

Jéssica Ramos Pereira

**INVESTIGAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS À FADIGA EM
INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Luciana Scalzo.

Área de Concentração: Neurociências Clínicas.

Belo Horizonte

2015

043

Pereira, Jéssica Ramos.

Investigação de fatores associados à fadiga em indivíduos com doença de Parkinson [manuscrito] / Jéssica Ramos Pereira. - 2015.

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

Orientadora: Paula Luciana Scalzo.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Parkinson, Doença de - Teses. 2. Fadiga - Teses. 3. Exercícios físicos - Teses. 4. Fator neurotrófico derivado do encéfalo. 5. Fatores de necrose tumoral. 6. Interleucina 6 - Teses. 7. Neurociências - Teses. I. Scalzo, Paula Luciana. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8

Esta dissertação foi desenvolvida com o apoio financeiro da
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
(CAPES/Demanda social).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por sempre me conceder fé, paz, perseverança e guiar meus caminhos, proporcionando consolo em circunstâncias de angústia.

Aos meus pais, Ricardo Ramos Pereira e Beatriz Maria Ramos Pinto, e minhas irmãs, pelo apoio, amor e carinho em todos os momentos e incentivo ao crescimento pessoal e profissional.

Ao Glauber Ferreira da Silva, pelo amor e companheirismo, nos momentos felizes e tristes.

À Profa. Paula Luciana Sclazo, minha orientadora, pelos ensinamentos, paciência e apoio durante essa jornada.

Ao Prof. Paulo Pereira Christo, pela assistência, gentileza e cooperação para a realização deste trabalho.

À Lilian Viana dos Santos, pelo apoio, aprendizado e participação durante todo o percurso.

À Renata Maria da Silva, pelo zelo, paciência e contribuição para a elaboração desse projeto.

Ao Prof. Antônio Lúcio Teixeira e Natália Pessoa Rocha pelo voto de confiança, gentileza e contribuição para a realização dos experimentos.

Aos professores, funcionários e alunos do Laboratório de Neurobiologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG pela contribuição, direta ou indireta, para a realização desse trabalho.

Aos pacientes, que gentilmente se propuseram a participar do presente trabalho, atendendo ao meu chamado e contribuindo para essa realização.

Muito obrigada!

RESUMO

Introdução: A fadiga é um dos sintomas não motores mais comuns na doença de Parkinson (DP), entretanto, a sua etiologia ainda é pouco investigada. O presente estudo teve como objetivo avaliar se existe diferença nos níveis séricos de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), seu precursor (proBDNF), interleucina-6 (IL-6) e os receptores solúveis do fator de necrose tumoral (sTNFR1 e sTNFR2) em indivíduos com DP, com e sem fadiga; além de avaliar o impacto da fadiga no nível de mobilidade e no nível de atividade física desses indivíduos. **Materias e Métodos:** Foram recrutados 92 indivíduos, dos quais 44 foram elegíveis de acordo com os critérios de inclusão/exclusão e consentiram participar do estudo. Esses foram divididos em dois grupos, grupo sem fadiga (n=27) e grupo com fadiga (n=17), a partir da avaliação realizada por meio da Escala de Fadiga para a Doença de Parkinson (PFS-16). **Resultados:** O grupo de indivíduos com DP e fadiga apresentou maiores escores em todas as subseções da Escala de Avaliação Unificada da Doença de Parkinson (UPDRS) e sua pontuação total, maior estadiamento da doença, pior nível de dependência funcional e maiores escores no Inventário de Depressão de Beck (BDI) a despeito do tempo de duração da doença. Não foram encontradas diferenças para o nível de mobilidade e nível de atividade física avaliados, respectivamente, por meio da Escala de Atividade para Parkinson (PAS) e Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ). O grupo com fadiga apresentou maiores níveis séricos de IL-6 ($p=0,026$), entretanto, não foram encontradas diferenças para os níveis de proBDNF, BDNF, sTNFR1 e sTNFR2. **Discussão:** Estes resultados vão ao encontro da literatura onde é mencionada uma forte ligação entre a deteriorização motora, humor deprimido e a presença/gravidade da fadiga. Este é o primeiro estudo que compara o nível de mobilidade e nível de atividade física entre indivíduos com DP, com e sem fadiga, utilizando instrumentos específicos. Devido aos indivíduos de ambos os grupos encontrarem-se em estágios leve a moderado da doença, por não haver diferença em relação ao número de indivíduos que faziam uso de levodopa, o tempo de uso e a dose diária dessa medicação, pode-se explicar o fato de não ter sido encontrada diferença para o nível de mobilidade e nível de atividade física. Estudos recentes têm apontado mecanismos de neuroinflamação no surgimento da fadiga em indivíduos com afecções neurológicas e sugerem que as citocinas inflamatórias poderiam alterar mecanismos de neurotransmissão glutamatérgica. O nível elevado de IL-6 representa uma provável característica inflamatória na geração desse sintoma na amostra avaliada. **Conclusão:** A partir dos resultados obtidos é possível observar que indivíduos com diagnóstico de DP e que evoluem com fadiga, apresentam pior desfecho clínico a despeito do tempo de duração da doença. É possível sugerir uma provável característica inflamatória na geração desse sintoma.

Palavras-chaves: doença de Parkinson, fadiga, nível funcional, nível de atividade física, fator neurotrófico derivado do cérebro, interleucina-6, fator de necrose tumoral.

ABSTRACT

Introduction: Fatigue is a frequent non-motor symptom in Parkinson's disease, but its etