitivo, outras alterações do sono e ansiedade
Banks et al.[95]	2019	Estados Unidos	100	-	-	TCSR está relacionado a bloqueio motor da marcha
Baig et al.[3]	2019	Reino Unido	921 (na primeira avaliação)	-	-	TCSR não está associado a maior risco de desenvolvimento de transtornos do controle do impulso
Bargiotas et al.[96]	2019	Suíça	64	40%	-	TCSR está associado a apatia e a aumento da gravidade dos sintomas depressivos
Pilotto et al.[97]	2019	Revisão sistemática	-	-	-	Aumento do risco de declínio cognitivo em pacientes com DP e TCSR. Sugerem a existência de um fenótipo maligno da DP, quando associado a presença de TCSR e hipotensão ortostática, que seria caracterizado pela progressão

Long et al.[98]	2020	China	2.440	41,4%	Pacientes com DP e TCSR apresentaram sintomas motores mais graves, com maior dose diária de levodopa, discinesia e <i>wearing off</i> mais frequentes e maior pontuação na escala Hoehn Yahr	mais rápida de declínio cognitivo e instabilidade postural. Os escores não motores da escala EASNM*, prejuízo cognitivo, sonolência diurna excessiva, constipação intestinal, depressão apareceram com pior desempenho nos pacientes com DP e TCSR
------------------------	------	-------	-------	-------	--	--

TCSR: Transtorno comportamental do sono REM; DP: doença de Parkinson;
EASNM: escala de avaliação de sintomas não motores

Estas publicações são recentes e sustentam uma tendência à identificação do TCSR como marcador de um subtipo da DP, com sintomas motores e não motores mais frequentes e graves, e de pior prognóstico. A proposta de classificação do TCSR como manifestação da DP ou de outras sinucleinopatias reforça a hipótese de que o TCSR é um marcador de um subtipo da DP[97, 99, 100].

3.5 Disfunção autonômica e alterações do sono

Disautonomia, definida como um prejuízo no funcionamento do sistema nervoso autonômico, pode ser causada por uma ampla variedade de fatores e doenças. Geralmente o paciente com disfunção autonômica apresenta mais que um sintoma. Dentre as disfunções autonômicas frequentes na DP, a mais comum é a disfunção cardiovascular com resposta vasovagal anormal e que pode levar à síncope. Outras

manifestações comuns são relacionadas à síndrome de taquicardia postural (POTS) ou a DP e outros parkinsonismos.

Diversas áreas encefálicas podem modular a atividade do sistema nervoso autônomo, destacando-se a amígdala esquerda, a ínsula, substância cinzenta periaquedutal e o córtex cingulado[101]. Estas áreas estão distribuídas através do prosencéfalo e tronco cerebral (Figura 2).

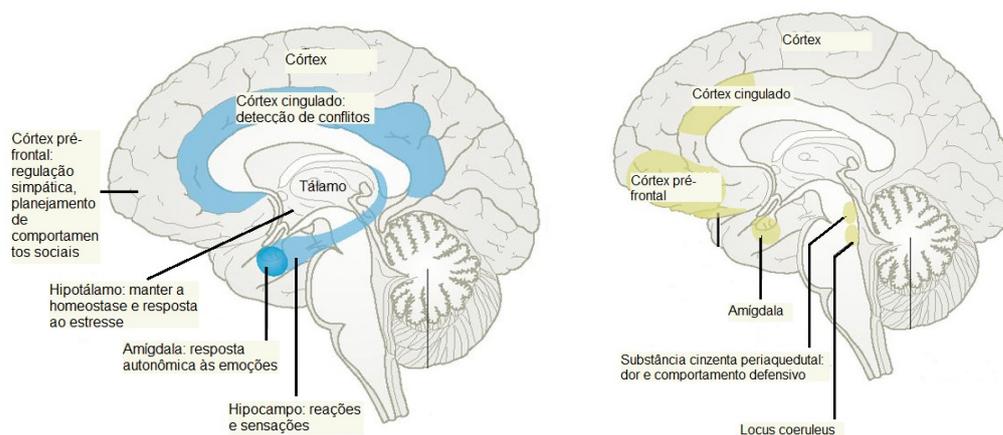


Figura 2– Áreas do sistema nervoso central envolvidas no controle autônomo.

Figura adaptada de Fenster et al.[102]

Embora o sono não seja considerado uma função regulada pelo sistema nervoso autônomo, existem áreas do sistema nervoso central (SNC) que modulam os dois sistemas. Assim, as interações entre o sono e o sistema autônomo podem ocorrer e serem, descritivamente, separadas nas três situações listadas a seguir[103].

Primeiramente em situações nas quais uma patologia gera prejuízo dos sistemas autônomicos e sono, como as sinucleinopatias, com neurodegeneração de núcleos do tronco encefálico envolvidos na patogênese do TCSR e degeneração de áreas autônomicas centrais e periféricas. Outro cenário é a falha dos mecanismos de controle cardiorrespiratório relacionados ao sono que podem causar ou agravar uma disfunção autônoma, justificando, dentre outros, a maior prevalência de arritmia cardíaca noturna em pacientes com apneia obstrutiva do sono. Por último, uma

condição na qual a disfunção autonômica pode causar ou agravar um distúrbio do sono, como, por exemplo, na disautonomia familiar.

A fisiopatologia das disautonomias é complexa e esta revisão não tem como objetivo descrever todos os mecanismos envolvidos.

Os grupos de células autonômicas, presentes no hipotálamo e tronco encefálico (Figura 3), estão em íntima relação com os grupos celulares envolvidos na regulação do ciclo sono-vigília.

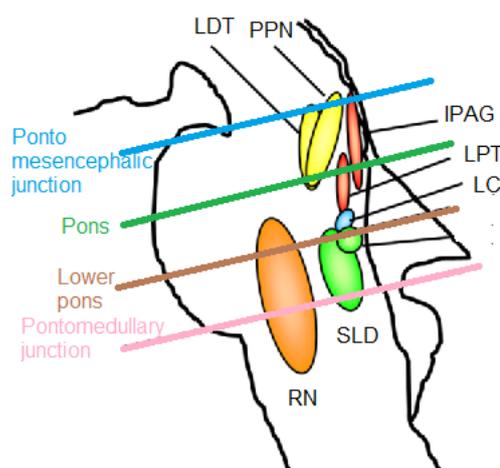


Figura 3 – Localização aproximada de importantes áreas envolvidas no controle do TCSR e na modulação autonômica central; LDT: núcleo tegmental laterodorsal; PPN: núcleo pedunculopontino; IPAG: substância cinzenta periaquedutal; LPT: tegmento pontino lateral; LC: *Locus coeruleus*; SLD: núcleo sublateralodorsal; Núcleos da rafe.

Figura adaptada de Boeve et al.[59]

O sono é promovido pelos neurônios do núcleo pré-óptico ventrolateral do tálamo, que secretam GABA e o neuropeptídeo galanina. O estado de vigília é regulado por vias colinérgicas e monoaminérgicas. Estes neurônios estão envolvidos na geração do TCSR. As vias monoaminérgicas têm origem no tronco encefálico e enviam projeções para o hipotálamo e o córtex. No hipotálamo existem também neurônios glutaminérgicos e secretores de hipocretina que enviam projeções para todos os núcleos monoaminérgicos, sendo fundamentais na manutenção do estado de vigília. Os neurônios secretores de hipocretina são importantes no controle autonômico, enviando projeções para vários centros reguladores do sistema nervoso autônomo

como o núcleo do trato solitário e a substância cinzenta periaquedutal[104]. A parte lateral do bulbo contém vias aferentes e eferentes autonômicas que atuam no controle respiratório durante o sono, associada aos núcleos pontinos.

3.6 Disfunção autonômica na DP

A prevalência de sintomas disautonômicos na DP varia entre 14 e 80%. Esta grande variação deve-se principalmente à metodologia utilizada para o diagnóstico e ao transtorno autonômico avaliado em cada estudo. Muitos estudos incluem população heterogênea e alguns não utilizam questionários validados[105].

Dentro do espectro de sintomas não motores da DP, as disautonomias, incluindo hipotensão ortostática, constipação intestinal, sialorreia, disfunção urinária e sexual, são manifestações frequentes, presentes em todos os estágios da doença. Porém, as disfunções autonômicas são mais comuns nas fases mais avançadas da DP e levam a significativa piora da qualidade de vida e prejuízo do convívio social.

Na DP, a presença de síndrome disautonômica está associada à deterioração da qualidade de vida, independentemente da duração da doença, declínio cognitivo ou gravidade dos sintomas motores[106].

Evidências sugerem que as disfunções autonômicas, principalmente quando de início precoce, estão relacionadas a progressão mais rápida dos sintomas cardinais da DP e a redução da sobrevida[107].

Diversos estudos mostram que os sintomas não motores da DP têm importante impacto na qualidade de vida, especialmente depressão, declínio cognitivo e alterações do sono. Alguns destes estudos ainda referem que os sintomas não motores têm maior impacto sobre a qualidade de vida do que os sintomas motores da doença [108].

A hipotensão ortostática apresenta importante impacto na qualidade de vida e também na morbi-mortalidade do paciente com DP. Ela é definida por queda da pressão sistólica em 20mmHg e/ou da diastólica em 10 mmHg após três minutos de mudança do decúbito dorsal para a posição de pé[109]. As manifestações clínicas são variadas e, por vezes, inespecíficas. Pode se manifestar como tontura, vertigem, visão turva ou ter complicações mais graves como síncope e quedas. É relatada entre 30% e

60%[110] dos pacientes com DP e pode ser causada por disfunção autonômica embora outras condições como hipovolemia, pobre condicionamento físico e medicamentos possam contribuir. É importante o diagnóstico precoce da hipotensão ortostática para fornecer orientações comportamentais ao paciente, reavaliar as medicações em uso e prevenir as consequências mais graves.

A constipação intestinal, uma síndrome caracterizada por sintomas colônicos e anorretais, pode anteceder os sintomas motores da DP em até duas décadas. Nestes pacientes, a motilidade intestinal está reduzida e, adicionalmente, pode haver comprometimento de todo o trato gastrointestinal[111]. A prevalência de constipação em DP varia entre 50% e 80% e cerca de 20% dos pacientes com DP tem constipação antes de apresentarem os sintomas motores da doença[112]. Além do comprometimento funcional, o sofrimento psicossocial aumenta com a constipação intestinal, gerando um impacto negativo na qualidade de vida do paciente com DP.

A sialorreia é definida por quantidade excessiva de saliva e controle inadequado da saliva na cavidade oral. Como consequência, o paciente pode derramar saliva ou aspirá-la, podendo até apresentar pneumonia por aspiração. Sialorreia na DP tem prevalência variável de 10 a 84%[113] e é mais frequente nos períodos de não funcionamento da medicação.

Os sintomas do trato urinário têm sido reconhecidos como complicações não motoras da DP desde a descrição da doença por James Parkinson em 1817. Eles são classificados em irritativos, obstrutivos ou mistos. Os sintomas irritativos, os mais frequentes na DP, incluem noctúria, aumento da frequência e urgência urinária. Problemas urinários podem afetar até 86% dos pacientes com DP[105].

A função sexual é um processo complexo que depende do funcionamento mecânico do organismo e da saúde emocional. A disfunção sexual é comum em pacientes com DP, por vezes associada com transtorno depressivo do humor. É uma queixa mais frequente em pacientes jovens do sexo masculino com DP. Os sintomas mais comuns são disfunção erétil e ejaculação precoce. Disfunção erétil tem sido reportada em 50 a 79% dos pacientes com DP[114]. Em mulheres com DP, desconforto vaginal, perda de lubrificação e insatisfação com a experiência sexual são as queixas mais frequentes. Outro aspecto é que os sintomas motores da DP como rigidez e bradicinesia podem dificultar a atividade sexual.

Os sintomas clínicos relativos à disfunção autonômica muitas vezes são subjetivos, difíceis de diagnosticar e apresentam fatores de confusão como a presença de comorbidades e uso de medicamentos. Com o objetivo de obter um diagnóstico mais precoce e preciso, os testes de reatividade autonômica auxiliam a detecção de disautonomias, quantificam a gravidade dos déficits e determinam a distribuição e o local da lesão autonômica. Existem diversos testes utilizados para a avaliação da função autonômica. Dentre estes ressaltam-se testes para a avaliação da resposta autonômica reflexa simpática colinérgica, cardiovagal e adrenérgica. Estes testes não são amplamente difundidos, necessitam de material de custo elevado e profissional treinado para a realização. No item de metodologia deste trabalho alguns deles são descritos em mais detalhes.

3.7 Relação entre TCSR e disfunção autonômica na DP

O TCSR e a disfunção autonômica estão correlacionados e são comuns na DP (Tabela 5), porém não está claro se a disautonomia está mais intimamente relacionada ao TCSR ou à DP propriamente dita.

Tabela 5

RELAÇÃO ENTRE TCSR E DISFUNÇÃO AUTONÔMICA NA DP

Autor	Ano	País	Amostra	Achados
Nomura et al.[115]	2013	Japão	82 pacientes com DP	A existência de TCSR está associada a hipotensão ortostática na DP
Anang et al.[116]	2014	Canadá	80 pacientes com DP	Disfunção autonômica cardiovascular, TCSR, alteração da marcha e habilidade de discriminação entre cores são fortes preditores do desenvolvimento de demência na DP
Kim et al.[117]	2016	Coreia	94 pacientes com DP dos quais 53 tinham TCSR	TCSR na DP esteve associado a hipotensão ortostática
Hong et al.[118]	2017	Revisão	-	Sugere que as disfunções autonômicas estão associadas ao TCSR e que, quando associadas, são um pródromo da DP. Porém, ressalta a importância de outros estudos que comprovem esta hipótese
Kim et al.[119]	2017	Coreia	160 pacientes com DP	Pacientes com DP e baixa captação de MIBG* tiveram mais TCSR, hipotensão ortostática, constipação intestinal e declínio cognitivo quando comparados com aqueles com captação normal DP associado a TCSR e disfunção autonômica apresenta progressão mais rápida da doença com sintomas motores mais proeminentes nos estágios iniciais da DP
Fereshtehnejad et al.[120]	2017	Revisão	-	DP associado a TCSR e disfunção autonômica apresenta progressão mais rápida da doença com sintomas motores mais proeminentes nos estágios iniciais da DP
Al-Qassabi et al.[121]	2018	Canadá	150 pessoas (49 TCSRi, 40 DP, 20 parkinsonismo atípico e 41 controles)	A medida cutânea de sudorese em pacientes com DP E TCSR foi significativamente menor do que nos pacientes com DP sem TCSR e também nos controles, sugerindo diferença na deposição periférica de alfa-sinucleína entre estes subgrupos
Zitser et al. [72]	2019	Revisão	-	Sintomas autonômicos são comuns em pessoas com TCSRi, sendo reportados em até 94% dos pacientes. A presença e a gravidade dos sintomas

disautonômicos em pessoas com TCSR está relacionada ao risco de conversão para DP.

Sugere também que a presença de disfunção autonômica e TCSR na DP está associada a um subtipo maligno da DP

DP: doença de Parkinson; TCSR: Transtorno comportamental do sono REM; TCSRi: Transtorno comportamental do sono REM idiopático; MIBG: cintilografia miocárdica com metaiodobenzilguanidina (MIBG)

Dentro deste cenário, as disfunções autonômicas associadas ao TCSR podem ser um marcador pré-clínico da DP[118]. Os sintomas autonômicos são comuns no TCSRi, sendo que a presença e a gravidade dos sintomas podem estar correlacionados com a taxa de conversão fenotípica [72]. A presença de TCSR e disfunção autonômica está associada à conversão fenotípica para DP, à coexistência de outros sintomas, como declínio cognitivo, e a piora motora mais rápida da DP[120], caracterizando o que alguns autores têm chamado de forma maligna da DP[72]. Ferini-Strambi et al. [7] demonstram que pacientes com TCSRi apresentam pontuação no questionário para sintomas de disfunção autonômica na DP, o SCOPA-AUT (*Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic*), maior do que os controles, com alterações gastrointestinais mais graves. Aguirre-Marcondes et al. [69] também demonstraram a presença de disfunção autonômica associada ao TCSR. Enquanto a literatura é bem consistente em demonstrar a gravidade dos sintomas autonômicos no TCSR, não está bem definida a correlação entre disfunção autonômica e presença do TCSR em pacientes com DP. Vários estudos, entretanto, têm mostrado maior prevalência e gravidade de sintomas autonômicos em pacientes com DP e TCSR[122], conforme ilustrado na Tabela 5 acima. Estes achados sugerem que a gravidade da disfunção autonômica correlaciona-se com a taxa de conversão de TCSRi para DP.

Desta forma, investigar a presença do TCSR e da disfunção autonômica desde o início da manifestação da síndrome parkinsoniana pode contribuir no manejo do paciente, tanto em relação ao tratamento farmacológico, não farmacológico como também na

organização da expectativa futura do paciente, especialmente nos casos de maior gravidade e prognóstico mais reservado.

4. Pacientes e Métodos

4.1 Desenho do estudo e pacientes

Trata-se de estudo clínico, transversal.

Foram recrutados 211 pacientes que se encontram em acompanhamento com a equipe de Neurologia do Hospital Sarah de Brasília com diagnóstico de DP e 48 controles.

4.1.1 Critérios de inclusão

Para os pacientes, os critérios de inclusão foram:

- Ter diagnóstico de DP conforme os critérios do Banco de Cérebro de Londres para DP[18].
- Ter idade igual ou superior a 40 anos na ocasião do início dos sintomas.

Para os controles, os critérios de inclusão foram:

- Sujeitos hígidos.
- Ter idade igual ou superior a 40 anos.

4.1.2 Critérios de exclusão

Para os pacientes, os critérios de exclusão foram:

- Casos de DP em familiares e parentes de primeiro grau, parkinsonismo atípico ou plus, parkinsonismo secundário.
- Pacientes com diabetes mellitus
- Pacientes em uso contínuo de antidepressivos inibidores da receptação da serotonina e/ou noradrenalina no último mês da realização da polissonografia.

- Pacientes em uso de benzodiazepínicos na última semana anterior a realização da polissonografia.
- Pacientes submetidos à simpatectomia prévia.

Para os controles foram excluídos:

- Pessoas com diagnóstico de qualquer doença neurológica.
- Pessoas com diagnóstico de diabetes mellitus.
- Pessoas com diagnóstico de fibrilação atrial ou em uso de marcapasso.

Os pacientes foram distribuídos em dois subgrupos: DP com TCSR confirmado por polissonografia e DP que não apresentam TCSR. Foram considerados os critérios da ICSD-3[49] para o diagnóstico clínico de TCSR.

Os dados demográficos foram obtidos através de formulário padronizado (Anexo 1) preenchido pelo médico avaliador. Neste questionário consta também a informação das comorbidades apresentadas, baseadas apenas no relato do paciente e/ou acompanhante.

4.1 Procedimentos e avaliações

Na avaliação clínica geral, foi realizado o exame neurológico completo, com paciente sob efeito das medicações para tratamento da doença de Parkinson (em ON), foram avaliadas alterações da fala e da linguagem, questionado o uso de auxílio à locomoção e a percepção do paciente e familiares sobre a presença ou não de alterações da memória. Foi analisada a marcha dos pacientes e caracterizada como marcha atípica ou normal ou marcha alterada. A marcha normal é uma sequência repetitiva de movimentos dos membros inferiores que move o corpo para frente enquanto simultaneamente mantém a estabilidade no apoio. É um movimento complexo e o padrão individual da marcha é influenciado pelo sexo, idade, comportamento, personalidade e fatores socioculturais[123, 124]. Foi considerada como marcha alterada qualquer mudança do padrão descrito antes, especialmente

com as características da marcha parkinsoniana como redução do comprimento da passada, presença de bloqueio motor, dificuldade de iniciar a marcha ou festinação[125].

Os pacientes foram divididos em dois subgrupos de acordo com o sintoma motor predominante no início do quadro, em forma tremulante e forma rígido-acinética, baseado pelo relatado do próprio paciente ou em anotação feita no prontuário pelo neurologista assistente na ocasião do primeiro atendimento no Hospital Sarah.

4.1.1 Questionários e escalas

Todos os pacientes participantes foram submetidos a avaliação do estágio da doença e grau de incapacidade através das escalas de Hoehn Yahr (Anexo 2) e escala de atividades de vida diária de Schwab e England (Anexo 3). Foi realizada a MDS-UPDRS completa para avaliação de aspectos motores e não-motores, subjetivos e objetivos da DP (Anexo 4).

Para rastreio de declínio cognitivo foi aplicado o MEEM de Folstein (Anexo 5), que é uma escala rápida, de fácil aplicação e considerando que este estudo não tem como objetivo a avaliação cognitiva detalhada dos pacientes. Foram utilizados os pontos de corte de acordo com as recomendações de Brucki et al.[126] e que são:

analfabetos: 20 pontos

1 a 4 anos de escolaridade: 25 pontos

5 a 8 anos: 26 pontos

9 a 11 anos: 28 pontos

maior ou igual a 12 anos: 29 pontos

Para avaliação da qualidade de vida foi aplicado o *Parkinson Disease Questionnaire–39* (PDQ-39 – Anexo 6). Todos os participantes do estudo, pacientes e controles, foram submetidos a realização de RM de encéfalo, polissonografia e testes autonômicos, descritos a seguir.

4.1.2 Ressonância magnética de encéfalo

A RM de encéfalo foi realizada em um dos três aparelhos seguintes: Trio®, a Tim system 3T (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany); Prisma® 3T (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) ou Discovery® 750 3T (GE Healthcare, Waukesha, USA). Foram realizadas ao menos as seguintes sequências: Susceptibilidade (SWI, Siemens ou SWAN, GE); T1 volumétrico em gradiente espoliado (MP-RAGE, Siemens ou BRAVO, GE); Axiais: T2, DIFUSÃO e CORONAL: T2 com saturação de gordura. Foram adquiridas sequências FLAIR volumétrico ou 2D em plano axial. Para avaliação das hiperintensidades de substância branca de encéfalo foi usada a escala de Fazekas[127]. A volumetria do encéfalo foi determinada visualmente por radiologista experiente. Adicionalmente, os exames foram enviados para o VolBrain e avaliada a volumetria total do encéfalo quantitativamente de acordo com o sexo e a idade. O VolBrain, acessado através do site <https://volbrain.upv.es/>, foi desenvolvido por José V. Manjón (IBIME, UPV, Espanha) e Pierrick Coupé (LaBRI UMR 5800, Université de Bordeaux, CNRS, França). Este programa analisa automaticamente os dados volumétricos do cérebro registrado em RM. O programa produz um relatório em PDF com os volumes dos principais tecidos da cavidade intracraniana. Ele também fornece informações de volume de algumas áreas macroscópicas, como hemisférios cerebrais, cerebelo e tronco cerebral.

4.1.3 Polissonografia

O estudo de polissonografia consiste em eletro-oculografia direita e esquerda; eletromiografia de mento, perna direita e esquerda; eletroencefalografia com montagem em referencial e longitudinal, usando os seguintes canais: FP1, F7, T3, T5, F3, C3, P3, O1, FP2, F8, T4, T6, F4, C4, P4, O2 e Cz; eletrocardiograma (ECG); avaliação do fluxo nasal com cânula de pressão e do fluxo oro-nasal pelo termistor; determinação do esforço torácico e abdominal com pletismografia por indutância; oximetria de pulso; mensuração de CO₂ transcutâneo; sensor de posição; sensor de ronco e monitorização por circuito interno de vídeo. Todos os participantes foram submetidos a polissonografia completa noturna no Hospital Sarah, usando aparelho

EMBLA (Embla® N7000, Embla System Inc., Broomfield, Colorado, Estados Unidos da América) contendo sete canais de eletroencefalograma (canais frontais, centrais e occipitais, assim como Cz), dois canais de eletrooculograma, dois canais de eletromiografia de membros inferiores, flexores superficiais dos dedos das mãos e intercostais, terminstor, cânula oronasal, cintas torácica e abdominal, oximetria de pulso, capnografia transcutânea, ECG e sensor de ronco. O estadiamento das fases do sono foi feito de acordo com as recomendações do manual de classificação do sono e eventos associados, regras, terminologia e especificações técnicas da Academia Americana de Medicina do Sono Versão 2.1.

4.1.4 Testes de reatividade autonômica

Os testes autonômicos têm como principais objetivos detectar a presença de disautonomia, quantificar a gravidade dos déficits e determinar a distribuição e o local da lesão autonômica.

Os testes de reatividade autonômica foram realizados no Hospital Sarah, por médico especializado, Dr Sérgio Henrique Rodolpho Ramalho, cardiologista, CRM-DF 14920 ou Dra Pérola de Oliveira, neurologista, CRM-DF 18078, e em laboratório com condições ambientais controladas, silencioso, com temperatura e umidade relativa do ar constantes e monitoradas. Os pacientes permanecem em repouso por 10 minutos antes do início dos exames.

Todos os indivíduos foram submetidos a quatro testes para quantificação da resposta autonômica reflexa[128]: teste quantitativo sudomotor axonal reflexo (Q-Sweat®, WR Medical Electronics, Stillwater, MN); resposta (variação) da frequência cardíaca à respiração profunda (HRDB); a manobra de Valsalva e o teste de inclinação ortostática. Para os três últimos testes acima citados foram usados o módulo HRV (WR Medical Electronics, Stillwater, MN), o dispositivo Finometer (FMS, Amsterdam, Netherlands) para obter a pressão arterial a cada batimento cardíaco e a frequência cardíaca. Os dados foram processados e analisados no programa Testworks (WR Medical Electronics, Stillwater, MN). O protocolo dos testes é detalhado a seguir:

- 1) Teste quantitativo sudomotor axonal reflexo (QSART)[129]

O teste da sudorese reflexa é realizado para avaliar a integridade do sistema sudomotor pós-ganglionar e o reflexo axonal com objetivo de determinar a distribuição da perda de suor, o que é conseguido através da liberação de acetilcolina na pele, a qual ativa receptores das glândulas sudoríparas écrinas.

O teste requer a estimulação elétrica da pele, denominada iontoforese, que permite que a acetilcolina estimule as glândulas sudoríparas. Um dispositivo com três compartimentos é fixado à pele. O compartimento externo deste dispositivo é preenchido com acetilcolina que penetra na pele para estimular a sudorese. O compartimento intermediário é preenchido com ar, para evitar a passagem de umidade. No compartimento interno é aferida a variação de umidade (medidor de suor). É aplicada corrente elétrica contínua, de 2mA por cinco minutos, e a umidade no interior do compartimento é medida continuamente, antes, durante e até cinco minutos após o estímulo. O teste baseia-se no fato de que o terminal do axônio da glândula sudorípara sob o compartimento externo é ativado por iontoforese de acetilcolina. Isto gera impulso que caminha para um ponto da ramificação e deste lugar para o terminal do axônio distal, por baixo do compartimento interno, onde a acetilcolina é liberada e a produção de suor ocorre. São aferidos o volume de sudorese (mmol/cm^2) e a latência, em quatro sítios padronizados, a saber: região medial proximal do antebraço, região lateral proximal da perna, região medial distal da perna e dorso do pé esquerdo (Fotos 1 e 2). Em caso de algum impedimento do uso dos sítios à esquerda, como por exemplo por falta de integridade da pele, poderão ser analisados os sítios análogos à direita.

Resposta reduzida (inferior ao percentil cinco da referência) ou ausente indica disfunção pós-ganglionar da função sudomotora simpática colinérgica, também chamada disautonomia colinérgica. A transpiração excessiva e persistente é considerada fora do padrão de normalidade fisiológica. Assimetria entre os dois membros superior a 25% é considerada anormal. Obter resposta normal no teste não exclui um envolvimento pré-ganglionar.

Foto 1 – QSART - Teste quantitativo sudomotor axonal reflexo



Foto 2 – QSART – Teste quantitativo sudomotor axonal reflexo - detalhe do equipamento



2) Resposta (variação) da frequência cardíaca à respiração profunda (HRDB)[130]

A frequência cardíaca é afetada por diversas variáveis como idade, frequência respiratória, profundidade da respiração, hipocapnia, posição do sujeito avaliado, função cardíaca, uso de determinados medicamentos, entre outros.

O teste é uma medida da atividade parassimpática cardiovagal (Fotos 3 e 4). Para sua realização, o paciente é monitorado com eletrocardiograma. É realizada monitorização de oito ciclos respiratórios em frequência de cinco incursões/minuto e aferida a média das diferenças entre a maior e a menor frequência em cada ciclo, considerando os cinco ciclos contínuos de maior amplitude e gerando o índice HR. São estabelecidos valores de normalidade da variação da frequência cardíaca de acordo com a faixa etária. Pela impossibilidade técnica para quantificação, ciclos com elevado número de extrassístoles são evitados, bem como pacientes com fibrilação atrial e uso de marcapasso não podem ter essa medida aferida. É considerada anormal o valor do índice HR abaixo do percentil cinco para idade e gênero. Assim, por exemplo, para um homem de 50 anos, o índice HR pode variar entre 7 (percentil 5) e 27 (que é o percentil 95). Valores abaixo de 7 são considerados anormais e indica disautonomia.

Foto 3 – HRDB - Resposta (variação) da frequência cardíaca à respiração profunda



Foto 4 – HRDB – Resposta (variação) da frequência cardíaca à respiração profunda - característica da curva a ser analisada



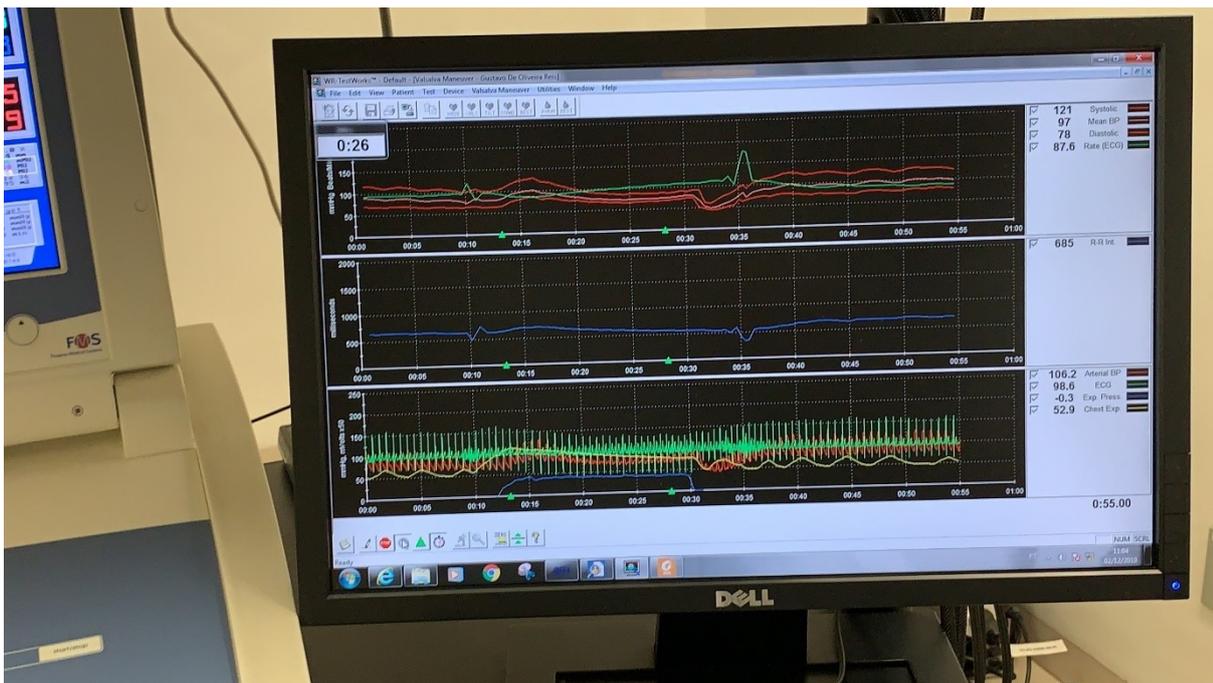
3) Manobra de Valsalva[130]

É um teste da função adrenérgica e cardiovagal.

O paciente, em posição supina, é instruído a soprar através de um bocal conectado a manômetro aneróide durante 15 segundos após inspiração profunda e mantendo pressão de 40 mmHg[66] (Fotos 5 e 6). O índice ou taxa de Valsalva é a relação entre o maior intervalo RR (obtido no traçado eletrocardiográfico após a manobra) e o menor intervalo RR (durante a manobra), e é uma medida predominantemente cardiovagal, sendo considerada anormal quando abaixo do percentil cinco para idade e gênero. Quando os índices HRDB e de Valsalva estão anormais, isto configura disautonomia cardiovagal. Quando apenas um é anormal, ou seja, os índices HRDB e de Valsalva são divergentes, nada pode-se concluir sobre a existência ou não de disautonomia cardiovagal. A morfologia da curva de pressão arterial batimento-a-batimento, composta de quatro fases, mostra que as fases I, II precoce e III expressam a influência mecânica da pressão intratorácica aumentada sobre a pressão arterial; já as fases II tardia e IV expressam a resposta barorreflexa, predominantemente simpática adrenérgica. A ausência de uma dessas fases configura qualitativamente disautonomia simpática adrenérgica.

Em pacientes com disautonomia ocorre tipicamente hipotensão arterial sustentada durante a manobra, sem elevação súbita da pressão arterial após a redução da pressão intratorácica e ausência da bradicardia reflexa após o fim da manobra.

Fotos 5 e 6- Manobra de Valsalva



4) Teste de inclinação[130]

É um exame que avalia o comportamento do ritmo cardíaco e da pressão arterial em resposta a variações da postura corporal.

O paciente é submetido a inclinação na maca em ortostatismo passivo a 70 graus por cinco minutos e repouso pré e pós inclinação por dois minutos (Fotos 7 e 8). São aferidos pressão arterial e frequência cardíaca batimento a batimento e suas inter-relações ao ortostatismo.

Fotos 7 e 8 – Teste de inclinação (“Tilt Test”)





Pacientes sem alterações autonômicas tendem a apresentar redução transitória dos níveis sistólico e diastólico da pressão arterial com recuperação dentro de um minuto. Pacientes com falência adrenérgica tendem a apresentar redução acentuada e progressiva dos níveis de pressão arterial e variação da frequência cardíaca, geralmente bradicardia, e podem apresentar sintomas premonitórios de síncope.

Também é considerada resposta disautônômica, de predominante comprometimento adrenérgico, a redução de mais de 20mmHg de pressão arterial sistólica (PAS) e/ou 10mmHg de pressão arterial diastólica (PAD), com sintomas de intolerância postural e/ou resposta cronotrópica inadequada (<1bpm de elevação para cada 1mmHg de redução da PAS). Para a definição de disautonomia adrenérgica deve-se considerar a morfologia da curva de pressão arterial durante a manobra de Valsalva, especialmente a ausência das fases II tardia e IV e a redução da PAS e/ou PAD durante o teste de inclinação conforme os critérios acima descritos.

4.1.4.1 Análise dos testes de reatividade autonômica

Este estudo tem também como objetivo a análise de disautonomia nos subgrupos de pacientes parkinsonianos. A avaliação de disautonomia, seja ela clínica ou através de exames complementares, como foi realizado no presente estudo, é bastante discutível e controversa. Existem conflitos sobre os valores de normalidade para a nossa população, já que os valores atualmente usados são referentes à população norte-americana, com claras diferenças genéticas e climáticas. Outro aspecto é em relação a interpretação dos exames, por vezes com alterações mínimas ou incipientes que são de difícil categorização. A princípio tende-se a interpretar qualquer alteração mínima como um exame não normal, mas entende-se que pacientes com exame francamente alterados e por vezes até sintomáticos, diferem dos outros com estas alterações incipientes e sem qualquer sintoma. São consideradas alterações mínimas ou incipientes no teste de sudorese a presença de apenas um sítio alterado ou a presença de dois sítios alterados, porém que sejam independentes, incongruentes ou de distribuição aleatória, como, por exemplos alteração somente no antebraço e perna distal ou somente em perna proximal e pé. Na avaliação cardiovagal, é considerada como alteração mínima a presença de índices cardiovagais divergentes. São consideradas alterações mínimas ou incipientes na avaliação simpática adrenérgica, a ausência de apenas uma das fases barorreflexas, mesmo em inclinação de 20 graus, ou divergência de respostas entre curva de pressão na manobra de Valsalva e no teste de inclinação. Estas alterações incipientes também podem ser observadas em alguns pacientes do grupo controle, aumentando os questionamentos sobre a interpretação mais adequada para estes achados mínimos de exames. Assim, com

objetivo de reduzir os vieses de interpretação, foram feitas três formas distintas de avaliação em relação aos dados encontrados nos testes de reatividade autonômica, que são:

- 1) Disautonomia exame normal x exame não normal, sendo que se considerou como não normal qualquer alteração encontrada, incluindo alterações mínimas ou incipientes
- 2) Disautonomia franca x disautonomia não franca. Foi classificada como disautonomia franca a presença de disautonomia colinérgica e/ou cardiovagal e/ou adrenérgica e incluído no grupo disautonomia não franca os resultados normais e as alterações mínimas ou incipientes em qualquer um dos testes.
- 3) Análise comparativa das variáveis numéricas e qualitativas encontradas em cada uma das quatro etapas da bateria de testes de reatividade autonômica. Para esta avaliação usamos versão simplificada do *composite autonomic scoring scale* (CASS), inspirada no método utilizado por Lee et al.[68] em estudo prévio para avaliação de disfunção autonômica em pessoas com TCSRi. O CASS original, descrito em 1993 por Low PA[131], não foi utilizado devido à complexidade da escala e por ter sido poucas vezes testada em outros estudos.

4.2 Análise estatística

A normalidade da distribuição das variáveis numéricas foi verificada pelo teste Shapiro Wilk. As variáveis numéricas que não apresentaram distribuição normal gaussiana foram expressas em termos de mediana, primeiro e terceiro quartil. E as variáveis numéricas que apresentaram distribuição normal gaussiana foram expressas em termos de médias e desvio padrão.

Na comparação das variáveis numéricas com distribuição normal gaussiana entre os dois grupos independentes aplicou-se o teste paramétrico t-student. Na comparação das variáveis numéricas sem distribuição normal gaussiana entre dois grupos independentes aplicou-se o teste não paramétrico de Mann Whitney e entre três grupos independentes aplicou-se o teste não paramétrico de Kruskal Wallis.

Para verificar a hipótese de associação entre as variáveis categóricas com os grupos aplicou-se o teste Qui-quadrado de Pearson ou o Teste Exato de Fisher. O valor residual ajustado foi usado como referência para indicar qual classe das variáveis está associada a um dos grupos.

Para o ajuste de modelos de regressão multivariados, foram selecionadas as variáveis com $p < 0,20$. As variáveis foram inseridas uma a uma ao modelo de regressão, a começar por aquelas com menor p -valor. Quando uma variável apresentava um p -valor que fosse superior ao nível de significância de 0,05 a variável era retirada do modelo. Modelos de regressão de Poisson com matriz de covariâncias robusta e regressão logística multinomial foram ajustados aos dados quando os desfechos avaliados eram dois e três grupos, respectivamente. Todas as análises foram realizadas no software SPSS® 18.

4.3 Aspectos Éticos

Os aspectos éticos e as implicações legais foram respeitados de acordo com a resolução 466 de 12/12 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras da pesquisa envolvendo seres humanos. Foi garantido o sigilo aos informantes e a impossibilidade do uso dos dados em âmbitos diferentes aos da pesquisa. Os pacientes receberam um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 7) para assinatura após explanação dos objetivos da pesquisa e leitura pelos participantes e/ou seus cuidadores em caso de o paciente não estar apto a assinar.

Este projeto foi aprovado do comitê pelo comitê de ética em pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais (CEP/APS) em Brasília-Distrito Federal, sob o número CAAE: 61393116.7.0000.0022 (Anexo 8).

5. Resultados

5.1 Dados Gerais

Foram avaliados 211 pacientes e 48 controles. Dos pacientes recrutados, 120 preencheram os critérios de inclusão para a participação no estudo.

Na Tabela 6, encontram-se os valores descritivos para cada uma das 15 variáveis no cruzamento dessas variáveis com o grupo controle e os subgrupos de DP, ou seja, TCSR e NTCSR. As estimativas das médias e desvio padrão, das medianas, primeiro e terceiro quartis e das frequências e porcentagens também se encontram na Tabela 6, juntamente com o p -valor do teste de associação para essas variáveis.

Das 15 variáveis dos dados gerais testadas, 3 apresentaram associação significativa ao nível de significância de 0,20 e foram levadas para a análise multivariada para confirmar associação. As variáveis que apresentaram associação significativa foram idade ($p=0,104$), tempo de duração da doença ($p=0,012$), IMC ($p=0,030$), osteoporose ($p=0,042$) e outras comorbidades ($p=0,005$).

Tabela 6
DADOS DESCRITIVOS E ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DOS DADOS GERAIS.

Variável	TCSR (n=55)	NTCSR (n=65)	Controle (n=48)	p
Idade ³	65,0(57,0-70,0)	62,0(55,0-67,0)	57,5(51-65,5)	0,104
Idade ao início dos sintomas ⁴	55,82(±9,58)	54,97(±7,29)	-	0,556
Tempo de duração da doença	8,0(5,0-10,0)	5,0(4,0-8,0)	-	0,012*
Sexo ¹				0,353
Masculino	37(67,3)	42(64,6)	26(54,2)	
Feminino	18(32,7)	23(35,4)	22(45,8)	
IMC	26,9(24,3-28,7)	25,3(23,3-28,2)	-	0,243
IMC - categórico	53	61	-	0,030*
Normal	14(26,4)	28(45,9)†	-	
Sobrepeso	34(64,2)†	24(39,3)	-	
Obesidade	5(9,4)	9(14,8)	-	
Naturalidade ²				0,487

Norte	3(5,6)	3(4,7)	0(0)	
Nordeste	18(33,3)	25(39,1)	14(29,2)	
Centro-Oeste	10(18,5)	13(20,3)	13(27,1)	
Sudeste	21(38,9)	19(29,7)	16(33,3)	
Sul	1(1,9)	3(4,7)	5(10,4)	
Exterior	1(1,9)	1(1,6)	0(0)	
Procedência²				0,310
Norte	1(1,8)	4(6,2)	0(0)	
Nordeste	4(7,3)	1(1,5)	0(0)	
Centro-Oeste	46(83,6)	58(89,2)	48(100)	
Sudeste	4(7,3)	2(3,1)	0(0)	
Escolaridade²				0,309
Analfabeto	4(7,3)	5(7,7)	1(2,1)	
1 a 4 anos	10(18,2)	10(15,4)	3(6,3)	
5 a 8 anos	12(21,8)	14(21,5)	7(14,6)	
9 a 11 anos	12(21,8)	15(23,1)	12(25,0)	
≥ 12 anos	17(30,9)	21(32,3)	25(52,1)	
Etilismo¹				0,791
Não	44(80,0)	55(84,6)	39(81,3)	
Sim	11(20,0)	10(15,4)	9(18,7)	
Tabagismo¹				0,563
Não	30(54,5)	37(56,9)	31(64,6)	
Sim	25(45,5)	28(43,1)	17(35,4)	
Disfagia²				0,428
Não	51(92,7)	60(92,3)	47(97,9)	
Sim	4(7,3)	5(7,7)	1(2,1)	
HAS¹				0,379
Não	35(64,8)	40(62,5)	25(52,1)	
Sim	19(35,2)	24(37,5)	23(47,9)	
Hipotireoidismo²				0,246
Não	54(98,2)	60(92,3)	44(91,7)	
Sim	1(1,8)	5(7,7)	4(8,3)	
Osteoporose²			-	0,042*
Não	51(92,7)	65(100)	-	
Sim	4(7,3)†	0(0)	-	
HPB²			-	0,725

Não	52(94,5)	60(92,3)	-
Sim	3(5,5)	5(7,7)	-
Outras comorbidades¹			0,005*
Não	44(80,0)	58(89,2)	48(100,0)
Sim	11(20,0)	7(10,8)	0(0,0)

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HPB: Hiperplasia prostática benigna

Frequência (%); Média (\pm desvio padrão); Mediana (1ºQuartil - 3ºQuartil); ¹Teste Qui-quadrado de Pearson; ²Teste Exato de Fisher; ³Teste Kruskal Wallis; ⁴Teste de Mann Whitney; *p-valor<0,05; †valor residual ajustado>1,96.

Do total de pacientes recrutados, 120 pacientes com diagnóstico de DP foram incluídos e alocados em dois subgrupos: 55 pacientes com TCSR e 65 NTCSR e comparados com 48 controles. Noventa e um pacientes foram excluídos conforme Tabela 7 abaixo.

Tabela 7
PACIENTES EXCLUÍDOS

Critério de Exclusão	N= 91 (%)
Declínio cognitivo (MMSE abaixo do corte)	17(18,7)
Diabetes	18(19,8)
Gaucher (DNA)	1(1,1)
História Familiar	17(18,6)
Início dos sintomas <40 anos	12(13,2)
Menos que quatro anos de doença	2(2,2)
Não completou protocolo	22(24,2)
Parkinsonismo atípico	1(1,1)
RM de encéfalo sugeriu depósito de ferro	1(1,1)

MMSE: Mini exame do estado mental de Folstein; RM: Ressonância magnética

5.2 Medicamentos

Na Tabela 8, encontram-se os valores descritivos para cada uma das nove variáveis avaliadas no cruzamento com os subgrupos de DP, TCSR e NTCSR. As estimativas das frequências e das porcentagens também se encontram na Tabela 8, juntamente com o p-valor do cruzamento.

Das nove variáveis avaliadas, apenas duas apresentaram associação significativa ao nível de significância de 0,20 e foram levadas para a análise multivariada para confirmar associação. Foram elas levodopa ($p=0,062$) e a sua dose equivalente ($p=0,081$).

Tabela 8

DADOS DESCRITIVOS E ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Variável	TCSR (n=55)	NTCSR (n=65)	p
Levodopa²			0,062*
Não	0(0)	5(7,7)	
Sim	55(100)†	60(92,3)	
Pramipexol¹			0,436
Não	31(56,4)	32(49,2)	
Sim	24(43,6)	33(50,8)	
Entacapona¹			0,812
Não	49(89,1)	57(87,7)	
Sim	6(10,9)	8(12,3)	
Amantadina¹			0,763
Não	46(83,6)	53(81,5)	
Sim	9(16,4)	12(18,5)	
Rasagilina²			0,660
Não	52(94,5)	63(96,9)	
Sim	3(5,5)	2(3,1)	
Selegilina²			1,000
Não	53(96,4)	63(96,9)	
Sim	2(3,6)	2(3,1)	
Biperideno²			1,000
Não	53(98,1)	63(96,9)	
Sim	1(1,9)	2(3,1)	
Rotigotina patch²			0,593
Não	53(96,4)	64(98,5)	
Sim	2(3,6)	1(1,5)	
Dose Equivalente de Levodopa (mg/dia)³	875(600-1.300)	750(462-1.075)	0,081*

Frequência; 1Teste Qui-quadrado de Pearson; 2Teste Exato de Fisher; 3 Teste de Mann-Whitney; * p -valor<0,05; †valor residual ajustado>1,96.

5.3 Avaliação Clínica

Na Tabela 9, encontram-se os valores descritivos para cada uma das 10 variáveis e no cruzamento dessas variáveis com os grupos TCSR e NTCSR. As estimativas das medianas, primeiro e terceiro quartis e das frequências e porcentagens também se encontram na Tabela 8, juntamente com o p -valor do cruzamento dessas variáveis. Das 10 variáveis da Escala, cinco apresentaram associação significativa ao nível de significância de 0,20 e foram levadas para a análise multivariada para confirmar

associação. As variáveis que apresentaram associação significativa foram discinesia ($p=0,140$), instabilidade postural ($p=0,078$), marcha ($p=0,010$), postura ($p=0,061$) e auxílio-locomção ($p=0,005$).

Tabela 9
AValiação CLÍNICA

Variável	TCSR (n=55)	NTCSR (n=65)	p
Forma¹			0,533
Tremulante	36(65,5)	46(70,8)	
Rígido-acinética	19(34,5)	19(29,2)	
Lateralidade¹			0,863
Esquerda	22(40,0)	25(38,5)	
Direita	33(60,0)	40(61,5)	
Discinesia na hora do exame¹			0,140
Não	46(83,6)	60(92,3)	
Sim	9(16,4)	5(7,7)	
Instabilidade Postural²			0,078
Não	48(87,3)	63(96,9)	
Sim	7(12,7)	2(3,1)	
Marcha¹			0,010*
Alterada	24(43,6)†	14(21,5)	
Normal	31(56,4)	51(78,5)†	
Postura²			0,061
Ereta	20(36,4)	34(57,6)	
Discretamente curva	22(40,0)	25(42,4)	
Curva	13(23,6)	6(9,2)	
Auxílio Locomção²			0,005*
Não	43(78,2)	62(95,4)	
Sim	12(21,8)	3(4,6)	
Linguagem²			0,359
Hipofonia	20(36,4)	29(44,6)	
Normal	35(63,6)	36(55,4)	
Queixa de alteração de memória¹			0,733
Sem queixas	22(40,0)	28(43,1)	
Queixas	55	65	0,359

Frequência(%); ¹Teste Qui-quadrado de Pearson; ²Teste Exato de Fisher; * $p<0,05$; †valor residual ajustado $>1,96$.

5.4 Escalas

Na Tabela 10, encontram-se os valores descritivos para cada uma das 13 variáveis no cruzamento dessas variáveis com os grupos controle (quando foi o caso), e os subgrupos TCSR e NTCSR. As estimativas das medianas, primeiro e terceiro quartis e das frequências e porcentagens também se encontram na Tabela 10, juntamente com o p -valor do cruzamento dessas variáveis.

Das 13 variáveis, sete apresentaram associação significativa ao nível de significância de 0,20 e foram levadas para a análise multivariada para confirmar associação. As variáveis que apresentaram associação significativa foram Hoehn Yahr ($p=0,070$), Schwab and England ($p=0,001$), MDS-UPDRS II ($p=0,022$), MDS-UPDRS III ($p=0,091$), MDS-UPDRS total ($p=0,129$), MEEM ($p=0,002$) e o sub-escore do MDS-UPDRS III para sintomas axiais ($p=0,015$).

A mediana do Schwab and England é significativamente menor no subgrupo TCSR (90,0) quando comparada ao subgrupo NTCSR. Em relação ao MDS-UPDRS II, a mediana do grupo TCSR é significativamente maior ao do grupo NTCSR, sendo o mesmo válido para a somatória do sub-escore de sintomas axiais do MDS-UPDRS III. E para a variável MEEM, o que se verifica é que a mediana do grupo TCSR é significativamente menor do que a dos grupos controle e NTCSR, porém entre os grupos controle e NTCSR não há diferença significativa entre eles.

Tabela 10
DADOS DESCRITIVOS E ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DAS ESCALAS

Variável	TCSR(n=55)	NTCSR (n=65)	Controle (n=48)	p
Hoehn Yahr ¹	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	-	0,070
Schwab and England ¹	80,0(80,0-90,0)	90,0(80,0-90,0)	-	0,001*
MDS-UPDRS I ¹	13,0(8,0-17,0)	11,0(7,0-18,0)	-	0,702
MDS-UPDRS II ¹	15,0(11,0-21,0)	12,0(7,5-16,5)	-	0,022*
MDS-UPDRS III ¹	33,0(24,0-44,0)	28,0(24,0-37,5)	-	0,091
Subscore Rigidez ¹	6,0(5,0-7,0)	6,0(4,0-7,0)	-	0,246
Subscore Bradicinesia ¹	14,0(11,0-18,0)	14,0(10,0-17,5)	-	0,349
Subscore Sintomas Axiais ¹	2,0(1,0-4,0)	1,0(0,0-2,0)	-	0,015*
Subscore Tremor ¹	3,0(0,0-8,0)	5,0(0,0-8,0)	-	0,913
MDS-UPDRS IV ¹	5,0(3,0-8,0)	4,0(2,0-7,0)	-	0,284
MDS-UPDRS Total ¹	64,0(55,0-82,0)	60,0(43,0-75,0)	-	0,129
MEEM ²	28,0(27,0-29,0)	29,0(26,0-29,0)	29,0(28,0-30,0)	0,002*

Frequência(%); Mediana (1ºQuartil - 3ºQuartil); ¹Teste de Mann Whitney; ²Teste de Kruskal Wallis; *p-valor<0,05.

Na Tabela 11, encontram-se os valores descritivos para cada uma das oito variáveis do PDQ 39 no cruzamento com os subgrupos de DP, TCSR e NTCSR. As estimativas

das medianas, primeiro e terceiro quartis também se encontram na Tabela 11, juntamente com o p -valor do cruzamento dessas variáveis entre os grupos.

Das oito variáveis do PDQ testadas, três apresentaram associação significativa ao nível de significância de 0,20 e foram levadas para a análise multivariada para confirmar associação. As variáveis que apresentaram associação significativa foram bem-estar emocional ($p=0,137$), cognição ($p=0,199$) e desconforto corporal ($p=0,099$).

Tabela 11
DADOS DESCRITIVOS E ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DO PDQ 39

PDQ 39 Domínios	TCSR (n=55)	NTCSR (n=65)	p
I - Mobilidade ³	32,5(15-55)	32,5(12,5-52,5)	0,874
II- AVD's ³	33,3(18,75-50,0)	33,3(12,5-50,0)	0,694
III- Bem-estar emocional ³	41,67(25,0-54,17)	29,17(16,7-58,3)	0,137*
IV - Estigma ³	25,0(6,25-37,5)	18,75(0,0-43,75)	0,597
V - Suporte social ³	16,67(0,0-33,3)	8,33(0,0-33,3)	0,407
VI - Cognição ³	31,25(12,5-50,0)	25,0(12,5-43,75)	0,199*
VII - Comunicação ³	16,67(12,5-33,3)	16,67(8,3-33,3)	0,803
VIII - Desconforto corporal ³	50,0(25,0-66,7)	41,7(25,0-58,3)	0,099*

Mediana (1ºQuartil - 3ºQuartil); ³Teste Kruskal Wallis; * p -valor<0,05.

5.6 Polissonografia

Na Tabela 12, encontram-se os valores descritivos para cada uma das variáveis de polissonografia no cruzamento dessas variáveis com o grupo controle e os subgrupos de DP. As frequências e porcentagens também se encontram na Tabela 12, juntamente com o valor de p do cruzamento dessas variáveis.

Das variáveis de polissonografia, nenhuma apresentou associação significativa ao nível de significância de 0,20.

Tabela 12
DADOS DESCRITIVOS E ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DE
POLISSONOGRAFIA

Variável	TCSR (n=55)	NTCSR (n=65)	Controle (n=48)	<i>p</i>
Microdespertares fragmentação do sono¹				0,935
Não	17(30,9)	22(33,8)	15(31,2)	
Sim	38(69,1)	43(66,2)	33(68,8)	
Apneia¹				0,236
Não	14(25,5)	18(27,7)	7(14,6)	
Sim	41(74,5)	30(72,3)	41(85,4)	
Movimentos Leve periódicos do sono¹				0,319
Sim	46(83,6)	60(92,3)	43(89,6)	
Não	9(16,4)	5(7,7)	5(10,4)	
				0,935

Frequência (%); ¹Teste Qui-quadrado de Pearson; †valor residual ajustado > 1,96.

5.7 Ressonância Magnética de Encéfalo

Na Tabela 13, encontram-se os valores descritivos para cada uma das variáveis de RM de encéfalo, no cruzamento dessas variáveis com o grupo controle e os subgrupos de DP, TCSR e NTCSR. As frequências e porcentagens também se encontram na Tabela 13, juntamente com o *p*-valor do cruzamento dessas variáveis.

Das variáveis de Ressonância magnética de encéfalo, apenas Fazekas (*p*=0,025) apresentou associação significativa ao nível de significância de 0,20. Das 3 variáveis da volumetria (VolBrain), nenhuma apresentou associação significativa ao nível de significância de 0,20 e, portanto, não foram levadas para análise multivariada.

Tabela 13
DADOS DESCRITIVOS E ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE ENCÉFALO

Variável	TCSR (n=55)	NTCSR (n=65)	Controle (n=48)	p
RM Normal¹				0,549
Normal	43(78,2)	55(84,6)	41(85,4)	
Não normal	12(21,8)	10(15,4)	7(14,6)	
RM HSB¹				0,843
Normal	17(30,9)	17(26,2)	14(29,2)	
HSB	38(69,1)	48(73,8)	34(70,8)	
RM redução volumétrica¹				0,948
Não	35(63,6)	42(64,6)	32(66,7)	
Sim	20(36,4)	23(35,4)	16(33,3)	
RM HSB e redução volumétrica*¹				0,384
Não	43(78,2)	45(69,2)	32(66,7)	
Sim	12(21,8)	20(30,8)	16(33,3)	
Outros RM¹				0,549
Não	43(78,2)	55(84,6)	41(85,4)	
Sim	12(21,8)	10(15,4)	7(14,6)	
Volumetria do encéfalo (cm³/%)				
Substância branca³	1180,84(±10,6)	1211,34(±152,49)	1175,30(±131,05)	0,358
Substância cinzenta³	81,85(±4,51)	82,98(±5,06)	82,54(±4,54)	0,502
Volume total do encéfalo²	44	55	42	0,393
Normal	38(86,4)	43(78,2)	38(90,5)	
Reduzido	3(6,8)	3(5,5)	2(4,8)	
Aumentado	3(6,8)	2(16,4)	2(4,8)	
Fazekas²	55	65	48	0,025*
0	19(34,5)	19(29,2)	27(56,3)	
1	29(52,7)	38(58,5)	17(35,4)	
2	6(10,9)	8(12,3)	2(4,2)	
3	1(1,8)	0(0)	2(4,2)	

Frequência (%); ¹Teste Qui-quadrado de Pearson; ²Teste Exato de Fisher; ³Anova One-way *p-valor<0,05; †valor residual ajustado>1,96.

*HSB: hiperintensidade da substância branca

5.7 Disautonomia

Na Tabela 14, encontram-se os valores descritivos para cada uma das nove variáveis de disautonomia no cruzamento dessas variáveis com o grupo controle e os subgrupos de DP. As estimativas das frequências e porcentagens também se encontram na Tabela 14, juntamente com o p-valor do cruzamento dessas variáveis.

Das oito variáveis de disautonomia testadas, seis apresentaram associação significativa ao nível de significância de 0,20 e foram levadas para a análise multivariada para confirmar associação. As variáveis que apresentaram associação significativa foram disautonomia ($p=0,011$), disautonomia colinérgica ($p=0,004$), disautonomia cardiovagal ($p=0,085$), disautonomia adrenérgica ($p=0,004$), hipotensão ortostática (HO) ($p=0,082$) e disautonomia franca ($p<0,001$).

Tabela 14
DADOS DESCRITIVOS E ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DE DISAUTONOMIA

Variável	TCSR (n=55)	NTCSR (n=65)	Controle (n=48)	p
Disautonomia¹				0,011*
Exame Normal	42(76,4)	49(75,4)	25(52,1)	
Exame Não normal	13(23,6)	16(24,6)	23(47,9)†	
Disautonomia colinérgica¹				0,004*
Não	28(50,9)	23(35,4)	32(66,7)†	
Sim	27(49,1)	42(64,6)	16(33,3)	
Disautonomia cardiovagal¹				0,085
Não	43(78,2)	54(83,1)	45(93,7)	
Sim	12(21,8)	11(16,9)	3(6,3)	
Disautonomia adrenérgica²				0,004*
Não	42(76,4)	58(89,2)	47(97,9)	
Sim	13(23,6)†	7(10,8)	1(2,1)	
HO^{1*}				0,082
Não	42(76,4)	50(76,9)	44(91,7)	
Sim	13(23,6)	15(23,1)	4(8,3)	
Índices Cardiovasculares divergentes¹				0,494
Não	42(76,4)	51(78,5)	41(85,4)	
Sim	13(23,6)	14(21,5)	7(14,6)	
Disautonomia Franca¹				<0,001*
Não	24(43,6)	34(52,3)	43(89,6)	
Sim	31(56,4)	31(47,7)	5(10,4)	

Frequência (%); ¹Teste Qui-quadrado de Pearson; ²Teste Exato de Fisher; *p-valor<0,05; †valor residual ajustado>1,96.

*HO: hipotensão ortostática

Na Tabela 15, encontram-se os valores descritivos para cada uma das 14 variáveis de reatividade autonômica no cruzamento dessas variáveis com o grupo controle e os subgrupos de DP, TCSR e NTCSR. As estimativas das medianas, primeiro e terceiro

quartis e das frequências e porcentagens também se encontram na Tabela 15, juntamente com o p -valor do cruzamento dessas variáveis.

Das 14 variáveis testadas, sete apresentaram associação significativa ao nível de significância de 0,20 e foram levadas para a análise multivariada para confirmar associação. As variáveis que apresentaram associação significativa foram QSART perna proximal ($p=0,100$), QSART pé ($p=0,008$), HRDB ($p<0,001$), TILT-DeltaPAS ($p=0,004$), TILT-Delta FC ($p=0,041$), Valsalva-2T ($p<0,001$) e Valsalva-4 ($p<0,001$).

Tabela 15
DADOS DESCRITIVOS E ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DE REATIVIDADE AUTÔNOMICA

Reatividade Autônômica	TCSR (n=55)	NTCSR (n=65)	Controle (n=48)	p
QSART antebraço ²	0,73(0,32-1,35)	0,60(0,22-1,07)	0,80(0,35-1,11)	0,492
QSART perna proximal ²	0,87(0,53-1,63)	0,80(0,40-1,27)	1,00(0,69-1,74)	0,100*
QSART perna distal ²	0,83(0,49-1,37)	0,79(0,39-1,36)	0,72(0,48-1,49)	0,728
QSART pé ²	0,46(0,17-1,06)	0,55(0,15-0,83)	0,84(0,34-1,43)	0,008*
HRDB ²	6,10(3,49-13,40)	9,70(5,05-17,10)	13,90(7,73-20,28)	<0,001*
Valsalva ²	1,55(1,27-1,71)	1,57(1,35-1,81)	1,56(1,40-1,79)	0,474
TILT-PAS ²	140,0(123,0-149,0)	140,0(126,0-150,0)	130,0(120,0-141,5)	0,455
TILT-DeltaPAS ²	17,00(10,00-30,00)	15,00(10,00-27,00)	10,00(10,00-15,75)	0,004*
TILT-FC ²	64,0(58,00-73,00)	66(60,50-73,00)	66,00(59,00-75,80)	0,508
TILT-DeltaFC ²	7,0(4,0-10,0)	7,0(5,0-13,5)	10,0(6,25-13,0)	0,041*
TILT-PAD ²	80,00(69,00-81,00)	80,00(70,00-85,00)	80,0(72,5-83,00)	0,352
TILT-Delta PAD ²	5,0(3,0-8,0)	4,0(3,0-7,0)	6,0(3,00-8,00)	0,239
Valsalva-2T ¹	52	64	48	<0,001*
Ausente	16(30,8)	9(14,1)	1(2,1)	
Presente	36(69,2)	55(85,9)	47(97,9) †	
Valsalva-4 ¹	52	64	48	<0,001*
Ausente	16(30,8)	9(14,1)	1(2,1)	
Presente	36(69,2)	55(85,9)	47(97,9) †	

Frequência (%); Mediana (1ºQuartil - 3ºQuartil); ¹Teste Qui-quadrado de Pearson; ²Teste Kruskal Wallis; * p -valor<0,05; †valor residual ajustado>1,96.

5.8 Análise Multivariada

Foi realizada análise multivariada considerando os subgrupos TCSR e NTCSR. Na Tabela 16, encontra-se o modelo multivariado final obtido via ajuste de regressão de

Poisson com matriz de covariâncias robusta, para os dois grupos de DP (NTCSR e TCSR).

As variáveis osteoporose ($p < 0,001$), disautonomia colinérgica ($p = 0,024$) e Schwab and England ($p = 0,002$) se associaram significativamente com o desfecho TCSR.

Tabela 16

MODELO FINAL DE REGRESSÃO DE POISSON COM MATRIZ DE COVARIÂNCIA ROBUSTA – DESFECHO TCSR

Variável	p	RP (IC 95%)
Osteoporose (Sim)	<0,001	1,639(1,369-1,961)
Schwab and England	0,002	0,981(0,970-0,993)
Disautonomia Colinérgica (Não)	-	1,0
Disautonomia Colinérgica (Sim)	0,156	0,856(0,691-1,061)
Disautonomia Colinérgica (Incipiente)	0,024	0,772(0,617-0,966)

RP=Razão de Prevalências; IC=Intervalo de Confiança.

Verifica-se que a prevalência de osteoporose em indivíduos que apresentaram TCSR é 1,639 vezes (IC 95%: 1,369 a 1,961) a prevalência observada em indivíduos que não apresentaram TCSR, ou seja, pacientes com DP e TCSR apresentam maior prevalência de osteoporose.

A redução de 1 ponto no teste Schwab and England aumenta em 7% (IC 95%: 2% a 11,8%) a prevalência de TCSR. Conclui-se que o subgrupo com TCSR apresenta menor escore na escala de atividades de vida diária que o subgrupo NTCSR.

A prevalência de disautonomia colinérgica em indivíduos que apresentaram TCSR não é significativamente diferente da prevalência observada em indivíduos do subgrupo NTCSR ($p = 0,156$). A prevalência de disautonomia colinérgica incipiente em indivíduos que apresentaram TCSR é 59,1% menor (IC 95%: 8,8% a 89,5%) do que a prevalência observada em indivíduos NTCSR. Isto mostra que o subgrupo NTCSR apresenta, na sua maioria, achados incipientes ou mínimos para disautonomia colinérgica, levando a confusão na interpretação dos dados, sendo que os achados claramente anormais para disautonomia colinérgica são mais prevalentes no subgrupo com TCSR.

Considerando as variáveis aferidas para os subgrupos de pacientes com DP e também os controles, temos a Tabela 17, na qual se encontra o modelo multivariado final obtido via ajuste de regressão logística multinomial, para os três grupos avaliados, ou seja, controle, TCSR e NTCSR.

As variáveis HRDB ($p=0,007$), TILT Delta PAS ($p<0,001$), TILT Delta FC ($p=0,023$) e disautonomia ($p=0,043$) apresentaram associação significativa ($p<0,05$) apenas para a comparação entre o grupo controle com o desfecho de referência TCSR. Essas mesmas variáveis, porém, quando comparadas entre os grupos TCSR e NTCSR não apresentaram associação significativa ($p>0,05$).

Tabela 17
MODELO FINAL DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTINOMIAL –
REFERÊNCIA TCSR

Grupo	Variável	p	RP(IC 95%)
Controle	HRDB	0,007*	1,083(1,022-1,148)
	TILT Delta PAS	<0,001*	0,884(0,830-0,942)
	TILT Delta FC	0,023*	1,108(1,014-1,211)
	Disautonomia(Não Normal)	0,043*	2,620(1,030-6,623)
NTCSR	HRDB	0,178	1,036(0,984-1,091)
	TILT Delta PAS	0,197	0,981(0,953-1,010)
	TILT Delta FC	0,232	1,042(0,974-1,116)
	Disautonomia(Não Normal)	0,706	0,849(0,362-1,992)

RP=Razão de Prevalências; IC=Intervalo de Confiança; * $p<0,05$.

Um aumento de uma unidade de medida de HRDB, reduz em 8,3% (IC 95%: 2,2% a 14,8%) a prevalência de TCSR comparado ao grupo controle, considerando que as outras variáveis do modelo são mantidas constantes. Ou seja, o subgrupo TCSR apresenta menor índice HRDB, indicando disautonomia cardiovagal[132]. Esse aumento de uma unidade de medida, porém, não afeta significativamente a prevalência de TCSR em relação ao subgrupo NTCSR. Veja Figura 4.

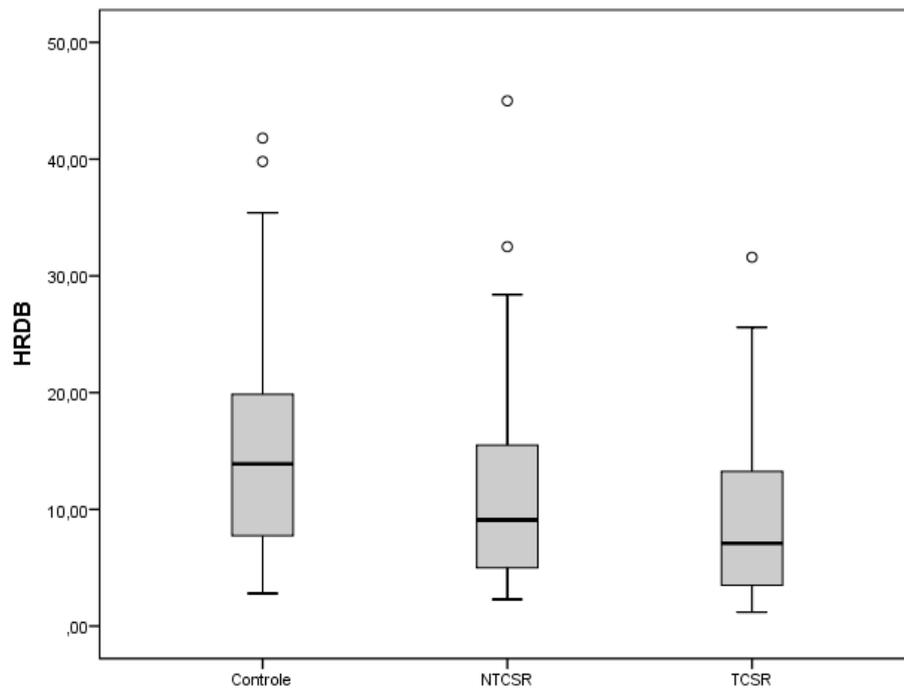


Figura 4 - Boxplot da variável HRDB - Resposta (variação) da frequência cardíaca à respiração profunda - nos 3 grupos avaliados.

Um aumento de um ponto na escala TILT Delta PAS, aumenta em 11,6% (IC 95%: 5,8% a 17%) a prevalência de TCSR comparado ao grupo controle, considerando que as outras variáveis do modelo são mantidas constantes, ou seja, pacientes com TCSR tem maior variabilidade da pressão arterial sistólica. Esse aumento de um ponto, porém, não afeta significativamente a prevalência de TCSR em relação ao Grupo NTCSR. Veja Figura 5.

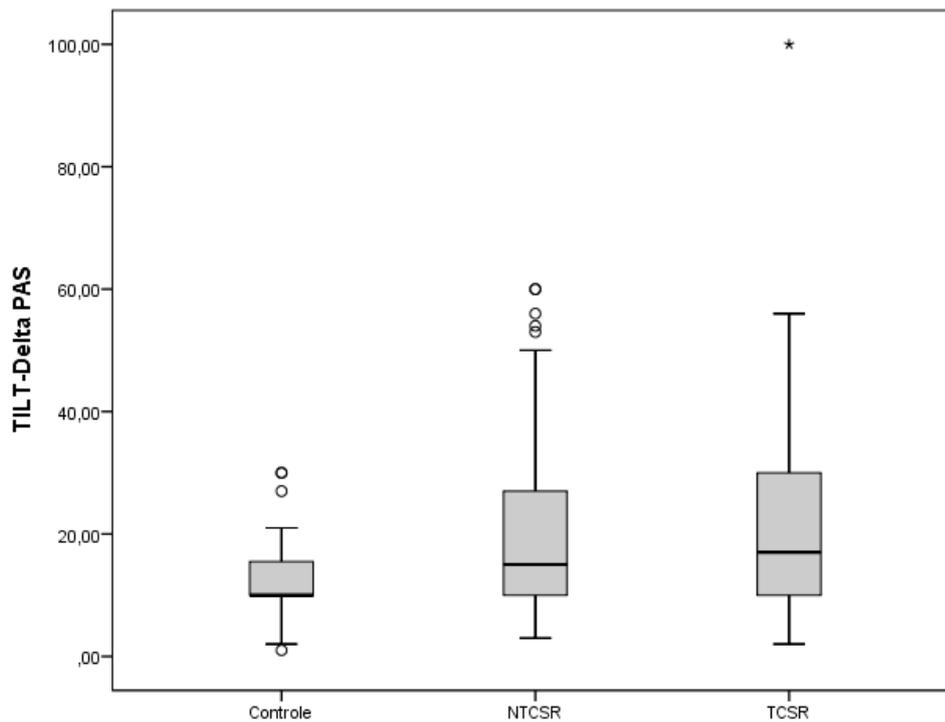


Figura 5 - Boxplot da variável TILT-Delta PAS nos 3 grupos avaliados.

Um aumento de um ponto na escala TILT Delta FC, reduz em 10,8% (IC 95%: 1,4% a 21,1%) a prevalência de TCSR comparado ao grupo controle, considerando que as outras variáveis do modelo são mantidas constantes. Isto significa que pacientes com TCSR apresentam menor variabilidade da FC indicando disautonomia[133]. Esse aumento de um ponto, porém, não afeta significativamente a prevalência de TCSR em relação ao Grupo NTCSR, conforme Figura 6.

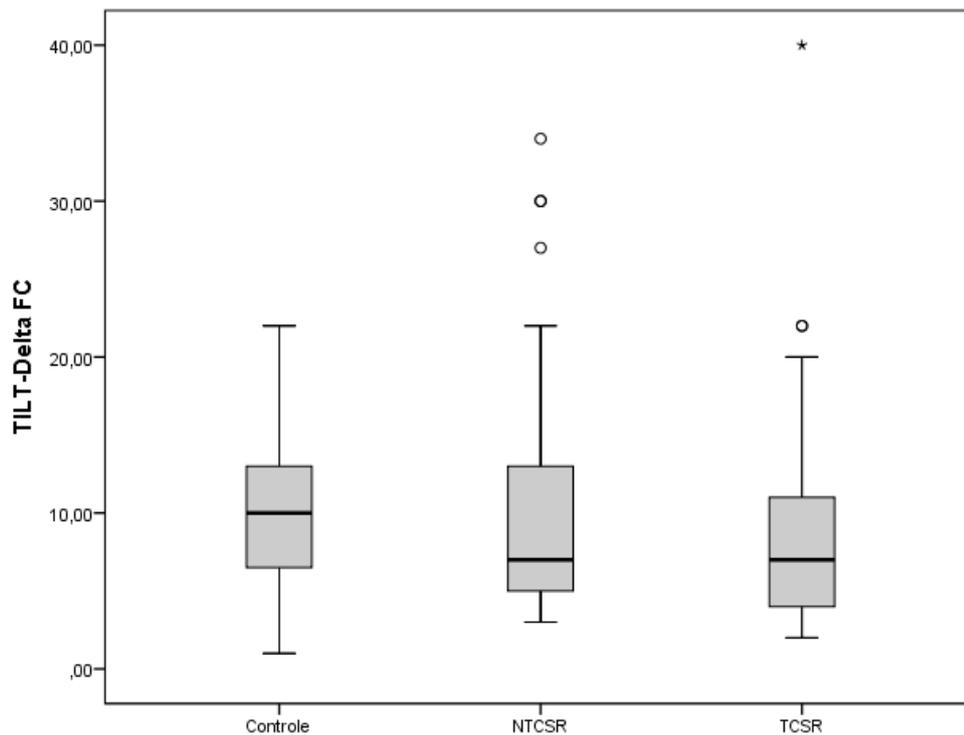


Figura 6 - Boxplot da variável TILT-Delta FC nos 3 grupos avaliados.

A prevalência de disautonomia presente em indivíduos do grupo controle é 2,62 vezes (IC 95%: 1,03 a 6,623) maior do que entre os indivíduos que apresentaram TCSR. Já quando se compara com o grupo NTCSR, não há diferenças significativas entre as prevalências de disautonomia, conforme Figura 7. Este achado reforça a hipótese de que os achados mínimos ou incipientes devem fazer parte da normalidade e não são achados indicativos de patologia.

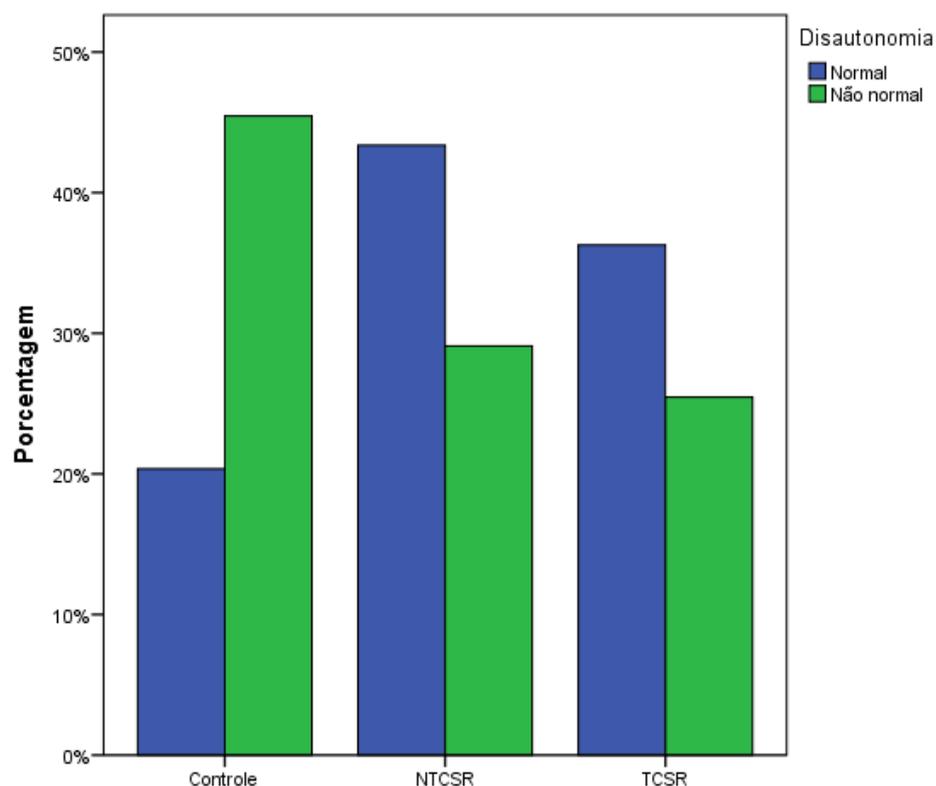


Figura 7 - Gráfico de barras da variável disautonomia entre os 3 grupos avaliados.

6. Discussão

Os pacientes foram pareados quanto a idade, sexo, naturalidade, procedência e idade ao início dos sintomas.

6.1 Dados gerais e características da população estudada

Dos 120 pacientes avaliados, 79 são do sexo masculino (65,8%) mostrando maior prevalência da doença entre os homens, numa proporção de 3:2 (homens:mulheres) [9]. A idade de início dos sintomas da doença foi de 55 anos (com desvio padrão de oito anos) o que é condizente com a literatura [28] para a forma esporádica da doença. Na ocasião da avaliação, os pacientes tinham idade, na média, de 62,5 anos e o tempo médio de duração da doença foi de seis anos. Porém, quando divididos em subgrupos,

o grupo de pacientes com TCSR apresentou maior tempo de duração da DP, e é bem descrito que o TCSR tem prevalência aumentada com o maior tempo de desenvolvimento da DP[77]. A grande maioria dos pacientes (90,5%) são oriundos da região centro-oeste, o que se justifica pela pesquisa ter sido realizada no Hospital Sarah de Brasília/DF. Porém quanto à naturalidade, a região Nordeste (34,4%) e a Sudeste (33,7%) foram as mais representadas, espelhando a característica migratória típica da região centro-oeste.

Quanto aos hábitos gerais, 17,5% dos pacientes e 18,7% dos controles declararam ter histórico de etilismo e 44,2% dos pacientes e 35,4% dos controles tinham relato de tabagismo em algum momento de suas vidas. Esses achados são semelhantes aos encontrados para a população de brasileiros idosos não institucionalizados [134, 135].

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi a comorbidade mais prevalente (35,8% nos pacientes e 47,9% nos controles), semelhante ao descrito na *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD)* [136], porém inferior ao encontrado em outros estudos com idosos brasileiros. Tavares et al.[137] avaliaram 1.691 idosos residentes em Uberaba/MG, com idade igual ou superior a 60 anos, e registraram a presença de HAS em 61,9% dos sujeitos. Esperandio et al.[138] entrevistaram, por telefone, 805 idosos com idade entre 60 e 69 anos e encontraram 74,7% de hipertensos. Estudo de coorte retrospectiva[139] mostrou que a prevalência de HAS em pacientes com DP (66,7%) e sem diagnóstico de DP (64,5%) é semelhante.

Em nosso estudo, a amostra é composta por pessoas com maior escolaridade que a média dos idosos brasileiros de acordo com o *PNAD* 2016[140], sendo que 54,2% dos pacientes relatou ter nove ou mais anos de estudo e destes 31,7% referiram ter 12 ou mais anos de escolarização, mostrando uma população com nível sócio-econômico mais elevado[141, 142]. Considera-se também que a taxa de obesidade, de acordo com o IMC, foi de 11,6%, abaixo da média nacional para idosos (acima de 20%)[143, 144]. Estes fatores podem justificar a menor prevalência de HAS no presente estudo.

6.2 TCSR

Nesta amostra, a prevalência de TCSR em pacientes com DP foi de 45,8% (55 pacientes) o que está de acordo com alguns trabalhos robustos publicados que mostraram prevalência de 45,2%[1] e 43,3%[83]. Estes estudos analisaram a presença de TCSR em pacientes com DP através de questionários, sendo um deles [83] uma coorte. Outros trabalhos apresentaram prevalências distintas, alguns menores em torno de 25%[5, 84, 86] e outros com prevalência mais alta, acima de 50%[80, 81]. Comella et al.[145] avaliaram 61 pacientes com DP e apenas 15% preencheram os critérios para TCSR da ICSD. Trata-se de um estudo que considerou como TCSR apenas aqueles que preenchiam todos os critérios da ICSD e não foi realizada polissonografia. Swallow et al.[83] realizaram estudo multicêntrico prospectivo e encontraram a prevalência de TCSR, avaliada através do questionário RBDQ, em 43,3% dos 1.719 pacientes com DP com tempo médio de evolução da DP de 1,3 anos, ou seja, ainda em estágio inicial da DP. Baumann et al.[146] avaliaram o sono de 540 parkinsonianos e encontraram 77% de pacientes com TCSR. Este foi um estudo recente, transversal, retrospectivo, com grande amostra e diagnóstico de TCSR através de polissonografia. Os critérios de seleção da amostra, tamanho da amostra, tipo de estudo e instrumento utilizado para o diagnóstico de TCSR variaram amplamente entre os estudos, justificando a diferença encontrada entre os trabalhos. Dentre os 48 controles, 4 (8,3%) apresentaram TCSR na polissonografia.

6.3 Outros achados da polissonografia

Foram observados como achados mais comuns da polissonografia nos pacientes com DP a presença de microdespertares e fragmentação do sono; apneia; TCSR e movimentos periódicos do sono. A prevalência de distúrbios do sono na DP varia de 40 a 90%[147]. Em nosso estudo a presença de microdespertares e fragmentação do sono foi de 66% para pacientes com NTCSR e de 69% nos com TCSR e 68% nos controles, sem diferença significativa entre os grupos. Estudos prévios mostram

aumento de microdespertares e redução da eficiência do sono em pacientes com DP [148, 149], porém são poucos estudos que avaliam estes dados. Cai et al.[54] avaliaram 27 pacientes com DP e 20 controles através de polissonografia e encontraram prevalência aumentada (74,1%) de fragmentação do sono nos pacientes com DP. Este é um dos poucos estudos que avaliam a prevalência desta alteração e incluiu amostra pequena de pacientes com DP que estavam hospitalizados. Sohail et al.[150]acompanharam 269 idosos sem diagnóstico de DP. Foi realizada actigrafia e observada maior prevalência de fragmentação do sono em 19 sujeitos que tiveram achados compatíveis com diagnóstico patológico da DP em análise pós morte (0,03 x 0,026, $p=0,01$). A prevalência da fragmentação do sono foi 40% maior nos sujeitos com presença de corpos de Lewy no estudo anatomopatológico.

Por outro lado, já é bem documentado que com o avançar da idade o sono torna-se mais fragmentado e leve. Essa redução da eficiência do sono em idosos pode estar relacionada ao uso de medicamentos, distúrbios do ritmo circadiano, transtornos primários do sono, depressão ou outras doenças[151], o que pode justificar, ao menos em parte, a ausência de diferença entre pacientes e controles no presente estudo. Outro ponto a ser considerado é que existem poucos estudos com referência a prevalência da fragmentação do sono na DP.

A literatura mostra que o TCSR e apneia são os distúrbios do sono mais frequentes na DP[82, 152]. A apneia do sono foi encontrada em mais de 70% nos pacientes com DP e não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos controles. A literatura é bastante controversa em relação à presença de apneia na DP. Estudo publicado em 2005 [153] mostrou presença de apneia em 43% dos pacientes com DP. Falup-Pecurariu et al[149] publicaram estudo em 2017 no qual referem que a prevalência de apneia na DP é estimada entre 14,5 e 22,4% e semelhante à população idosa em geral. Estudo de caso-controle que avaliou 271 pacientes com DP ou parkinsonismo[154], mostrou existir maior prevalência de apneia em pacientes com DP do que em relação aos controles ($p=0,005$). Sobreira-Neto et al.[155] avaliaram 88 pacientes, em Ribeirão Preto/SP, através de escala e polissonografia, dos quais 62,5% tiveram diagnóstico de apneia obstrutiva do sono (AOS). Estudos mostram a prevalência de AOS em idosos não parkinsonianos variando entre 2 e 20%[156, 157], ou seja, menor que as taxas encontradas entre a população com DP. A apneia aumenta com a idade e tem relação com aumento do peso corporal, presença de

comorbidades, uso de medicamentos e subsequente polifarmácia. A variação destas condições e da metodologia dos trabalhos justifica as diferenças encontradas [158].

Os movimentos periódicos do sono apresentaram frequência semelhante entre pacientes com DP e controles. Covassin et al. [159] publicou estudo em 2012 demonstrando a frequência de movimentos periódicos do sono aumentada (57,8%) na DP. Porém, este estudo foi realizado com uma amostra de apenas 45 pacientes. A prevalência nos controles (16,7%) foi semelhante à prevalência descrita para a população idosa [160, 161].

6.4 Achados da ressonância magnética de encéfalo

Quanto aos achados de ressonância magnética de encéfalo, as anormalidades mais frequentes foram microangiopatia (aproximadamente 70% nos pacientes e também nos controles), avaliada através de análise visual e também da escala Fazekas. Havia também redução volumétrica global (em aproximadamente 35% dos pacientes com DP e 33% nos controles) analisada tanto através de avaliação visual simples bem como por volumetria pelo VolBrain que foi presente em apenas aproximadamente 6% dos pacientes com DP e quase 5% nos controles. Estes achados estão de acordo com a literatura que mostram serem estas as alterações mais frequentes na DP, porém a prevalência não é definida [162, 163]. Lesões da substância branca tipo microangiopatia estão associadas a disfunção cognitiva na população em geral, em pacientes com declínio cognitivo leve e na doença de Alzheimer [164]. Nos pacientes com DP também é sugerida a associação de microangiopatia com déficit cognitivo [165].

Estudos sugerem que as microangiopatias possam influenciar na apresentação clínica da DP e também na progressão motora da doença [166], embora seu significado e a fisiopatologia não estejam esclarecidos [167]. Esta associação entre microangiopatia e sintomas motores da DP varia conforme o estudo, a maioria mostrando correlação de microangiopatia com sintomas axiais e bradicinesia [168-170]. A prevalência de lesões da substância branca aumenta com a idade [171]. Aqui também encontramos grande variabilidade na taxa de hiperintensidades da substância branca em idosos,

entre 5% a 90%[172, 173], a depender da população estudada e do desenho do estudo. Em nosso estudo a prevalência de microangiopatia foi de 34% nos controles, semelhante a outros estudos[174, 175]. Observa-se que existem poucos estudos sobre a prevalência de microangiopatia em idosos não demenciados.

6.5 Comorbidades associadas

Dentre todas as comorbidades listadas, na análise multivariada foi observada maior prevalência de osteoporose em pacientes com DP e TCSR, o que é um achado original na literatura. A DP e a osteoporose são condições que afetam idosos e a literatura é consistente em dados que mostram maior risco de fraturas e osteoporose em pacientes com DP. A prevalência de osteoporose entre 60% e 91% nas mulheres com DP e nos homens entre 19% e 61%[176-178]. A redução da densidade mineral óssea na DP pode ser causada por diminuição da mobilidade, alterações da postura, queda da velocidade da marcha e dificuldade em caminhar em linha, refletindo-se em maior número de fraturas de quadril e cabeça do fêmur nos parkinsonianos[176]. Outros fatores contribuem para o desenvolvimento da osteoporose em DP. Por exemplo, a vitamina D tem um papel crucial no metabolismo ósseo e a hipovitaminose D está associada a maior risco de quedas e fraturas. A insuficiência e a deficiência de vitamina D são mais comuns em pessoas com DP do que na população geral, sendo causa de aumento da prevalência de osteoporose nesta população [179-181]. Alguns estudos referem também outras alterações hormonais próprias da DP[182] ou associadas ao uso de medicações dopaminérgicas como agentes contribuintes para a osteoporose, porém é um tema complexo e não bem esclarecido. A densidade mineral óssea também é afetada por fatores dietéticos e carência nutricional. Na DP moderada ou grave, a depleção nutricional pode ser causada por disfagia ou pela lentificação do esvaziamento gástrico, além de transtornos da deglutição gerados por alterações extrapiramidais ou por disfunção autonômica[176]. Todos estes fatores que justificam o aumento da prevalência da osteoporose na DP estão associados a formas mais graves da DP e com maior tempo de evolução. No presente estudo, a maior prevalência da osteoporose em pacientes com TCSR está de acordo com outros achados que mostram que este subgrupo de pacientes com DP apresenta forma mais grave da doença. Vaserman N.[183], refere que embora a redução da densidade

mineral óssea seja atribuída a fatores como idade e sexo feminino, a própria DP também desempenha um papel, especialmente nos casos de doença mais grave, com Hoehn-Yahr estágios III e IV. Ozturk et al.[184] analisaram 124 pacientes com DP e 116 controles e identificaram redução da densidade mineral óssea e do nível sérico de vitamina D já nos estágios iniciais da DP e com marcada piora nas fases mais avançadas da DP. Porém, não existem outros estudos correlacionando a presença de osteoporose com os subtipos da DP. A maior prevalência de osteoporose nos pacientes com TCSR em nosso estudo reforça a premissa de que o TCSR é um marcador de maior gravidade da DP, sendo este subgrupo composto por pacientes mais comprometidos e com menor mobilidade e, portanto, com maior chance de apresentar osteoporose.

6.6 Disfunção autonômica

A avaliação das disfunções autonômicas de acordo com os testes de reatividade autonômica realizados, mostrou a presença de maior disfunção autonômica associada aos pacientes com DP e TCSR.

A variável disautonomia se associou ao grupo controle. Este achado pode ser justificado pelo número de alterações mínimas ou incipientes encontradas no grupo controle.

Quanto ao tipo de disautonomia, na análise multivariada a presença de disautonomia colinérgica se associou ao grupo TCSR. A prevalência de disautonomia adrenérgica foi maior nos pacientes com TCSR do que nos NTCSR. Ainda em relação à disautonomia, avaliando as variáveis numéricas e qualitativas, o aumento da variação da PAS (delta PAS) e o aumento da PAD foram maiores no subgrupo TCSR, mostrando maior disfunção autonômica neste subgrupo. Estes achados reforçam a maior presença de disfunção autonômica em pacientes com DP e TCSR.

Apesar da alta prevalência na DP, as disfunções autonômicas são subdiagnosticadas devido à grande variabilidade de anormalidades autonômicas e a imprecisão dos dados na coleta da anamnese[185]. Rooden et al.[186], em uma revisão sistemática, classifica a DP em subgrupos e relata a presença frequente de hipotensão ortostática

sintomática no subgrupo de DP de rápida progressão. Marras et al.[46], também em estudo de revisão, referem que a forma rígido-acinética da DP se associa a disfunção autonômica, demência e apresenta progressão mais rápida para a fase IV da escala de Hoehn-Yahr. De Pablo-Fernandez et al.[107] revisaram retrospectivamente os dados clínicos de 100 pacientes com diagnóstico de DP confirmado através de autópsia e concluíram que o surgimento precoce de disfunção autonômica está associado a pior progressão da DP e à redução do tempo de sobrevida. Este último grupo de autores também publicou resultados de coorte retrospectiva[187] com 111 pacientes com diagnóstico de DP confirmado por autópsia e reforçam a associação entre disautonomia e subgrupos com pior progressão da DP. Pilotto et al.[97], publicaram estudo de revisão sistemática no qual mostram associação positiva entre hipotensão ortostática e declínio cognitivo da DP. Eles também encontraram que a presença de hipotensão ortostática está correlacionada com redução da sobrevida na DP, fazendo parte do perfil de achados da chamada DP maligna. Com objetivo de avaliar a associação entre disautonomia e alteração estrutural encefálica, Chen et al.[188] avaliaram 23 pacientes com DP e 15 controles e concluíram que os pacientes com DP e prejuízo autonômico apresentaram redução do volume da substância cinzenta medida através de morfometria baseada em voxel.

Na literatura não foram encontrados estudos com metodologia semelhante ao aqui realizado. Sobretudo, ressalta-se que nosso estudo mostrou alta frequência de disautonomia colinérgica e adrenérgica em pacientes com DP e TCSR.

6.7 Declínio cognitivo e TCSR na DP

Declínio cognitivo e demência estão bem definidos como sintomas não motores da DP[189, 190] e fatores de mau prognóstico[186]. O prejuízo cognitivo na DP envolve múltiplos domínios cognitivos com função executiva, visuoespacial, memória, linguagem e atenção[191], sendo que nos estágios iniciais, o déficit executivo e visuoespacial são os mais marcados. A progressão para demência geralmente ocorre nas fases mais avançadas da DP.

Numerosos estudos transversais e longitudinais têm mostrado o TCSR como fator de risco e preditor de declínio cognitivo na DP[2, 77, 91, 92, 94, 192]. A causa desta associação não está bem esclarecida, porém acredita-se que o TCSR e o declínio

cognitivo na DP compartilhem alguns mecanismos patológicos como alterações do metabolismo cerebral, processo inflamatório local, maior degeneração neuronal, atrofia cortical, inclusões de alfa-sinucleína, alteração de neurotransmissores, alterações genéticas e outros[192].

Estudo de metanálise realizado por Mao et al.[193] selecionou 39 estudos através dos quais, 6.695 pacientes com DP foram investigados. O TCSR foi diagnosticado através de polissonografia ou questionário validado. Os déficits cognitivos foram classificados em 7 categorias: função cognitiva global, memória, função executiva, linguagem, velocidade de processamento/atenção complexa/memória de trabalho, capacidade visuoespacial/construtiva e capacidade psicomotora. Esta metanálise evidenciou que pacientes com DP e TCSR confirmado tiveram pior desempenho na função cognitiva global, memória verbal de longo prazo, reconhecimento verbal de longo prazo, linguagem e capacidade visuoespacial e confirmou a relação entre TCSR e declínio cognitivo na DP.

Em nosso estudo, foi observada menor mediana no MEEM em pacientes com TCSR, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Porém foram excluídos pacientes com demência. Apesar do MEEM não ser o instrumento ideal para avaliação cognitiva na DP, o objetivo aqui foi apenas excluir os sujeitos com demência, sem a pretensão de definição detalhada do estado cognitivo dos participantes. Também deve ser considerado que o teste foi aplicado nos pacientes e controles, possibilitando comparação entre os grupos, ainda que seja limitada sua capacidade de definir de modo absoluto a cognição.

6.8 Qualidade de vida na DP

Em relação à qualidade de vida, na análise multivariada a escala de atividades de vida diária de Schwab e England apresentou menor pontuação no grupo TCSR, mostrando assim maior dependência quando comparado com os pacientes com NTCSR. Em relação à MDS-UPDRS, apenas a parte II, relacionada aos aspectos motores de experiências da vida diária, mostrou diferença entre os grupos, com pontuação mais elevada nos pacientes com TCSR o que demonstra uma pior percepção de qualidade de vida por parte do paciente devido a sintomas motores mais exuberantes e

debilitantes. Porém não houve diferença significativa na pontuação do PDQ-39, o que refuta esta percepção de piora de qualidade de vida entre os subgrupos. Neikrug et al.[194] mostraram não haver associação entre a presença de TCSR e pontuação no PDQ-39 em pacientes com DP, apesar da maior frequência de depressão e fadiga neste subgrupo. Em contraposição, Suzuki et al.[195] publicaram um trabalho no qual mostraram maior pontuação, ou seja, pior percepção, para cognição e bem-estar emocional do PDQ-39 em pacientes com TCSR.

6.9 O TCSR como marcador de um subtipo da DP

Os resultados parciais deste estudo mostraram que existe diferença entre os subgrupos de pacientes parkinsonianos divididos de acordo com a presença ou ausência de TCSR e os controles.

O subgrupo com TCSR apresentou maior tempo de duração da DP, o que é compatível com a literatura. Alguns achados sugerem maior gravidade de doença associada à presença do TCSR. Avaliando as medicações em uso, foi observado maior percentual de uso de levodopa nos pacientes com TCSR o que pode ser indicativo indireto de gravidade. Porém, a análise da dose equivalente de levodopa não apresentou alterações estatisticamente significativas entre os subgrupos. Na análise da avaliação clínica geral, foi observada a presença de marcha anormal mais comumente no grupo TCSR e maior uso de auxílio-locomoção neste subgrupo. Em relação às escalas aplicadas, o grupo TCSR apresentou menor pontuação na escala de atividades de vida diária de Schwab e England e pontuação mais elevada na MDS-UPDRS II, mostrando assim a percepção de pior qualidade de vida em pacientes com DP e TCSR. Em relação ao MEEM, foi observada que a redução da pontuação nesta escala está associada a maior prevalência de TCSR, o que está de acordo com estudos prévios que mostram maior prevalência de demência em pacientes com DP e TCSR[2, 77, 91, 92, 97]. Observa-se também, que entre os pacientes excluídos no presente estudo, 17 o foram devido a apresentar declínio cognitivo, com MEEM abaixo do corte. Destes, 16 fizeram polissonografia e 11 (68,8%) apresentavam TCSR. Isto sugere associação entre a presença de TCSR e demência em pacientes com DP.

Os pacientes também foram classificados de acordo com os sintomas motores em forma de predomínio tremulante e forma rígido-acinético. Tanto no grupo com TCSR quanto no NTCSR houve maior prevalência da forma tremulante (70,8%; 65,5%) sem diferença entre os grupos. Até o momento, existem poucos trabalhos mostrando a correlação entre os subtipos motores da DP e a presença de TCSR. Kang et al. [92] mostraram que a presença de TCSR estava associada às formas de predomínio rígido-acinético. A diferença entre os achados deste estudo e a literatura se deve, possivelmente, aos critérios de classificação da DP de acordo com o fenótipo e também considera-se a escassa literatura sobre o assunto.

Esses achados sugerem que os pacientes com DP e TCSR apresentam quadro clínico mais grave com maior dependência, mais sintomas motores e piores alterações disautônomicas.

6.9 Destaques e limitações

Este estudo tem como destaque a realização dos testes de reatividade autonômica em pacientes com DP e classificados de acordo com a presença de TCSR. A avaliação das disfunções autonômicas é complexa, e, na maioria dos estudos, realizada através de questionários, o que pode ser subjetivo.

Este estudo apresenta algumas limitações. Uma limitação relevante está relacionada ao grupo controle não ser também subdividido de acordo com a presença de TCSR, o que ocorreu devido à dificuldade em obter pessoas com TCSR no serviço onde está sendo conduzida a pesquisa. Outra limitação é o fato de não ter sido realizado questionário específico sobre as disfunções autonômicas para comparação dos resultados com os achados dos testes de reatividade autonômica, o que poderia ter aumentado a sensibilidade do diagnóstico das disfunções autonômicas. Por último, considero o fato de que alguns pacientes e também alguns controles estavam em uso de medicações, como betabloqueadores por exemplo, que poderiam interferir no resultado dos testes de reatividade autonômica.

7. Conclusões

O presente estudo demonstrou que o TCSR está associado a maior tempo de evolução da DP e sugere ser marcador de um subtipo da DP com maior gravidade dos sintomas motores e maior presença de sintomas não motores da DP.

7.1 Características sócio-demográficas e medicações em uso

Quanto aos dados sócio-demográficos, os pacientes com TCSR apresentaram características semelhantes ao subgrupo NTCSR quanto à idade, idade de início dos sintomas da DP, predominância de pacientes do sexo masculino, naturalidade e procedência. Considerando as medicações em uso, foi observado maior número de pacientes com TCSR em uso de levodopa do que entre os pacientes NTCSR, porém este dado é questionável, conforme já discutido acima.

7.2 Comorbidades

Dentre as comorbidades presentes em cada subgrupo, a maior prevalência de osteoporose nos pacientes com TCSR é um sinal indireto de maior gravidade associada e atribuída, principalmente, à redução da mobilidade.

7.3 Polissonografia

Além da presença ou ausência do TCSR, outros achados encontrados na polissonografia não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos da DP. Os achados mais frequentes foram a presença de microdespertares e fragmentação do sono, apneia e movimentos periódicos do sono.

7.4 Ressonância magnética de encéfalo

Os pacientes com TCSR e NTCSR apresentaram achados na ressonância magnética de encéfalo semelhantes, sendo os principais a presença de gliose por microangiopatia e redução volumétrica encefálica difusa.

7.5 Qualidade de vida

A escala PDQ-39 não mostrou diferença na percepção da qualidade de vida entre os subgrupos da DP, porém na MDS-UPDRS parte II houve maior pontuação no subgrupo com TCSR, inferindo piora da qualidade de vida neste subgrupo.

7.6 Subtipos motores da DP

Os pacientes foram classificados também de acordo com o sintoma predominante em formas tremulantes e rígido-acinética e, nesta amostra, não houve diferença entre os subgrupos com TCSR e NTCSR e a forma clínica da DP.

7.7 Gravidade dos sintomas motores e presença de sintomas não motores em cada subgrupo

O subgrupo de pacientes com TCSR apresentou quadro motor mais grave representado pelo maior número de pacientes com alteração da marcha, uso de auxílio à locomoção e maior pontuação na MDS-UPDRS parte II.

Em relação aos sintomas não motores, foi encontrada maior prevalência e gravidade das disfunções autonômicas, especialmente da disautonomia simpática colinérgica e também adrenérgica. Os achados incipientes da disautonomia colinérgica foram mais frequentes em pacientes com TCSR, reforçando a maior gravidade dos achados disautonômicos no subgrupo TCSR.

A presença do TCSR associou-se a menor pontuação do MEEM, sugerindo redução do desempenho cognitivo neste subgrupo. Os pacientes com TCSR também apresentaram menor pontuação na escala de atividades de vida diária de Schwab e England, mostrando maior grau de dependência. Na análise multivariada, verificou-se que a redução de um ponto na escala de Schwab e England está associada a maior prevalência de TCSR, mostrando o impacto da maior dependência em pacientes com TCSR.

8.2 Anexo 2 - Escala de Hoehn Yahr

- ❖ Estágio 0 = Nenhum sinal da doença
- ❖ Estágio 1 = Doença unilateral
- ❖ Estágio 2 = Doença bilateral, sem comprometimento do equilíbrio
- ❖ Estágio 3 = Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; fisicamente independente
- ❖ Estágio 4 = Incapacidade severa; ainda capaz de andar ou permanecer em pé sem assistência
- ❖ Estágio 5 = Restrito a cadeira de rodas ou ao leito. Necessita de ajuda

8.3 Anexo 3 - Escala de atividades de vida diária de Schwab e England

- ❖ 100% - Completamente independente. Capaz de realizar todas as atividades diárias sem lentidão, dificuldade ou comprometimento. Essencialmente normal.
- ❖ 90% - Completamente independente. Capaz de realizar todas atividades diárias, com algum grau de lentidão, dificuldade e comprometimento. Pode demorar o dobro. Começando ficar consciente da dificuldade.
- ❖ 80% - Completamente independente na maioria das atividades. Demora o dobro. Consciente da dificuldade e lentidão.
- ❖ 70% - Não completamente independente. Maior dificuldade em algumas atividades. Três a quatro vezes mais demorado em algumas. Pode gastar uma grande parte do dia com elas.
- ❖ 60% - Alguma dependência. Pode realizar a maioria das atividades, mas é excessivamente lento e faz muito esforço. Algumas impossíveis.
- ❖ 50% - Mais dependente. Metade das atividades com auxílio, mais lento. Dificuldade com tudo.
- ❖ 40% - Muito dependente. Participa de todas as atividades, mas poucas sozinho
- ❖ 30% - Com esforço consegue realizar poucas atividades, ou iniciá-las sozinho. Necessita de muito auxílio.
- ❖ 20% - Nada realiza só. Pode ser auxiliado em algumas atividades. Invalidez severa.
- ❖ 10% - Totalmente dependente, desamparado. Completamente inválido.
- ❖ 0% - Ausência de controle de funções vegetativas como deglutição, micção e evacuação. Restrito ao leito.

8.4 Anexo 4 - Escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)[196]

Parte I: Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária (nM-EVD)

Parte 1A: Comportamentos complexos: [preenchido pelo avaliador]

Fonte primária da informação: Paciente Cuidador Paciente e Cuidador em proporções iguais

Para ler ao paciente: Vou colocar-lhe seis questões acerca de comportamentos que podem ou não ter vivenciado. Algumas questões referem-se a problemas comuns e outras questões a problemas que são incomuns. Se tem um problema numa destas áreas, por favor escolha a melhor resposta que descreve como se sentiu NA MAIOR PARTE DO TEMPO durante a ÚLTIMA SEMANA. Se não é afetado pelo problema, pode simplesmente responder NÃO. Tento ser minucioso, por isso posso colocar-lhe questões que nada têm a ver consigo.

❖ 1.1 Disfunção cognitiva

Instruções para o avaliador: Considere todos os tipos de alteração das funções cognitivas, incluindo lentidão cognitiva, alteração do raciocínio, perda de memória, déficit de atenção e orientação. Pontue o seu impacto nas atividades da vida diária, tal como estas são identificadas pelo paciente e/ou cuidador.

Instruções para os pacientes [e cuidador]: Durante a última semana, teve dificuldade em lembrar-se de coisas, acompanhar conversas, prestar atenção, pensar claramente ou emorientar-se em casa ou na cidade? [se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].

0: Normal: Sem disfunção cognitiva.

1: Discreto: Disfunção cognitiva identificada pelo paciente ou cuidador, sem interferência concreta na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais normais.

2: Ligeiro: Disfunção cognitiva clinicamente evidente, mas apenas com interferência mínima na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais normais.

3: Moderado: As disfunções cognitivas interferem, mas não impedem, que o paciente desempenhe as suas atividades e interações sociais normais.

4: Grave: A disfunção cognitiva impede que o paciente desempenhe as suas atividades e interações sociais normais.

Pontuação:

❖ 1.2 Alucinações e Psicose

Instruções para o avaliador: Considere ilusões (interpretações falsas de estímulos reais) e alucinações (sensações falsas espontâneas). Considere todos os principais domínios sensoriais (visual, auditivo, táctil, olfativo e gustativo). Determine a presença de sensações não formadas (por exemplo, sensação de presença ou falsas

impressões transitórias) bem como de sensações formadas (completamente desenvolvidas e detalhadas). Avalie a noção de realidade que o paciente tem em relação às alucinações e identifique delírios e pensamentos psicóticos.

Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana, viu, ouviu, cheirou ou sentiu coisas que não estavam realmente lá? [se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].

0: Normal: Sem alucinações ou comportamento psicótico.

1: Discreto: Ilusões ou alucinações não formadas, mas o paciente reconhece-as sem perda de noção da realidade.

2:Ligeiro: Alucinações formadas, independentes de estímulos ambientais. Sem perda de noção da realidade.

3: Moderado: Alucinações formadas com perda de noção da realidade.

4: Grave: O paciente tem delírios ou paranóia.

❖ 1.3. Humor depressivo

Instruções para o avaliador: Considere desânimo, tristeza, desespero, sentimentos de vazio ou perda da capacidade de sentir prazer (anedonia). Determine a sua presença e duração na última semana e pontue a sua interferência na capacidade do paciente desempenhar rotinas diárias e envolver-se em interações sociais.

Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana, sentiu-se mal, triste, desesperado ou incapaz de apreciar coisas? Se sim, esse sentimento durou mais de um dia de cada vez? Este sentimento trouxe-lhe dificuldades em desempenhar as suas atividades habituais ou em estar com outras pessoas? [Se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].

0: Normal: Sem humor depressivo.

1: Discreto: Episódios de humor depressivo que não se prolongam por mais de um dia de cada vez. Sem interferência na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

2:Ligeiro: Humor depressivo mantido por vários dias, mas sem interferência na capacidade do

paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

3: Moderado: Humor depressivo que interfere mas não impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

4:Grave: Humor depressivo que impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

❖ Pontuação 1.4 Ansiedade

Instruções para o avaliador: Determine a presença da sensação de nervosismo, tensão, preocupação ou ansiedade (incluindo ataques de pânico) durante a última semana e pontue a sua duração e interferência com a capacidade do paciente desempenhar rotinas diárias e envolver-se em interações sociais.

Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana, sentiu-se nervoso, preocupado ou tenso? Se sim, este sentimento durou mais de um dia de cada vez? Isto fez com que tivesse dificuldade em realizar as suas atividades habituais ou em estar com outras pessoas? [Se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].

0: Normal: Sem ansiedade.

1: Discreto: Sentimento de ansiedade presente mas não mantido por mais de um dia de cada vez. Sem interferência na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

2: Ligeiro: Sentimento de ansiedade presente e mantido por mais de um dia de cada vez. Sem interferências na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

3: Moderado: O sentimento de ansiedade interfere mas não impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

4: Grave: O sentimento de ansiedade impede o paciente de desempenhar as suas atividades e interações sociais habituais.

❖ 1.5 Apatia

Instruções para o avaliador: Considere os níveis de atividade espontânea, assertividade, motivação e iniciativa e pontue o seu impacto no desempenho das rotinas diárias e interação social. Aqui, o avaliador deve tentar distinguir entre apatia e sintomas semelhantes que são melhor explicados pela depressão.

Instruções para o paciente (e cuidador): Durante a última semana, sentiu-se sem interesse em realizar atividades ou estar com pessoas? [se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].

0: Normal: Sem apatia.

1: Discreto: Apatia referida pelo paciente e/ou cuidador, mas sem interferência na realização das suas atividades e interações sociais habituais.

2: Ligeiro: Apatia que interfere com atividades e interações sociais esporádicas.

3: Moderado: Apatia que interfere com a maioria das atividades e interações sociais.

4: Grave: Passivo e com completa perda de iniciativa.

❖ 1.6 ASPECTOS DA SÍNDROME DE DESREGULAÇÃO DOPAMINÉRGICA

Instruções para o avaliador: Considere o envolvimento em várias atividades, incluindo jogo atípico ou excessivo (e.x., cassinos ou bilhetes de loteria), ímpeto sexual atípico ou excessivo (e.x., interesse incomum por pornografia, masturbação, exigências sexuais ao parceiro), outras atividades repetitivas (e.x., passatempos, desmontar,

ordenar ou organizar objetos), ou tomar medicação extra não prescrita por razões não relacionadas com o estado físico (ou seja, comportamentos aditivos). Pontue o impacto destas atividades ou comportamentos anormais do paciente na sua vida pessoal, familiar e relações sociais (incluindo a necessidade de pedir dinheiro emprestado ou outras dificuldades financeiras como a suspensão do cartão de crédito, conflitos graves com a família, perda de horas de trabalho, de refeições ou de sono devido à atividade).

Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana, teve algum desejo extremamente forte e difícil de controlar? Sentiu-se tentado a fazer ou pensar algo e depois teve dificuldade em parar essa atividade? [dê ao paciente exemplos como jogar, limpar, usar o computador, tomar medicação a mais, obsessão pela comida ou sexo, tudo variando de pessoa para pessoa].

0: Normal: Ausência de problemas.

1: Discreto: Os problemas estão presentes mas geralmente não causam dificuldades ao paciente ou família/cuidador.

2: Ligeiro: Os problemas estão presentes e geralmente causam algumas dificuldades na vida pessoal e familiar do paciente.

3: Moderado: Os problemas estão presentes e geralmente causam muitas dificuldades na vida pessoal e familiar do paciente.

4: Grave: Os problemas estão presentes e impedem o paciente de desempenhar as atividades habituais e interações sociais ou impedem a manutenção dos padrões anteriores na vida pessoal e familiar.

As questões restantes da Parte I (Experiências Não Motoras da Vida Diária) [Sono, Sonolência diurna, Dor e outras Sensações, Problemas Urinários, Problemas de Obstipação Intestinal, Tonturas ao se levantar, e Fadiga] estão no Questionário do Paciente juntamente com todas as questões da Parte II [Experiências Motoras da Vida Diária].

Questionário do Paciente:

INSTRUÇÕES

Este questionário irá colocar-lhe questões sobre as suas experiências de vida diária.

São 20 perguntas. Queremos ser minuciosos e, portanto, algumas das perguntas podem não se aplicar à sua situação atual ou futura. Se não tiver o problema, marque simplesmente 0 ou NÃO.

Estamos interessados na sua funcionalidade média ou habitual durante a última semana, incluindo o dia de hoje. Alguns pacientes conseguem fazer coisas melhor numa parte do dia do que noutras. No entanto, apenas é permitida uma resposta para cada questão. Portanto, escolha a resposta que melhor descreve aquilo que consegue fazer na maior parte do tempo.

Você pode ter outras doenças além da doença de Parkinson. Não se preocupe em distinguir a doença de Parkinson de outras doenças. Apenas responda à questão com a sua resposta mais adequada.

Use apenas as respostas 0, 1, 2, 3 ou 4, e mais nenhuma. Não deixe nenhum espaço em branco.

O seu médico ou outro profissional de saúde podem rever as questões com você, mas este questionário é para ser preenchido pelo paciente, seja sozinho ou com a ajuda do seu cuidador.

Quem está preenchendo este questionário (escolha a resposta mais adequada):

- Paciente
- Cuidador
- Paciente e cuidador em igual proporção

Parte I: Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária (nM-EVD)

❖ 1.7 PROBLEMAS DO SONO

Durante a última semana, você teve algum problema para adormecer à noite ou em permanecer dormindo durante a noite? Considere o quanto descansado se sentiu ao acordar de manhã.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Os problemas do sono existem, mas habitualmente não impedem que tenha uma noite de sono completa.

2: Ligeiro: Os problemas do sono causam habitualmente alguma dificuldade em ter uma noite de sono completa.

3: Moderado: Os problemas do sono causam muitas dificuldades em ter uma noite de sono completa, mas habitualmente ainda durmo mais de metade da noite.

4: Grave: Habitualmente não consigo dormir durante a maior parte da noite.

❖ 1.8 SONOLÊNCIA DIURNA

Durante a última semana, teve dificuldade em manter-se acordado durante o dia?

0: Normal: Sem sonolência durante o dia.

1: Discreto: Tenho sonolência durante o dia, mas consigo resistir e permaneço acordado.

2: Ligeiro: Por vezes adormeço quando estou sozinho e relaxado. Por exemplo, enquanto leio ou vejo televisão.

3: Moderado: Por vezes adormeço quando não deveria. Por exemplo, enquanto como ou falo com outras pessoas.

4: Grave: Adormeço frequentemente quando não deveria. Por exemplo, enquanto como ou falo com outras pessoas.

❖ 1.9 DOR E OUTRAS SENSações

Durante a última semana, teve sensações desconfortáveis no seu corpo tais como dor, sensação de ardor, formigamento ou câimbras?

0: Normal: Não tenho estas sensações desconfortáveis.

1: Discreto: Tenho estas sensações desconfortáveis. No entanto, consigo fazer coisas e estar com outras pessoas sem dificuldade.

2: Ligeiro: Estas sensações causam alguns problemas quando faço coisas ou estou com outras pessoas.

3: Moderado: Estas sensações causam muitos problemas, mas não me impedem de fazer coisas ou de estar com outras pessoas.

4: Grave: Estas sensações impedem-me de fazer coisas ou de estar com outras pessoas.

❖ 1.10 PROBLEMAS URINÁRIOS

Durante a última semana, teve problemas em reter a urina? Por exemplo, necessidade urgente em urinar, necessidade de urinar vezes de mais, ou perder controlo da urina?

0: Normal: Sem problemas em reter a urina.

1: Discreto: Preciso de urinar frequentemente ou tenho urgência em urinar.

No entanto, estes problemas não me causam dificuldades nas atividades diárias.

2: Ligeiro: Os problemas com a urina causam-me algumas dificuldades nas atividades diárias. No entanto, não tenho perdas acidentais de urina.

3: Moderado: Os problemas com a urina causam-me muitas dificuldades nas atividades diárias, incluindo perdas acidentais de urina.

4: Grave: Não consigo reter a minha urina e uso uma fralda ou tenho sonda urinária.

❖ 1.11 PROBLEMAS DE OBSTIPAÇÃO INTESTINAL (prisão de ventre)

Durante a última semana, teve problemas de obstipação intestinal (prisão de ventre) que lhe tenham causado dificuldade em evacuar?

0: Normal: Sem obstipação (prisão de ventre).

1: Discreto: Tive obstipação (prisão de ventre). Faço um esforço extra para evacuar. No entanto, este problema não perturba as minhas atividades ou o meu conforto.

2: Ligeiro: A obstipação (prisão de ventre) causa-me alguma dificuldade em fazer coisas ou em estar confortável.

3: Moderado: A obstipação (prisão de ventre) causa-me muita dificuldade em fazer coisas ou em estar confortável. No entanto, não me impede de fazer o que quer que seja.

4: Grave: Habitualmente preciso da ajuda física de outra pessoa para evacuar.

❖ 1.12 TONTURAS AO SE LEVANTAR

Durante a última semana, sentiu que iria desmaiar, ficou tonto ou com sensação de cabeça vazia quando se levantou, após ter estado sentado ou deitado?

0: Normal: Não tenho a sensação de cabeça vazia ou tonturas.

1: Discreto: Tenho a sensação de cabeça vazia ou de tonturas, mas não me causam dificuldade em fazer coisas.

2: Ligeiro: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que tenha de me segurar a alguma coisa, mas não preciso de me sentar ou deitar.

3: Moderado: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que tenha de me sentar ou deitar para evitar desmaiar ou cair.

4: Grave: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que caia ou desmaie.

❖ 1.13 FADIGA

Durante a última semana, sentiu-se habitualmente fatigado? Esta sensação não é por estar com sono ou triste.

0: Normal: Sem fadiga.

1: Discreto: Sinto fadiga. No entanto, não me causa dificuldade em fazer coisas ou em estar com pessoas.

2: Ligeiro: A fadiga causa-me alguma dificuldade em fazer coisas ou em estar com pessoas.

3: Moderado: A fadiga causa-me muita dificuldade em fazer coisas ou em estar com pessoas. No entanto, não me impede de fazer nada.

4: Grave: A fadiga impede-me de fazer coisas ou de estar com pessoas.

Parte II: Aspectos Motores de Experiências da Vida Diária (M-EVD)

❖ 2.1 FALA

Durante a última semana, teve dificuldades com a sua fala?

0: Normal: Não (sem problemas).

1: Discreto: A minha forma de falar é com uma voz baixa, arrastada ou irregular, mas os outros não me pedem para repetir.

2: Ligeiro: A minha forma de falar faz com que, ocasionalmente, as pessoas me peçam para repetir, mas não todos os dias.

3: Moderado: A minha forma de falar é pouco clara, de tal modo que, as outras pessoas me pedem para repetir todos os dias, apesar da maioria da minha fala ser compreendida.

4: Grave: A maioria ou toda a minha fala não é compreendida.

❖ SALIVA E BABA

Durante a última semana, teve habitualmente excesso de saliva enquanto estava acordado ou enquanto estava dormindo?

0: Normal: Não (sem problemas).

1: Discreto: Eu tenho saliva em excesso, mas não babo.

2: Ligeiro: Eu babo um pouco durante o sono, mas não quando estou acordado.

3: Moderado: Eu babo um pouco quando estou acordado, mas habitualmente não preciso de lenço.

4: Grave: Eu babo tanto que preciso habitualmente de usar lenços para proteger as minhas roupas.

❖ 2.3 MASTIGAÇÃO E DEGLUTIÇÃO

Durante a última semana, teve habitualmente problemas em engolir comprimidos ou em comer as refeições? Precisa que os seus comprimidos sejam cortados ou amassados ou que as suas refeições sejam pastosas, picadas ou batidas para

evitar engasgar-se?

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Estou ciente da minha lentidão ao mastigar ou da minha maior dificuldade para engolir, mas eu não me engasgo nem necessito de ter a minha comida especialmente preparada.

2: Ligeiro: Preciso que os meus comprimidos sejam partidos ou que a minha comida seja especialmente preparada devido aos meus problemas em mastigar ou engolir, mas não me engasguei na última semana.

3: Moderado: Engasguei-me pelo menos uma vez na última semana.

4: Grave: Devido aos meus problemas em mastigar ou engolir, preciso de ser alimentado por uma sonda.

❖ 2.4 TAREFAS PARA COMER

Durante a última semana, teve habitualmente problemas em manipular os alimentos e em utilizar os talheres para comer? Por exemplo, teve dificuldade em manusear a comida com as mãos ou a usar garfos, facas, colheres ou pauzinhos?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda para manipular os alimentos e não tenho entornado alimentos enquanto como.

2: Ligeiro: Sou lento com a minha alimentação e ocasionalmente entorno comida. Posso precisar de ajuda em algumas tarefas, como cortar carne.

3: Moderado: Preciso de ajuda em muitas tarefas durante a alimentação, mas consigo fazer algumas tarefas sozinho.

4: Grave: Preciso de ajuda na maioria ou para todas as tarefas relacionadas com a alimentação.

❖ 2.5 VESTIR

Durante a última semana, teve habitualmente dificuldade em vestir-se? Por exemplo: é lento ou precisa de ajuda para abotoar botões, usar fechecler, vestir ou despir roupa, ou colocar ou retirar jóias?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda.

2: Ligeiro: Sou lento e preciso de ajuda para algumas tarefas relacionadas com o vestir (botões, braceletes).

3: Moderado: Preciso de ajuda em várias tarefas relacionadas com o vestir.

4: Grave: Preciso de ajuda na maioria ou em todas as tarefas relacionadas com o vestir.

❖ 2.6 HIGIENE

Durante a última semana, você tem estado lento ou precisou de ajuda para se lavar, tomar banho, barbear, escovar os dentes, pentear o cabelo ou para outras tarefas de higiene pessoal?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda para nenhuma tarefa.

2: Ligeiro: Preciso da ajuda de outra pessoa para algumas tarefas de higiene.

3: Moderado: Preciso de ajuda para várias tarefas de higiene.

4: Grave: Preciso de ajuda para a maioria ou para todas as tarefas de higiene.

❖ 2.7 ESCRITA

Durante a última semana, as pessoas tiveram, habitualmente, dificuldade em ler o que escreveu?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: A minha escrita é lenta, desajeitada ou irregular, mas todas as palavras são claras.

2: Ligeiro: Algumas palavras são pouco claras e difíceis de ler.

3: Moderado: Muitas palavras são pouco claras e difíceis de ler.

4: Grave: A maioria ou todas as palavras são ilegíveis.

❖ 2.8 PASSATEMPOS E OUTRAS ATIVIDADES

Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em praticar os seus passatempos ou outras coisas que gosta de fazer?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Sou um pouco lento, mas faço estas atividades facilmente.

2: Ligeiro: Tenho alguma dificuldade em fazer estas atividades.

3: Moderado: Tenho grandes problemas em fazer estas atividades, mas ainda faço a maior parte delas.

4: Grave: Sou incapaz de fazer a maioria ou todas estas atividades.

❖ 2.9 VIRAR-SE NA CAMA

Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em virar-se na cama?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Tenho alguma dificuldade, mas não preciso de nenhuma ajuda.

2: Ligeiro: Tenho muita dificuldade em virar-me, e ocasionalmente preciso de ajuda de outra pessoa.

3: Moderado: Preciso frequentemente de ajuda de outra pessoa para me virar.

4: Grave: Sou incapaz de me virar sem a ajuda de outra pessoa.

❖ 2.10 TREMOR

Durante a última semana, teve, habitualmente, tremor?

0: Normal: Não, eu não tenho tremor.

1: Discreto: O tremor ocorre, mas não me causa problemas em nenhuma atividade.

2: Ligeiro: O tremor causa problemas apenas em poucas atividades.

3: Moderado: O tremor causa problemas em muitas atividades diárias.

4: Grave: O tremor causa problemas na maioria ou em todas as atividades.

❖ 2.11 SAIR DA CAMA, DO CARRO OU DE UMA CADEIRA BAIXA

Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em levantar-se da cama, do assento do carro, ou de uma cadeira baixa?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Sou lento ou desajeitado, mas consigo, normalmente, na minha primeira tentativa.

2: Ligeiro: Preciso de mais de uma tentativa para me levantar, ou ocasionalmente preciso de ajuda.

3: Moderado: Por vezes, preciso de ajuda para me levantar, mas na maioria das vezes consigo fazê-lo sozinho.

4: Grave: Preciso de ajuda a maior parte ou todo o tempo.

❖ 2.12 MARCHA E EQUILÍBRIO

Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em equilibrar-se e em andar?

0: Normal: Não (Sem problemas).

1: Discreto: Sou discretamente lento ou arrasto uma perna. Nunca uso um auxílio para andar.

2: Ligeiro: Ocasionalmente, utilizo um auxílio para andar (bengala, muleta, andador), mas não preciso de ajuda de outra pessoa.

3: Moderado: Habitualmente, utilizo um auxílio para andar com mais segurança, sem cair. No entanto, geralmente não preciso do apoio de outra pessoa.

4: Grave: Habitualmente, utilizo o apoio de outra pessoa para andar de forma segura, sem cair.

❖ 2.13 BLOQUEIOS NA MARCHA

Durante a última semana, num dia normal, enquanto anda, fica de repente bloqueado ou parado como se os seus pés ficassem colados ao chão?

0: Normal: Não (sem problemas).

1: Discreto: Tenho bloqueios breves mas consigo facilmente começar a andar novamente. Não preciso da ajuda de outra pessoa ou de um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) devido aos bloqueios.

2: Ligeiro: Bloqueio e tenho problemas quando começo a andar novamente, mas não preciso de ajuda de outra pessoa ou de um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) devido aos bloqueios.

3: Moderado: Quando bloqueio tenho muita dificuldade em começar a andar novamente e, devido aos bloqueios, preciso, por vezes, de usar um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) ou a ajuda de outra pessoa.

4: Grave: Devido aos bloqueios, na maior parte ou todo o tempo, preciso de usar um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) ou a ajuda de outra pessoa.

O questionário terminou. Podemos ter perguntado sobre problemas que não tem, e que pode nunca vir a desenvolver. Nem todos os pacientes desenvolvem todos estes problemas, mas como podem ocorrer, é importante perguntar todas as questões a todos os pacientes.

Obrigado(a) pelo seu tempo e atenção no preenchimento deste questionário.

Parte III: Avaliação Motora

Visão Geral: Esta parte da escala avalia os sinais motores da DP. Ao administrar a Parte III da MDS-UPDRS o avaliador deve cumprir as seguintes diretrizes:

Na parte superior do formulário, marque se o paciente está utilizando medicação para o tratamento de sintomas da doença de Parkinson e, se estiver sob o uso de levodopa, o tempo desde a última dose.

Se o paciente recebe tratamento para os sintomas da doença de Parkinson, marque também o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:

ON é estado funcional típico de quando os pacientes recebem medicação e têm uma boa resposta.

OFF é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma má resposta apesar de tomarem medicação.

O avaliador deve “pontuar o que vê”. É evidente que outros problemas médicos concomitantes, tais como um acidente vascular cerebral, paralisia, artrite, contratura, e problemas ortopédicos, tais como prótese da coxofemoral ou joelho e escoliose, podem interferir com itens individuais da avaliação motora. Em situações em que é absolutamente impossível testar (ex., amputações, plegia, membro engessado), utilize a anotação "NA" para Não Aplicável. Nas demais circunstâncias, avalie cada tarefa que o paciente desempenha no contexto das suas comorbidades.

Todos os itens devem ser pontuados com um valor inteiro (sem meios pontos, sem dados em falta).

Instruções específicas são fornecidas para testar cada item. Estas devem ser seguidas em todas as circunstâncias.

O avaliador demonstra enquanto descreve a tarefa que o paciente deve realizar e pontua a função imediatamente depois. Para os itens Espontaneidade Global de Movimento e Tremor de Repouso (3.14 e 3.17), estes itens foram colocados deliberadamente no final da escala porque a informação clínica pertinente para a pontuação será obtida durante toda a avaliação.

No final da pontuação, indicar se discinesia (coreia ou distonia) esteve presente no momento da avaliação, e se assim for, se estes movimentos interferiram com a avaliação motora.

3a O paciente usa medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson? Não Sim

3b Se o paciente recebe medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson, marque o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:

ON: On é o estado funcional típico de quando os pacientes estão a tomar medicação e têm uma boa resposta.

OFF: Off é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma resposta fraca apesar de tomarem

medicação.

3c O paciente usa levodopa ? Não Sim

3.C1 Se sim, minutos desde a última dose de levodopa: _____

❖ 3.1 FALA

Instruções para o avaliador: Escute a fala espontânea do paciente e participe da conversa se necessário. Tópicos sugeridos: pergunte sobre o trabalho do paciente, passatempos, exercício, ou como ele chegou ao consultório. Avalie o volume, modulação (prosódia) e a clareza, incluindo fala arrastada, palilalia (repetição de sílabas) e taquifemia (discurso rápido, juntando as sílabas).

0: Normal: Sem problemas de fala.

1: Discreto: Perda de modulação, dicção ou volume, mas todas as palavras são facilmente compreensíveis.

2: Ligeiro: Perda de modulação, dicção ou volume, com algumas palavras não claras, mas a frase como um todo é fácil de compreender.

3: Moderado: A fala é difícil de compreender ao ponto de algumas, mas não a maioria das frases, serem difíceis de compreender.

4: Grave: A maioria da fala é difícil de compreender ou ininteligível.

❖ 3.2 EXPRESSÃO FACIAL

Instruções para o avaliador: Observe o paciente sentado em repouso durante 10 segundos, sem falar e também enquanto fala. Observe a frequência do piscar de olhos, face tipo máscara ou perda de expressão facial, sorriso espontâneo ou afastamento dos lábios.

0: Normal: Expressão facial normal.

1: Discreto: Mínima fâcies inexpressiva manifestada apenas pela diminuição na frequência do piscar de olhos.

2: Ligeiro: Além da diminuição da frequência do piscar de olhos, presença de fâcies inexpressiva na parte inferior da face, particularmente nos movimentos da boca, tal como menos sorriso espontâneo, mas sem afastamento dos lábios.

3: Moderado: Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios por algum tempo quando a boca está em repouso.

4: Grave: Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios na maior parte do tempo quando a boca está em repouso.

❖ 3.3 RIGIDEZ

Instruções para o avaliador: A rigidez é avaliada usando movimentos passivos lentos das grandes articulações com o paciente numa posição relaxada e o avaliador manipulando os membros e pescoço.

Primeiro teste sem a manobra de ativação. Teste e pontue o pescoço e cada membro separadamente.

Para os braços, teste as articulações do punho e cotovelos simultaneamente. Para as pernas teste as articulações coxo-femural e do joelho simultaneamente. Se não for detectada rigidez, use uma manobra de ativação tais como bater o primeiro e o segundo dedo, abrir/fechar a mão, ou toque do calcanhar, no membro que não está sendo testado. Explique ao paciente que deve tentar relaxar o máximo possível enquanto é testada a rigidez.

0: Normal: Sem rigidez.

1: Discreto: Rigidez apenas detectada com uma manobra de ativação. MSE

2: Ligeiro: Rigidez detectada sem a manobra de ativação, mas a amplitude total de movimento é facilmente alcançada.

3: Moderado: Rigidez detectada sem a manobra de ativação; amplitude total alcançada com esforço.

4: Grave: Rigidez detectada sem a manobra de ativação e amplitude total de movimento não alcançada.

❖ 3.4 BATER DOS DEDOS DA MÃO (PINÇA)

Instruções para o avaliador: Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente para que toque com o indicador no polegar 10 vezes, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuição da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações nos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.

2: Ligeiro: Qualquer um dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência das 10 repetições

3: Moderado: Qualquer um dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante os movimentos ou pelo menos uma pausa mais longa (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento. E

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.

Mão D

Mão E

❖ 3.5 MOVIMENTOS DAS MÃOS

Instruções para o avaliador: Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a fechar a mão com força com o braço fletido ao nível do cotovelo de forma que a palma da mão esteja virada para o avaliador. Peça ao paciente para abrir a mão 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Se o paciente não fechar a mão firmemente ou não abrir a mão por completo, lembre-o de o fazer. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.

2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.

3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de abrir e fechar.

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.

Mão D

Mão E

❖ 3.6 MOVIMENTOS DE PRONAÇÃO-SUPINAÇÃO DAS MÃOS

Instruções para o avaliador: Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a estender o braço em frente ao seu corpo com a palma da mão virada para baixo; depois a virar a palma da mão para cima e para baixo alternadamente 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da sequência.

2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência.

3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de pronação-supinação.

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão,

interrupções ou decrementos.

Mão D

Mão E

❖ 3.7 BATER DOS DEDOS DOS PÉS

Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o calcanhar no chão numa posição confortável e depois tocar com os dedos dos pés 10 vezes no chão, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.

2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui a meio da tarefa.

3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira repetição. E

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.

❖ 3.8 AGILIDADE DAS PERNAS

Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés confortavelmente no chão. Teste cada pé separadamente.

Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado.

Instrua o paciente a colocar o pé no chão numa posição confortável e depois a levantá-lo e batê-lo no chão 10 vezes, o mais rápido e alto possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou

duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão discreta; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa. D

2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.

3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.

4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.

Pé D

Pé E

❖ 3.9 LEVANTAR-SE DA CADEIRA

Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão e costas no fundo da cadeira (se o paciente não for muito baixo). Peça ao paciente para cruzar os seus braços sobre o peito e depois levantar-se. Se o paciente não conseguir, tentar novamente até um máximo de duas vezes. Se ainda assim não conseguir, permitir ao paciente que se chegue à frente na cadeira para se levantar com os braços cruzados ao nível do peito. Permitir apenas uma tentativa nesta situação. Se sem sucesso, permitir que o paciente se empurre usando as mãos nos braços da cadeira. Permitir um máximo de três tentativas usando esta estratégia.

Se ainda assim não conseguir, ajude o paciente a levantar-se. Após o paciente estar de pé, observe a postura para o item 3.13.

0: Normal: Sem problemas. Capaz de se levantar rapidamente sem hesitações.

1: Discreto: O levantar é mais lento que o normal; ou pode ser necessária mais que uma tentativa; ou pode ser necessário mover-se à frente na cadeira para se levantar. Sem necessidade de usar os braços da cadeira.

2: Ligeiro: Empurra-se para cima usando os braços da cadeira sem dificuldade.

3: Moderado: Necessita de se empurrar, mas tende a cair para trás; ou pode ter de tentar mais do que uma vez utilizando os braços da cadeira, mas consegue levantar-se sem ajuda.

4: Grave: Incapaz de se levantar sem ajuda.

❖ 3.10 MARCHA

Instruções para o avaliador: A avaliação da marcha é melhor realizada solicitando que o paciente caminhe para longe e depois em direção ao avaliador para que quer o lado direito, quer o lado esquerdo do corpo possam ser facilmente observados simultaneamente. O paciente deve andar pelo menos 10 metros (30 pés), depois dar a volta e regressar para junto do avaliador. Este item mede vários comportamentos: amplitude dos passos, velocidade do passos, altura da elevação do pés, contato do calcanhar durante a marcha, dar a volta, e o balanceio dos braços, mas não o bloqueio da marcha (freezing). Aproveite para avaliar o bloqueio da marcha (freezing) (próximo item

3.11) enquanto o paciente caminha. Observe postura para o item 3.13.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Marcha independente com mínima alteração.

2: Ligeiro: Marcha independente mas com alteração substancial.

3: Moderado Precisa de um auxílio de marcha (bengala, muleta, andador) para andar em segurança, mas não de outra pessoa.

4: Grave: Incapaz de caminhar ou consegue apenas com ajuda de outra pessoa.

❖ 3.11 BLOQUEIO NA MARCHA (FREEZING)

Instruções para o avaliador: Enquanto avalia a marcha, avalie também a presença de qualquer episódio de bloqueio na marcha (freezing). Procure hesitações no início e titubeação nos movimentos especialmente quando se vira e atinge o final da tarefa. Na medida em que a segurança permitir, os pacientes NÃO podem usar truques sensoriais durante a avaliação.

0: Normal: Sem bloqueio na marcha (freezing).

1: Discreto: Bloqueio ao iniciar a marcha, ao se virar ou ao atravessar portas com apenas uma interrupção durante qualquer um destes eventos, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta.

2: Ligeiro: Bloqueio no início, nas voltas ou ao atravessar portas com mais de uma interrupção durante qualquer uma destas atividades, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta.

3: Moderado: Bloqueia uma vez durante a marcha em linha reta.

4: Grave: Bloqueia várias vezes durante a marcha em linha reta.

❖ 3.12 ESTABILIDADE POSTURAL

Instruções para o avaliador: Este teste avalia a resposta ao movimento súbito do corpo produzido por um puxão rápido e forte sobre os ombros, enquanto o paciente está de pé com os olhos abertos e os pés confortavelmente afastados e paralelos um ao outro. Teste a retropulsão. Posicione-se atrás do paciente e instrua-o sobre o que ocorrerá. Explique ao paciente que pode dar um passo atrás para evitar a queda. Deve haver

uma parede sólida atrás do avaliador a, pelo menos, 1-2 metros de distância para permitir a observação do número de passos atrás. O primeiro puxão é uma demonstração instrutiva e é deliberadamente mais suave e não pontuado. Na segunda vez os ombros devem ser puxados rápida e bruscamente em direção ao avaliador com força suficiente para deslocar o centro de gravidade de modo a que o paciente tenha de dar um passo para trás. O avaliador deve estar preparado para amparar o paciente, mas deve estar suficientemente afastado para permitir espaço suficiente para o paciente dar vários passos e recuperar de forma independente. Não permita que o paciente flexione o corpo anormalmente em antecipação ao puxão. Observe o número de passos para trás ou a queda. Até inclusive dois passos para a recuperação é considerado normal, por isso uma pontuação anormal começa aos três passos. Se o paciente não compreender o teste, o avaliador pode repetí-lo para que a pontuação seja baseada numa avaliação que o avaliador sinta que reflete as limitações do paciente e não a falta de compreensão ou preparação. Observe a postura em pé para o item 3.13.

0: Normal: Sem problemas. Recupera com um ou dois passos.

1: Discreto: 3 a 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda.

2: Ligeiro: Mais de 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda.

3: Moderado: Mantém-se de pé em segurança, mas com ausência de resposta postural; cai se não for aparado pelo avaliador.

4: Grave: Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente ou com um ligeiro puxão nos ombros.

❖ 3.13 POSTURA

Instruções para o avaliador: A postura é avaliada com o paciente em posição ereta após se ter levantado da cadeira, durante a marcha, e enquanto são testados os reflexos posturais.

Se notar uma postura incorreta, diga ao paciente para se posicionar direito e observe se a postura melhora (ver a opção 2 abaixo). Pontue a pior postura observada nestes três momentos de observação. Esteja atento à flexão e inclinação lateral.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: O paciente não está completamente ereto, mas a postura pode ser normal para uma pessoa mais idosa.

2: Ligeiro: Evidente flexão, escoliose ou inclinação lateral, mas o paciente consegue corrigir e adotar uma postura normal quando solicitado.

3: Moderado: Postura encurvada, escoliose ou inclinação lateral, que não pode ser voluntariamente corrigida pelo paciente até uma postura normal.

4: Grave: Flexão, escoliose ou inclinação com postura extremamente anormal.

❖ 3.14: ESPONTANEIDADE GLOBAL DE MOVIMENTO (BRADICINESIA CORPORAL)

Instruções para o avaliador: Esta pontuação global combina todas as observações de lentidão, hesitação e pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral, incluindo a redução da gesticulação e do cruzamento de pernas. Esta avaliação é baseada na impressão global do avaliador após observar os gestos espontâneos enquanto sentado, e a forma do levantar e andar.

0: Normal: Sem problemas.

1: Discreto: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos discreta.

2: Ligeiro: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos ligeira.

3: Moderado: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos moderada.

4: Grave: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos grave.

❖ 3.15 TREMOR POSTURAL DAS MÃOS

Instruções para o avaliador: Todo o tremor, incluindo o tremor de repouso reemergente, que está presente na postura é incluído nesta pontuação. Pontue cada mão separadamente. Pontue a maior amplitude observada. Instrua o paciente a estender os braços em frente do corpo com as palmas das mãos viradas para baixo. O punho deve estar reto e os dedos confortavelmente separados para que não se toquem. Observe esta postura durante 10 segundos.

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.

2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.

3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm, mas menos de 10 cm de amplitude.

4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.

MSD

MSE

❖ 3.16 TREMOR CINÉTICO DAS MÃOS

Instruções para o avaliador: Este tremor é testado através da manobra de dedo-nariz. Iniciando com o braço estendido, peça ao paciente que execute pelo menos três manobras dedo-nariz com cada mão, chegando o mais longe possível para tocar o dedo do avaliador. A manobra dedo-ao-nariz deve ser executada com lentidão suficiente para que o tremor não seja ocultado, o que pode acontecer com movimentos muito rápidos do braço. Repetir com a outra mão, pontuando cada mão separadamente.

O tremor pode estar presente durante o movimento ou quando se alcança qualquer um dos alvos (nariz ou dedo). Pontue a maior amplitude observada.

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.

2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.

3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm mas menos de 10 cm de amplitude.

4: Grave: O tremor tem pelo pelo menos 10 cm de amplitude.

MSD

MSE

❖ 3.17 AMPLITUDE DO TREMOR DE REPOUSO

Instruções para o avaliador: Este e o próximo item foram colocados deliberadamente no final da avaliação para permitir ao avaliador reunir observações sobre o tremor de repouso que podem ter surgido a qualquer momento da avaliação, incluindo quando o paciente está calmamente sentado, durante a marcha e durante as atividades em que algumas partes do corpo estão em movimento, mas outras estão em repouso. Pontue a amplitude máxima observada em qualquer momento, como a pontuação final. Pontue apenas a amplitude e não a persistência ou a intermitência do tremor.

Como parte desta pontuação, o paciente deve sentar-se calmamente numa cadeira, com as mãos colocadas nos braços da cadeira (e não no colo) e os pés confortavelmente apoiados no chão durante 10 segundos sem nenhuma outra instrução. O tremor de repouso é avaliado separadamente para os quatro membros e também para o lábio/mandíbula. Pontue apenas a amplitude máxima observada a qualquer momento, sendo essa a pontuação final.

Extremidades

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto.: ≤ 1 cm de amplitude máxima.

2: Ligeiro: > 1 cm mas < 3 cm de amplitude máxima.

3: Moderado: 3 - 10 cm de amplitude máxima.

4: Grave: > 10 cm de amplitude máxima.

MSD

MSE

MID

MIE

Lábio/ Mandíbula

0: Normal: Sem tremor.

1: Discreto: ≤ 1 cm de amplitude máxima.

- 2: Ligeiro: > 1 cm mas \leq 2 cm de amplitude máxima.
 3: Moderado: > 2 cm mas \leq 3 cm de amplitude máxima. Láblio/
 4: Grave: > 3 cm de amplitude máxima.

❖ 3.18 PERSISTÊNCIA DO TREMOR DE REPOUSO

Instruções para o avaliador: Este item recebe uma pontuação única para todo o tremor de repouso e foca-se na persistência do tremor de repouso durante o período de avaliação quando diferentes partes do corpo estão em repouso. Este item é pontuado deliberadamente no final da avaliação para que vários minutos de informação possam ser reunidos em uma única pontuação.

- 0: Normal: Sem tremor.
 1: Discreto: Tremor de repouso presente durante \leq 25% do tempo de avaliação.
 2: Ligeiro: Tremor de repouso presente durante 26-50% do tempo de avaliação.
 3: Moderado: Tremor de repouso presente durante 51-75% do tempo de avaliação.
 4: Grave: Tremor de repouso presente durante > 75% do tempo de avaliação.

IMPACTO DAS DISCINESIAS NAS PONTUAÇÕES DA PARTE III

- A. Estiveram presentes discinesias (coreia ou distonia) durante a avaliação? Não Sim
 B. Se sim, estes movimentos interferiram com as suas pontuações? Não Sim

ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR

- 0: Assintomático.
 1: Apenas envolvimento unilateral.
 2: Envolvimento bilateral sem alteração do equilíbrio.
 3: Envolvimento ligeiro a moderado, alguma instabilidade postural mas independente fisicamente;
 necessita de ajuda para recuperar do teste do puxão.
 4: Incapacidade grave; ainda consegue andar ou ficar de pé sem ajuda.
 5: Confinado a cadeira de rodas ou acamado, se não for ajudado.

Parte IV: Complicações Motoras

Visão geral e instruções: Nesta seção, o avaliador deve utilizar informações históricas e objetivas para avaliar duas complicações motoras, discinesias e flutuações motoras,

que incluem distonia no período OFF. Utilize todas as informações provenientes do paciente, do cuidador e da avaliação para responder às seis questões que resumem a funcionalidade do paciente na última semana incluindo hoje. Como nas outras seções, pontue apenas com números inteiros (não são permitidos meios pontos) e não deixe nenhum item por pontuar. Se o item não poder ser pontuado, coloque N/A para Não Aplicável. Você terá de escolher algumas

respostas baseadas em percentagens e, portanto, terá que definir quantas horas o paciente está geralmente acordado e usar este número como o denominador para o período em “OFF” e discinesias. Para a distonia do “OFF”, o tempo total em “OFF” será o denominador.

Definições operacionais para o avaliador utilizar:

Discinesias: Movimentos involuntários imprevisíveis.

Palavras que os pacientes habitualmente utilizam para descrever discinesias: “movimentos irregulares”, “repentinos” ou de

“contorção”. É fundamental alertar o paciente para a diferença entre discinesias e tremor, um erro comum quando os pacientes estão

avaliando discinesias.

Distonia: postura contorcida, frequentemente com um componente de torção.

Palavras que os pacientes habitualmente utilizam para descrever distonia: “espasmos”, “cãimbras” e “postura”.

Flutuação motora: resposta variável à medicação:

Palavras que os pacientes habitualmente reconhecem para flutuações motoras: “desgaste”, “perda de efeito”, “efeito montanha-russa”, “ligado-desligado”, “efeito irregular da medicação”.

OFF: Período funcional típico quando os pacientes apresentam pouca resposta apesar de tomarem medicação ou a resposta funcional típica quando os pacientes NÃO estão sendo tratados para o parkinsonismo. As palavras que os pacientes habitualmente reconhecem incluem “momentos maus”, “momentos difíceis”, “hora do tremor”, “momentos de lentidão”, “momentos em que a medicação não faz efeito”.

ON: Período funcional típico quando os pacientes estão recebendo medicação e apresentam uma boa resposta. Palavras que os pacientes habitualmente reconhecem incluem “hora boa”, “período para me deslocar” “horas em que a medicação faz efeito.”

A . DISCINESIAS [excluindo distonia do período OFF]

❖ TEMPO COM DISCINESIAS

Instruções para o avaliador: Determine o número de horas por dia em que o paciente está acordado e depois o número de horas com discinesias. Calcule a percentagem. Se o paciente apresentar discinesias no consultório, pode usá-las como referência para assegurar que os pacientes e os cuidadores compreendem o que estão

pontuando. Você pode também fazer uma representação dos movimentos discinéticos que observou anteriormente no paciente ou mostrar-lhe movimentos discinéticos típicos de outros pacientes. Exclua desta questão a distonia dolorosa matinal e noturna.

Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana quantas horas habitualmente dormiu total, incluindo o sono noturno e as sonecas diurnas? Muito bem, se dorme ___ horas, está acordado ___ horas. Dessas horas acordado(a), em quantas horas no total tem movimentos irregulares, repentinos ou de contorção? Não considere os períodos em que está com tremor, que é um movimento regular oscilante, nem períodos em que tem câibras dolorosas ou espasmos nos pés no início da manhã ou à noite. Eu irei perguntar-lhe acerca destes mais tarde. Concentre-se apenas nesses tipos de movimentos irregulares, repentinos ou de contorção. Some todo o tempo durante o dia em que está acordado quando estes movimentos habitualmente ocorrem. Quantas horas _____ (utilize este número para os seus cálculos)?

0: Normal: Sem discinesias.

1: Discreto: $\leq 25\%$ do período do dia em que está acordado.

2: Ligeiro: 26 - 50% do período do dia em que está acordado.

3: Moderado: 51 - 75% do período do dia em que está acordado.

4: Grave: $> 75\%$ do período do dia em que está acordado.

1. Total Horas acordado: _____

2. Total Horas com discinésias: _____

3. % Discinesias = $((2/1)*100)$: _____

❖ 4.2 IMPACTO FUNCIONAL DAS DISCINESIAS

Instruções para o avaliador: Determine o grau do impacto das discinesias na funcionalidade diária do paciente em termos das atividades e interações sociais. Use as respostas do paciente e do cuidador, bem como as suas observações durante a consulta para chegar à melhor resposta.

Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana você teve habitualmente dificuldade em fazer coisas ou estar com outras pessoas quando estes movimentos involuntários acontecem? Os movimentos impediram-no(a) de fazer as coisas ou de estar com outras pessoas?

0. Normal: Sem discinesias ou sem impacto das discinesias nas atividades ou interações sociais.

1. Discreto: As discinesias têm impacto em algumas atividades mas o paciente habitualmente realiza todas as suas atividades e participa em interações sociais durante o período em que tem discinesias.

2. Ligeiro: As discinesias têm impacto sobre muitas atividades mas o paciente habitualmente realiza todas as suas atividades e participa em interações sociais durante os episódios de discinesias.

3. Moderado: As discinesias têm impacto em atividades ao ponto de o paciente habitualmente não realizar algumas das suas atividades ou não participa em algumas atividades sociais durante o período em que tem discinesias.

4: Grave: As discinesias têm impacto na funcionalidade ao ponto de o paciente habitualmente não realizar a maioria das atividades ou não participar na maioria das atividades sociais durante os episódios de discinesias.

B. FLUTUAÇÕES MOTORAS

❖ 4.3 TEMPO EM OFF

Instruções para o avaliador: Use o número de horas que o paciente está acordado proveniente do item 4.1 e determine o número de horas passadas em “OFF”. Calcule a percentagem. Se o paciente tiver um período OFF no consultório, pode apontar esse estado como uma referência. Pode também usar o seu conhecimento do paciente para descrever o período OFF típico. Pode ainda fazer uma representação de um período OFF que observou anteriormente no paciente ou mostrar-lhe o típico estado de OFF de outro paciente. Escreva o número típico de horas em OFF porque precisará desse número para completar o item 4.6.

Instruções para o paciente [e cuidador]: Alguns pacientes com doença de Parkinson têm um bom efeito da medicação durante o período em que estão acordados e chamamos a isso período “ON”. Outros pacientes tomam a sua medicação mas ainda assim têm alguns momentos maus, momentos difíceis, momentos de lentidão ou momentos do tremor. Os médicos chamam a isso período “OFF”. Durante a semana passada, já me disse que estava geralmente acordado(a) _____ horas por dia. Dessas horas acordado(a), quantas horas no total é que tem este tipo de período difícil ou em OFF _____ (use este número para os seus cálculos).

0: Normal: Sem período OFF.

1: Discreto: $\leq 25\%$ do período do dia em que está acordado.

2: Ligeiro: 26 - 50% do período do dia em que está acordado.

3: Moderado: 51 - 75% do período do dia em que está acordado.

4: Grave: $> 75\%$ do período do dia em que está acordado.

1- Total de horas acordado:

2- Total de horas em OFF:

3- % OFF:

4-

❖ 4.4 IMPACTO FUNCIONAL DAS FLUTUAÇÕES

Instruções para o avaliador: Determine o grau de impacto das flutuações motoras na funcionalidade diária do paciente em termos de atividades e interações sociais. Esta questão concentra-se na diferença entre o período ON e o período OFF. Se o paciente não tem períodos OFF, a pontuação deve ser 0, mas se o paciente tem flutuações

muito ligeiras, é também possível pontuar 0 neste item se não houver impacto nas atividades. Utilize as respostas do paciente e do cuidador e as suas observações no consultório para chegar à melhor resposta.

Instruções para o paciente [e cuidador]: Pense naqueles períodos difíceis ou em “OFF” que ocorreram durante a última semana. Tem habitualmente mais problemas para fazer coisas ou em estar com pessoas, comparando estas horas com o resto do dia quando sente que a medicação está fazendo efeito? Há alguma coisa que faz durante o seu período bom que tenha dificuldade em fazer ou interrompe quando está no seu período difícil?

0: Normal: Sem flutuações ou flutuações sem impacto nas atividades ou interações sociais.

1: Discreto: As flutuações têm impacto em algumas atividades, mas durante o OFF o paciente realiza habitualmente todas as suas atividades e participa em interações sociais que tipicamente ocorrem durante o período ON.

2: Ligeiro: As flutuações têm impacto sobre muitas atividades, mas durante o OFF, o paciente ainda realiza habitualmente todas as suas atividades e participa em interações sociais que tipicamente ocorrem durante o estado ON.

3: Moderado: As flutuações têm impacto sobre as atividades durante o OFF ao ponto de o paciente não realizar habitualmente algumas atividades ou não participar em algumas interações sociais que são realizadas no período ON.

4: Grave: As flutuações têm impacto sobre a funcionalidade ao ponto de, durante o OFF, o paciente não desempenhar a maioria das atividades ou não participar na maioria das interações sociais que ocorrem durante o período ON.

❖ 4.5 COMPLEXIDADE DAS FLUTUAÇÕES MOTORAS

Instruções para o avaliador: Determine a previsibilidade do aparecimento do período em OFF, quer devido à dose, hora do dia, ingestão de alimentos ou outros fatores. Use a informação fornecida pelo paciente e cuidador e complemente com as suas observações. Pergunte ao paciente se consegue prever o seu aparecimento sempre num momento específico, predominantemente em um momento específico (caso em que deverá investigar mais para distinguir mínima de ligeira), aparece apenas por vezes num momento específico ou se são totalmente imprevisíveis? Restringir a percentagem permitirá que você descubra a resposta correta.

Instruções para o paciente [e cuidador]: Para alguns pacientes, os períodos difíceis ou “OFF” ocorre em momentos específicos do dia ou quando fazem atividades como comer ou exercício.

Durante a última semana, soube habitualmente quando iam ocorrer estes períodos difíceis? Em outras palavras, esses períodos difíceis aparecem sempre num momento específico? Aparecem a maioria das vezes em um momento específico? Aparecem apenas algumas vezes num momento específico? Esses períodos são totalmente imprevisíveis?

0: Normal: Sem flutuações motoras.

- 1: Discreto: Períodos de OFF são previsíveis em todo ou quase todo o tempo (> 75%).
- 2: Ligeiro: Períodos de OFF são previsíveis a maior parte do tempo (51-75%).
- 3: Moderado: Períodos de OFF são previsíveis alguma parte do tempo (26-50%).
- 4: Grave: Episódios de OFF são raramente previsíveis (< 25%).

C. DISTONIA EM “OFF”

❖ 4.6 DISTONIA DOLOROSA DO PERÍODO OFF

Instruções para o avaliador: Para os pacientes que têm flutuações motoras, determine qual a proporção habitual dos episódios de OFF que incluem distonia dolorosa? Você já determinou o número de horas do período “OFF” (4.3). Determine quantas dessas horas estão associadas com distonia e calcule a percentagem. Se não houver períodos de OFF, marque 0.

Instruções para o paciente [e cuidador]: Numa questão que lhe coloquei anteriormente, disse-me que normalmente tem ____ horas em “OFF” quando a sua doença de Parkinson está mal controlada.

Durante estes períodos difíceis ou em “OFF”, em geral, tem câibras dolorosas ou espasmos?

Do total de ____ horas deste período difícil, se somar todo o tempo em um dia quando estas câibras dolorosas ocorrem, quantas horas perfaz?

0: Normal: Sem distonia OU SEM PERÍODO OFF.

1: Discreto: ≤ 25% do tempo do período OFF.

2: Ligeiro: 26-50% do tempo do período OFF.

3: Moderado: 51-75% do tempo do período OFF.

4: Grave: > 75% do tempo do período OFF.

1. Total Horas em OFF: _____

2. Total Horas c/ Distonia: _____

3. % Distonia OFF = $((2/1)*100)$: _____

Sumário para o paciente: LER AO PACIENTE

Isto completa a minha avaliação da sua doença de Parkinson. Sei que as questões e tarefas levaram algum tempo mas pretendia ser abrangente e cobrir todas as possibilidades. Ao fazê-lo, posso ter perguntado sobre problemas que nem sequer tem, e posso ter mencionado problemas que pode nunca vir a desenvolver. Nem todos os pacientes desenvolvem todos estes problemas, mas como podem ocorrer, é importante perguntar todas as questões a cada paciente. Obrigado pelo tempo dispensado e pela atenção no preenchimento desta avaliação.

8.5 Anexo 5 – Mini exame do estado mental de Folstein – Mini Mental (MEEM)[197]

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McLugh, 1.975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

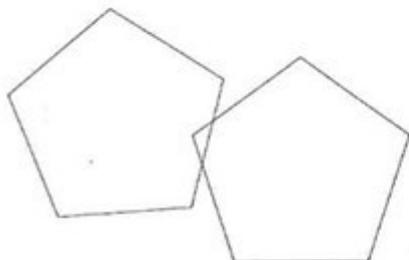
EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão" (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

ESCORE: (____/30)



8.6 Anexo 6 - Parkinson Disease Questionnaire–39 (PDQ-39)[198]

NOME:

Sexo:

Prontuário:

Idade:

Data do diagnóstico:

Lado Dominante: (D) (E)

Data da Avaliação:

Diagnóstico:

Avaliador:

❖ MOBILIDADE

1- Teve dificuldade para realizar atividades de lazer as quais gosta?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

2- Teve dificuldade para cuidar da casa?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

3- Teve dificuldade para carregar sacolas?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

4- Teve problemas para andar aproximadamente 1 km?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

5- Teve problemas para andar aproximadamente 100 m?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

6- Teve problemas para andar pela casa com a facilidade que gostaria?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

7- Teve dificuldade para andar em lugares públicos?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

8- Precisou de alguma pessoa para acompanhá-lo ao sair de casa?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

9- Teve medo ou preocupação de cair em público?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

10- Ficou em casa mais tempo que gostaria?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

❖ ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA

11- Teve dificuldade para tomar banho?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

12- Teve dificuldade para vestir-se?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

13- Teve dificuldade com botões ou cadarços?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

14- Teve dificuldade para escrever claramente?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

15- Teve dificuldade para cortar a comida?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

16- Teve dificuldade para beber sem derramar?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

❖ BEM-ESTAR EMOCIONAL



17- Sentiu-se depressivo?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

18- Sentiu-se isolado e sozinho?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

19- Sentiu-se triste ou chorou?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

20- Sentiu-se magoado?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

21- Sentiu-se ansioso?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

22- Sentiu-se preocupado com o futuro?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

❖ ESTIGMA

23- Sentiu que tinha que esconder a doença para outras pessoas?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

24- Evitou situações que envolviam comer ou beber em público?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

25- Sentiu-se envergonhado em público?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

26- Sentiu-se preocupado com a reação de outras pessoas em relação à você?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

27- Teve problemas no relacionamento com pessoas próximas?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

28- Recebeu apoio que precisava do seu conjugue ou parceiro?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

29- Recebeu apoio que precisava da família e amigos íntimos?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

❖ COGNIÇÃO

30- Adormeceu inesperadamente durante o dia?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

31- Teve problemas de concentração?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

32- Teve falta de memória?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

33- Teve pesadelos ou alucinações?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

❖ COMUNICAÇÃO

34- Teve dificuldade para falar?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

35- Sentiu que não podia comunicar-se efetivamente?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

36- Sentiu-se ignorado pelas pessoas?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

❖ DESCONFORTO CORPORAL

37- Teve câibras musculares doloridas ou espasmos?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

38- Teve dores nas articulações ou no corpo?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

39- Sentiu-se desconfortável no frio ou no calor?

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
-------	-----------	---------------	----------------	--------

8.7 Anexo 7 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Convidamos você a participar, como voluntário(a), da pesquisa: “Estudo controlado para avaliação do transtorno comportamental do sono REM na doença de Parkinson” que tem como finalidade estudar alterações do sono em pacientes com doença de Parkinson. Acreditamos que este estudo é importante porque pode auxiliar no manejo e tratamento da doença de Parkinson.

Se aceitar participar, você será submetido a quatro testes de reatividade autonômica, que serão realizados em sequência, em uma mesma ocasião, e acompanhados por médico cardiologista em laboratório no Hospital Sarah Centro. Os testes avaliarão: a produção de suor após rápida e leve estimulação elétrica de sua pele; a variação da sua frequência cardíaca com a respiração profunda; a variação da sua frequência cardíaca e da sua pressão arterial com a inclinação de até 70 graus de na cama na qual você estará deitado; e a sua resposta à manobra de Valsalva (aumentar a pressão abdominal com o sopro).

Este estudo não apresenta risco à sua integridade física. Os testes não são invasivos e vão avaliar respostas do seu organismo a estímulos. Caso você apresente algum desconforto devido à realização dos testes autonômicos, será prontamente atendido pela médica pesquisadora ou por outro médico da equipe.

Após a realização dos testes será agendada consulta com a médica pesquisadora para serem repassados os seus resultados.

Participar deste projeto é uma opção. Você pode decidir participar ou não, ou mesmo desistir de participar a qualquer momento. Caso decida não participar, não haverá prejuízo de qualquer tratamento ou benefício que estiver tendo neste Hospital.

Você não terá nenhum gasto e também não receberá nenhum valor financeiro por participar deste estudo ou pelo uso dos resultados da pesquisa.

Caso você decida participar deste projeto, garantimos a privacidade dos dados colhidos. Nunca ocorrerá identificação do paciente em qualquer tipo de publicação ou divulgação científica desta pesquisa.

Eu, _____, portador do RG número _____, declaro para os devidos fins que concordo em participar desta pesquisa. Declaro ainda que recebi todos os esclarecimentos, uma via deste termo e explicações sobre a referida pesquisa. A desistência poderá ocorrer em qualquer momento sem que haja qualquer prejuízo do atendimento que estou recebendo ou venha a necessitar. Em caso de dúvida ou desistência de participação devo entrar em contato com a pesquisadora responsável e em caso de dúvidas éticas devo entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa.

_____, _____ de _____ de 201____.

Assinatura do paciente:

Nome da Pesquisadora: Pérola de Oliveira – médica – CRM-DF 18078. Telefone: (61) 33191884, e-mail: 12918@sarah.br. Contato do Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais: Telefone: (61) 3319 1494, e-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br.

8.8 Anexo 8 - Folha de aprovação do Comitê de Ética



Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação
Associação das Pioneiras Sociais

Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais

CERTIDÃO

Declaramos que o projeto de pesquisa intitulado “ESTUDO CONTROLADO PARA AVALIAÇÃO DO TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM NA DOENÇA DE PARKINSON” de autoria da pesquisadora **PÉROLA DE OLIVEIRA**, foi inserido na Plataforma Brasil sob o número CAAE: 61393116.7.0000.0022, no dia 10 de abril de 2017 e encontra-se **APROVADO** pelo Comitê de Ética da Associação das Pioneiras Sociais.

Brasília-DF, 21 de novembro de 2019.


Mauren Alexandra Sampaio
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Associação das Pioneiras Sociais

Mauren Alexandra Sampaio
Matr. 203470 - COREN-DF 0066810
Comitê de Ética em Pesquisa / APS

telefone: +55 61 3319 1111
SMHS Quadra 501 Conj. "A"
CEP 70.335-901
Brasília DF
www.sarah.br

Referências Bibliográficas

1. Aygun, D., et al., *Clinical REM sleep behavior disorder and motor subtypes in Parkinson's disease: a questionnaire-based study*. *Clinical Neurology & Neurosurgery*, 2014. **119**: p. 54-8.
 2. Pagano, G., et al., *REM behavior disorder predicts motor progression and cognitive decline in Parkinson disease*. *Neurology*, 2018. **91**(10): p. e894-e905.
 3. Baig, F., et al., *Impulse control disorders in Parkinson and RBD: A longitudinal study of severity*. *Neurology*, 2019.
 4. Liu, Y., et al., *Clinical features of Parkinson's disease with and without rapid eye movement sleep behavior disorder*. *Transl Neurodegener*, 2017. **6**: p. 35.
 5. Mahajan, A., et al., *REM Sleep Behavior and Motor Findings in Parkinson's Disease: A Cross-sectional Analysis*. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 2014. **4**: p. 245.
 6. Frauscher, B., et al., *Investigation of autonomic function in idiopathic REM sleep behavior disorder*. *Journal of Neurology*, 2012. **259**(6): p. 1056-1061.
 7. Ferini-Strambi, L., et al., *Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: A multicentre case-control study*. *Journal of Neurology*, 2014. **261**(6): p. 1112-1118.
 8. Williams, D.R. and I. Litvan, *Parkinsonian syndromes*. *Continuum (Minneap Minn)*, 2013. **19**(5 Movement Disorders): p. 1189-212.
 9. Pringsheim, T., et al., *The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. *Mov Disord*, 2014. **29**(13): p. 1583-90.
 10. Bovolenta, T.M. and A.C. Felício, *Parkinson's patients in the Brazilian Public Health Policy context*. *Einstein (Sao Paulo)*, 2016. **14**(3): p. 7-9.
 11. Barbosa, M.T., et al., *Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study)*. *Mov Disord*, 2006. **21**(6): p. 800-8.
 12. Bologna, M., et al., *Bradykinesia in early and advanced Parkinson's disease*. *J Neurol Sci*, 2016. **369**: p. 286-291.
 13. Baradaran, N., et al., *Parkinson's disease rigidity: relation to brain connectivity and motor performance*. *Front Neurol*, 2013. **4**: p. 67.
 14. Bhatia, K.P., et al., *Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society*. *Mov Disord*, 2018. **33**(1): p. 75-87.
 15. Gironell, A., et al., *Tremor Types in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification*. *Parkinsons Dis*, 2018. **2018**: p. 4327597.
 16. Kim, S.D., et al., *Postural instability in patients with Parkinson's disease. Epidemiology, pathophysiology and management*. *CNS Drugs*, 2013. **27**(2): p. 97-112.
 17. Pfeiffer, R.F., *Non-motor symptoms in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016. **22 Suppl 1**: p. S119-22.
 18. Hughes, A.J., et al., *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. **55**(3): p. 181-4.
 19. Postuma, R.B., et al., *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2015. **30**(12): p. 1591-601.
 20. DeMaagd, G. and A. Philip, *Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis*. *P t*, 2015. **40**(8): p. 504-32.
 21. Kouli, A., K.M. Torsney, and W.L. Kuan, *Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis*, in *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*, T.B. Stoker and J.C. Greenland, Editors. 2018, Codon Publications
- Copyright: The Authors.: Brisbane (AU).
22. Braak, H., et al., *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. *Neurobiol Aging*, 2003. **24**(2): p. 197-211.

23. Hawkes, C.H., K. Del Tredici, and H. Braak, *Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis*. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007. **33**(6): p. 599-614.
24. Hawkes, C.H., K. Del Tredici, and H. Braak, *Parkinson's disease: the dual hit theory revisited*. *Ann N Y Acad Sci*, 2009. **1170**: p. 615-22.
25. Cardoso, F., *Too good to be true*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018. **76**(2): p. 65-66.
26. Ellis, J.M. and M.J. Fell, *Current approaches to the treatment of Parkinson's Disease*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017. **27**(18): p. 4247-4255.
27. Thenganatt, M.A. and J. Jankovic, *Parkinson disease subtypes*. *JAMA Neurol*, 2014. **71**(4): p. 499-504.
28. Pagano, G., et al., *Age at onset and Parkinson disease phenotype*. *Neurology*, 2016. **86**(15): p. 1400-1407.
29. Jankovic, J., et al., *Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort*. *The Parkinson Study Group*. *Neurology*, 1990. **40**(10): p. 1529-34.
30. Jankovic, J. and A.S. Kapadia, *Functional decline in Parkinson disease*. *Arch Neurol*, 2001. **58**(10): p. 1611-5.
31. Reijnders, J.S., et al., *The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009. **15**(5): p. 379-82.
32. Alves, G., et al., *Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2006. **21**(8): p. 1123-30.
33. Selikhova, M., et al., *A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease*. *Brain*, 2009. **132**(Pt 11): p. 2947-57.
34. Selikhova, M., et al., *Neuropathological findings in benign tremulous parkinsonism*. *Mov Disord*, 2013. **28**(2): p. 145-52.
35. Rossi, C., et al., *Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FP-CIT SPECT study*. *Eur J Neurol*, 2010. **17**(4): p. 626-30.
36. Eggers, C., et al., *Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography*. *Mov Disord*, 2011. **26**(3): p. 416-23.
37. Caretti, V., et al., *Loss of thalamic serotonin transporters in early drug-naive Parkinson's disease patients is associated with tremor: an [(123)I]beta-CIT SPECT study*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2008. **115**(5): p. 721-9.
38. Hernandez, D.G., X. Reed, and A.B. Singleton, *Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance*. *J Neurochem*, 2016. **139** Suppl 1: p. 59-74.
39. Deng, H., P. Wang, and J. Jankovic, *The genetics of Parkinson disease*. *Ageing Res Rev*, 2018. **42**: p. 72-85.
40. Monfrini, E. and A. Di Fonzo, *Leucine-Rich Repeat Kinase (LRRK2) Genetics and Parkinson's Disease*. *Adv Neurobiol*, 2017. **14**: p. 3-30.
41. Schneider, S.A. and J.A. Obeso, *Clinical and pathological features of Parkinson's disease*. *Curr Top Behav Neurosci*, 2015. **22**: p. 205-20.
42. Paulus, W. and K. Jellinger, *The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1991. **50**(6): p. 743-55.
43. Hirsch, E.C., et al., *Dopamine, tremor, and Parkinson's disease*. *Lancet*, 1992. **340**(8811): p. 125-6.
44. Rajput, A.H., et al., *Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation*. *Neurology*, 2008. **70**(16 Pt 2): p. 1403-10.
45. Marras, C. and A. Lang, *Parkinson's disease subtypes: lost in translation?* *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. **84**(4): p. 409-15.
46. Marras, C. and K.R. Chaudhuri, *Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes*. *Movement Disorders*, 2016. **31**(8): p. 1095-1102.
47. Fereshtehnejad, S.M., et al., *Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression*. *Brain*, 2017. **140**(7): p. 1959-1976.

48. Moser, D., et al., *Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters*. Sleep, 2009. **32**(2): p. 139-49.
49. Sateia, M.J., *International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications*. Chest, 2014. **146**(5): p. 1387-1394.
50. Thorpy, M.J., *Classification of sleep disorders*. Neurotherapeutics, 2012. **9**(4): p. 687-701.
51. Xu, Z., et al., *Progression of sleep disturbances in Parkinson's disease: a 5-year longitudinal study*. J Neurol, 2021. **268**(1): p. 312-320.
52. Bargiotas, P., M.W. Schuepbach, and C.L. Bassetti, *Sleep-wake disturbances in the premotor and early stage of Parkinson's disease*. Curr Opin Neurol, 2016. **29**(6): p. 763-772.
53. Swick, T.J., *Parkinson's disease and sleep/wake disturbances*. Parkinsons Dis, 2012. **2012**: p. 205471.
54. Cai, G.E., et al., *Sleep fragmentation as an important clinical characteristic of sleep disorders in Parkinson's disease: a preliminary study*. Chin Med J (Engl), 2019. **132**(15): p. 1788-1795.
55. Högl, B. and A. Stefani, *Restless legs syndrome and periodic leg movements in patients with movement disorders: Specific considerations*. Mov Disord, 2017. **32**(5): p. 669-681.
56. Knie, B., et al., *Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease*. CNS Drugs, 2011. **25**(3): p. 203-12.
57. Dauvilliers, Y., et al., *REM sleep behaviour disorder*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 19.
58. Hogl, B. and A. Stefani, *REM sleep behavior disorder (RBD): Update on diagnosis and treatment*. Somnologie (Berl), 2017. **21**(Suppl 1): p. 1-8.
59. Boeve, B.F., *REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions*. Ann N Y Acad Sci, 2010. **1184**: p. 15-54.
60. Fraigne, J.J., et al., *REM Sleep at its Core - Circuits, Neurotransmitters, and Pathophysiology*. Front Neurol, 2015. **6**: p. 123.
61. Li, S.X., et al., *Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK)*. Sleep Med, 2010. **11**(1): p. 43-8.
62. Frauscher, B., et al., *Validation of the Innsbruck REM sleep behavior disorder inventory*. Mov Disord, 2012. **27**(13): p. 1673-8.
63. Postuma, R.B., et al., *A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study*. Mov Disord, 2012. **27**(7): p. 913-6.
64. Boeve, B.F., et al., *Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in a community-based sample*. J Clin Sleep Med, 2013. **9**(5): p. 475-80.
65. Fantini, M.L., L. Ferini-Strambi, and J. Montplaisir, *Idiopathic REM sleep behavior disorder: Toward a better nosologic definition*. Neurology, 2005. **64**(5): p. 780-786.
66. Postuma, R.B., et al., *Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder*. Movement Disorders, 2010. **25**(14): p. 2304-10.
67. Sorensen, G.L., J. Mehlsen, and P. Jennum, *Reduced sympathetic activity in idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease*. Auton Neurosci, 2013. **179**(1-2): p. 138-41.
68. Lee, H., Y.W. Cho, and H.A. Kim, *The Severity and Pattern of Autonomic Dysfunction in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder*. Mov Disord, 2015. **30**(13): p. 1843-8.
69. Aguirre-Mardones, C., et al., *Prevalence and timeline of nonmotor symptoms in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder*. J Neurol, 2015. **262**(6): p. 1568-78.
70. Bedard, M.A., et al., *Brain cholinergic alterations in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a PET imaging study with (18)F-FEOBV*. Sleep Med, 2019. **58**: p. 35-41.
71. Zitser, J., et al., *Quantitative sudomotor abnormalities in clinically isolated rapid eye movement sleep behavior disorder*. Auton Neurosci, 2020. **224**: p. 102645.
72. Zitser, J., et al., *Autonomic impairment as a potential biomarker in idiopathic REM-sleep-behavior disorder*. Auton Neurosci, 2019. **220**: p. 102553.

73. Schenck, C.H., B.F. Boeve, and M.W. Mahowald, *Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series*. *Sleep Medicine*, 2013. **14**(8): p. 744-8.
74. Iranzo, A., et al., *Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Study in 174 patients*. *PLoS ONE*, 2014. **9** (2) (no pagination)(e89741).
75. Postuma, R.B., et al., *Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study*. *Brain*, 2019. **142**(3): p. 744-759.
76. Jankovic, M., M. Svetel, and V. Kostic, *Frequency of REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease*. *Vojnosanitetski Pregled*, 2015. **72**(5): p. 442-6.
77. Kim, Y.E. and B.S. Jeon, *Clinical implication of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease*. *J Parkinsons Dis*, 2014. **4**(2): p. 237-44.
78. Zhang, X., et al., *Prevalence of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) in Parkinson's disease: a meta and meta-regression analysis*. *Neurological Sciences*, 2017. **38**(1): p. 163-170.
79. Boeve, B.F., *Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease*. *Lancet Neurol*, 2013. **12**(5): p. 469-82.
80. Munhoz, R.P. and H.A. Teive, *REM sleep behaviour disorder: how useful is it for the differential diagnosis of parkinsonism?* *Clin Neurol Neurosurg*, 2014. **127**: p. 71-4.
81. Kim, Y.E., et al., *REM sleep behavior disorder in Parkinson disease: association with abnormal ocular motor findings*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. **20**(4): p. 444-6.
82. Alatrste-Booth, V., et al., *Prevalence and correlates of sleep disorders in Parkinson's disease: a polysomnographic study*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2015. **73**(3): p. 241-5.
83. Swallow, D.M., et al., *Variation in Recent Onset Parkinson's Disease: Implications for Prodromal Detection*. *J Parkinsons Dis*, 2016. **6**(2): p. 289-300.
84. Chahine, L.M., et al., *Longitudinal changes in cognition in early Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder*. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2016. **27**: p. 102-106.
85. Suzuki, K., et al., *Impact of sleep-related symptoms on clinical motor subtypes and disability in Parkinson's disease: a multicentre cross-sectional study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. **88**(11): p. 953-959.
86. Zhang, J., C.Y. Xu, and J. Liu, *Meta-analysis on the prevalence of REM sleep behavior disorder symptoms in Parkinson's disease*. *BMC Neurol*, 2017. **17**(1): p. 23.
87. Duarte Folle, A., et al., *Clinical progression in Parkinson's disease with features of REM sleep behavior disorder: A population-based longitudinal study*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019. **62**: p. 105-111.
88. Postuma, R.B., et al., *Cardiac autonomic denervation in Parkinson's disease is linked to REM sleep behavior disorder*. *Mov Disord*, 2011. **26**(8): p. 1529-33.
89. Fantini, M.L., et al., *Increased risk of impulse control symptoms in Parkinson's disease with REM sleep behaviour disorder*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2015. **86**(2): p. 174-9.
90. Cui, S.S., et al., *Prevalence and risk factors for depression and anxiety in Chinese patients with Parkinson disease*. *BMC Geriatr*, 2017. **17**(1): p. 270.
91. Jozwiak, N., et al., *REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease*. *Sleep*, 2017. **40**(8).
92. Kang, S.H., et al., *The combined effect of REM sleep behavior disorder and hyposmia on cognition and motor phenotype in Parkinson's disease*. *Journal of the Neurological Sciences*, 2016. **368**: p. 374-8.
93. Kim, Y., et al., *REM sleep behavior disorder portends poor prognosis in Parkinson's disease: A systematic review*. *J Clin Neurosci*, 2018. **47**: p. 6-13.
94. Liu, H., et al., *Rapid eye movement behavior disorder in drug-naive patients with Parkinson's disease*. *J Clin Neurosci*, 2019. **59**: p. 254-258.

95. Banks, S.J., et al., *Non-motor predictors of freezing of gait in Parkinson's disease*. Gait Posture, 2019. **68**: p. 311-316.
96. Bargiotas, P., et al., *Apathy in Parkinson's disease with REM sleep behavior disorder*. J Neurol Sci, 2019. **399**: p. 194-198.
97. Pilotto, A., et al., *Orthostatic hypotension and REM sleep behaviour disorder: impact on clinical outcomes in alpha-synucleinopathies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019.
98. Long, K., et al., *Study on the Clinical Features of Parkinson's Disease With Probable Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder*. Front Neurol, 2020. **11**: p. 979.
99. Jacobs, M.L., et al., *Risk Factor Profile in Parkinson's Disease Subtype with REM Sleep Behavior Disorder*. Journal of Parkinsons Disease Print, 2016. **6**(1): p. 231-7.
100. Pilotto, A., et al., *Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts*. Movement disorders, 2017. **32**(7): p. 1025-1034.
101. Beissner, F., et al., *The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function*. J Neurosci, 2013. **33**(25): p. 10503-11.
102. Fenster, R.J., et al., *Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: from mouse to man*. Nat Rev Neurosci, 2018. **19**(9): p. 535-551.
103. Palma, J.A., *Autonomic dysfunction in sleep disorders: introduction to the series*. Clin Auton Res, 2018. **28**(6): p. 507-508.
104. Miglis, M.G., *Autonomic dysfunction in primary sleep disorders*. Sleep Med, 2016. **19**: p. 40-9.
105. McDonald, C., K. Winge, and D.J. Burn, *Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: Prevalence, aetiology and management*. Parkinsonism Relat Disord, 2017. **35**: p. 8-16.
106. Mendoza-Velasquez, J.J., et al., *Autonomic Dysfunction in alpha-Synucleinopathies*. Front Neurol, 2019. **10**: p. 363.
107. De Pablo-Fernandez, E., et al., *Association of Autonomic Dysfunction With Disease Progression and Survival in Parkinson Disease*. JAMA Neurol, 2017. **74**(8): p. 970-976.
108. Kadastik-Eerme, L., et al., *Health-related quality of life in Parkinson's disease: a cross-sectional study focusing on non-motor symptoms*. Health Qual Life Outcomes, 2015. **13**: p. 83.
109. Isaacson, S.H. and J. Skettini, *Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: evaluation, management, and emerging role of droxidopa*. Vasc Health Risk Manag, 2014. **10**: p. 169-76.
110. Palma, J.A., et al., *Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go?* Mov Disord, 2015. **30**(5): p. 639-45.
111. Chen, Z., G. Li, and J. Liu, *Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment*. Neurobiol Dis, 2020. **134**: p. 104700.
112. Yu, Q.J., et al., *Parkinson disease with constipation: clinical features and relevant factors*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 567.
113. Srivanitchapoom, P., S. Pandey, and M. Hallett, *Drooling in Parkinson's disease: a review*. Parkinsonism Relat Disord, 2014. **20**(11): p. 1109-18.
114. Bronner, G. and D.B. Vodusek, *Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease*. Ther Adv Neurol Disord, 2011. **4**(6): p. 375-83.
115. Nomura, T., et al., *Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease*. Sleep Medicine, 2013. **14**(2): p. 131-5.
116. Anang, J.B., et al., *Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study*. Neurology, 2014. **83**(14): p. 1253-60.
117. Kim, J.S., et al., *Orthostatic hypotension and cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease patients with REM sleep behavioral disorder*. J Neurol Sci, 2016. **362**: p. 59-63.
118. Jin, H., et al., *Clinical Significance of REM Sleep Behavior Disorders and Other Non-motor Symptoms of Parkinsonism*. Neurosci Bull, 2017. **33**(5): p. 576-584.
119. Kim, J.S., et al., *Normal 'heart' in Parkinson's disease: is this a distinct clinical phenotype?* European Journal of Neurology, 2017. **24**(2): p. 349-356.

120. Fereshtehnejad, S.M. and R.B. Postuma, *Subtypes of Parkinson's Disease: What Do They Tell Us About Disease Progression?* Curr Neurol Neurosci Rep, 2017. **17**(4): p. 34.
121. Al-Qassabi, A., et al., *Autonomic Sweat Responses in REM Sleep Behavior Disorder and Parkinsonism.* J Parkinsons Dis, 2018. **8**(3): p. 463-468.
122. Oliveira, P. and F. Cardoso, *Impact of rapid eye movement sleep behavior disorder and autonomic disorders on Parkinson's disease: a review.* Arq Neuropsiquiatr, 2021. **79**(2): p. 156-166.
123. Pirker, W. and R. Katzenschlager, *Gait disorders in adults and the elderly : A clinical guide.* Wien Klin Wochenschr, 2017. **129**(3-4): p. 81-95.
124. Winiarski, S., J. Pietraszewska, and B. Pietraszewski, *Three-Dimensional Human Gait Pattern: Reference Data for Young, Active Women Walking with Low, Preferred, and High Speeds.* Biomed Res Int, 2019. **2019**: p. 9232430.
125. Hausdorff, J.M., *Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling.* Chaos, 2009. **19**(2): p. 026113.
126. Brucki, S.M., et al., *[Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil].* Arq Neuropsiquiatr, 2003. **61**(3b): p. 777-81.
127. Fazekas, F., et al., *CT and MRI rating of white matter lesions.* Cerebrovasc Dis, 2002. **13 Suppl 2**: p. 31-6.
128. Illigens, B.M.W. and C.H. Gibbons, *Autonomic testing, methods and techniques.* Handb Clin Neurol, 2019. **160**: p. 419-433.
129. Illigens, B.M. and C.H. Gibbons, *Sweat testing to evaluate autonomic function.* Clin Auton Res, 2009. **19**(2): p. 79-87.
130. Freeman, R. and M.W. Chapleau, *Testing the autonomic nervous system.* Handb Clin Neurol, 2013. **115**: p. 115-36.
131. Low, P.A., *Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure.* Mayo Clin Proc, 1993. **68**(8): p. 748-52.
132. Diehl, R.R., D. Linden, and P. Berlit, *Determinants of heart rate variability during deep breathing: basic findings and clinical applications.* Clin Auton Res, 1997. **7**(3): p. 131-5.
133. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.* Eur Heart J, 1996. **17**(3): p. 354-81.
134. Senger, A.E.V., et al., *Alcoolismo e tabagismo em idosos: relação com ingestão alimentar e aspectos socioeconômicos.* Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, 2011. **14**(4): p. 713-719.
135. Barbosa, M.B., et al., *Prevalence and factors associated with alcohol and tobacco use among non-institutionalized elderly persons.* Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, 2018. **21**(2): p. 123-133.
136. Lima-Costa, M.F., S.M. Barreto, and L. Giatti, *Condições de saúde, capacidade funcional, uso de serviços de saúde e gastos com medicamentos da população idosa brasileira: um estudo descritivo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios.* Cadernos de Saúde Pública, 2003. **19**(3): p. 735-743.
137. Tavares, D.M.d.S., et al., *Prevalência de morbidades autorreferidas e fatores associados entre idosos comunitários de Uberaba, Minas Gerais, Brasil.* Ciência & Saúde Coletiva, 2019. **24**(9): p. 3305-3313.
138. Eliane Maria Esperandio, M.M.E., Maria Silvia Amicucci Martins, Lenir Vaz Guimarães, Maria Aparecida de Lima Lopes, Luiz César Nazário Scala, *Prevalência e fatores associados à hipertensão arterial em idosos de municípios da Amazônia Legal, MT.* Rev. bras. geriatri. gerontol, 2013. **16**(3).
139. Kummer, B.R., et al., *Associations between cerebrovascular risk factors and parkinson disease.* Ann Neurol, 2019. **86**(4): p. 572-581.
140. IBGE., I.B.d.G.e.E.I.I., *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua - 2016.* 2016.

141. Darin-Mattsson, A., S. Fors, and I. Kåreholt, *Different indicators of socioeconomic status and their relative importance as determinants of health in old age*. Int J Equity Health, 2017. **16**(1): p. 173.
142. Winkleby, M.A., et al., *Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease*. Am J Public Health, 1992. **82**(6): p. 816-20.
143. Andrade, F.B., et al., *Prevalence of overweight and obesity in elderly people from Vitória-ES, Brazil*. Cien Saude Colet, 2012. **17**(3): p. 749-56.
144. Silveira, E.A., L.L. Vieira, and J.D. Souza, *[High prevalence of abdominal obesity among the elderly and its association with diabetes, hypertension and respiratory diseases]*. Cien Saude Colet, 2018. **23**(3): p. 903-912.
145. Comella, C.L., et al., *Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease*. Neurology, 1998. **51**(2): p. 526-529.
146. Baumann-Vogel, H., et al., *REM sleep behavior in Parkinson disease: Frequent, particularly with higher age*. PLoS One, 2020. **15**(12): p. e0243454.
147. Peeraully, T., et al., *Sleep and Parkinson's disease: a review of case-control polysomnography studies*. Mov Disord, 2012. **27**(14): p. 1729-37.
148. Happe, S., et al., *Perception of sleep: subjective versus objective sleep parameters in patients with Parkinson's disease in comparison with healthy elderly controls. Sleep perception in Parkinson's disease and controls*. J Neurol, 2005. **252**(8): p. 936-43.
149. Falup-Pecurariu, C. and S. Diaconu, *Sleep Dysfunction in Parkinson's Disease*. Int Rev Neurobiol, 2017. **133**: p. 719-742.
150. Sohail, S., et al., *Sleep fragmentation and Parkinson's disease pathology in older adults without Parkinson's disease*. Mov Disord, 2017. **32**(12): p. 1729-1737.
151. Stepnowsky, C.J. and S. Ancoli-Israel, *Sleep and Its Disorders in Seniors*. Sleep Med Clin, 2008. **3**(2): p. 281-293.
152. Martinez-Ramirez, D., et al., *A Polysomnographic Study of Parkinson's Disease Sleep Architecture*. Parkinsons Dis, 2015. **2015**: p. 570375.
153. Diederich, N.J., et al., *Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients*. Mov Disord, 2005. **20**(11): p. 1413-8.
154. Crosta, F., G. Desideri, and C. Marini, *Obstructive sleep apnea syndrome in Parkinson's disease and other parkinsonisms*. Funct Neurol, 2017. **32**(3): p. 137-141.
155. Sobreira-Neto, M.A., et al., *Obstructive sleep apnea and Parkinson's disease: characteristics and associated factors*. Arq Neuropsiquiatr, 2019. **77**(9): p. 609-616.
156. Semelka, M., J. Wilson, and R. Floyd, *Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults*. Am Fam Physician, 2016. **94**(5): p. 355-60.
157. Gosselin, N., et al., *Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Cognitive Decline in Older Adults*. Am J Respir Crit Care Med, 2019. **199**(2): p. 142-148.
158. McMillan, A. and M.J. Morrell, *Sleep disordered breathing at the extremes of age: the elderly*. Breathe (Sheff), 2016. **12**(1): p. 50-60.
159. Covassin, N., et al., *Clinical correlates of periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 2012. **316**(1-2): p. 131-6.
160. Hornyak, M. and C. Trenkwalder, *Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the elderly*. J Psychosom Res, 2004. **56**(5): p. 543-8.
161. Happe, S. and C. Trenkwalder, *Movement disorders in sleep: Parkinson's disease and restless legs syndrome*. Biomed Tech (Berl), 2003. **48**(3): p. 62-7.
162. Pagano, G., F. Niccolini, and M. Politis, *Imaging in Parkinson's disease*. Clin Med (Lond), 2016. **16**(4): p. 371-5.
163. Heim, B., et al., *Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease*. J Neural Transm (Vienna), 2017. **124**(8): p. 915-964.

164. van den Berg, E., et al., *White Matter Hyperintensities and Cognition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Domain-Specific Meta-Analysis*. J Alzheimers Dis, 2018. **63**(2): p. 515-527.
165. Dadar, M., et al., *Cognitive and motor correlates of grey and white matter pathology in Parkinson's disease*. Neuroimage Clin, 2020. **27**: p. 102353.
166. Huo, Y., et al., *White matter hyperintensities and the progression from mild parkinsonian signs to parkinsonism and Parkinson's disease*. Neurobiol Aging, 2020. **96**: p. 267-276.
167. Ramirez, J., et al., *Parkinson's Disease, NOTCH3 Genetic Variants, and White Matter Hyperintensities*. Mov Disord, 2020. **35**(11): p. 2090-2095.
168. Bohnen, N.I., et al., *Leucoaraiosis, nigrostriatal denervation and motor symptoms in Parkinson's disease*. Brain, 2011. **134**(Pt 8): p. 2358-65.
169. Chung, S.J., et al., *White matter hyperintensities as a predictor of freezing of gait in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2019. **66**: p. 105-109.
170. Toda, K., M. Iijima, and K. Kitagawa, *Periventricular White Matter Lesions Influence Gait Functions in Parkinson's Disease*. Eur Neurol, 2019. **81**(3-4): p. 120-127.
171. Garnier-Crussard, A., et al., *White matter hyperintensities across the adult lifespan: relation to age, A β load, and cognition*. Alzheimers Res Ther, 2020. **12**(1): p. 127.
172. de Leeuw, F.E., et al., *Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **70**(1): p. 9-14.
173. Mergeche, J.L., et al., *White Matter Hyperintensities in Older Adults and Motoric Cognitive Risk Syndrome*. J Neuroimaging Psychiatry Neurol, 2016. **1**(2): p. 73-78.
174. Breteler, M.M., et al., *Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study*. Neurology, 1994. **44**(7): p. 1246-52.
175. Schmidt, R., et al., *Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers*. Arch Neurol, 1992. **49**(8): p. 825-7.
176. Invernizzi, M., et al., *Osteoporosis in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15**(5): p. 339-46.
177. Raglione, L.M., S. Sorbi, and B. Nacmias, *Osteoporosis and Parkinson's disease*. Clin Cases Miner Bone Metab, 2011. **8**(3): p. 16-8.
178. Torsney, K.M., et al., *Bone health in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(10): p. 1159-66.
179. Sato, Y., et al., *Vitamin K deficiency and osteopenia in vitamin D-deficient elderly women with Parkinson's disease*. Arch Phys Med Rehabil, 2002. **83**(1): p. 86-91.
180. Evatt, M.L., et al., *Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease*. Arch Neurol, 2008. **65**(10): p. 1348-52.
181. Sleeman, I., et al., *The Role of Vitamin D in Disease Progression in Early Parkinson's Disease*. J Parkinsons Dis, 2017. **7**(4): p. 669-675.
182. Schaefer, S., et al., *Pituitary function and the somatotrophic system in patients with idiopathic Parkinson's disease under chronic dopaminergic therapy*. J Neuroendocrinol, 2008. **20**(1): p. 104-9.
183. Vaserman, N., *Parkinson's disease and osteoporosis*. Joint Bone Spine, 2005. **72**(6): p. 484-8.
184. Ozturk, E.A., et al., *Bone mineral density and serum vitamin D status in Parkinson's disease: Are the stage and clinical features of the disease important?* Neurol India, 2020. **68**(2): p. 394-400.
185. Palma, J.A. and H. Kaufmann, *Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies*. Mov Disord, 2018. **33**(3): p. 372-390.
186. van Rooden, S.M., et al., *The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review*. Mov Disord, 2010. **25**(8): p. 969-78.

187. De Pablo-Fernández, E., et al., *Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease*. JAMA Neurol, 2019. **76**(4): p. 470-479.
188. Chen, M.H., et al., *Association Between Autonomic Impairment and Structural Deficit in Parkinson Disease*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(11): p. e3086.
189. O'Callaghan, C. and S.J.G. Lewis, *Cognition in Parkinson's Disease*. Int Rev Neurobiol, 2017. **133**: p. 557-583.
190. Aarsland, D., et al., *Cognitive decline in Parkinson disease*. Nat Rev Neurol, 2017. **13**(4): p. 217-231.
191. Davis, A.A. and B. Racette, *Parkinson disease and cognitive impairment: Five new things*. Neurol Clin Pract, 2016. **6**(5): p. 452-458.
192. Lin, Y.Q. and S.D. Chen, *RBD: a red flag for cognitive impairment in Parkinson's disease?* Sleep Med, 2018. **44**: p. 38-44.
193. Mao, J., et al., *Association Between REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies*. Front Neurol, 2020. **11**: p. 577874.
194. Neikrug, A.B., et al., *Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder result in increased non-motor symptoms*. Sleep Med, 2014. **15**(8): p. 959-66.
195. Suzuki, K., et al., *Probable rapid eye movement sleep behavior disorder, nocturnal disturbances and quality of life in patients with Parkinson's disease: a case-controlled study using the rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire*. BMC Neurology, 2013. **13**: p. 18.
196. Goetz, C.G., et al., *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results*. Mov Disord, 2008. **23**(15): p. 2129-70.
197. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
198. Carod-Artal, F.J., P. Martinez-Martin, and A.P. Vargas, *Independent validation of SCOPA-psychosocial and metric properties of the PDQ-39 Brazilian version*. Mov Disord, 2007. **22**(1): p. 91-8.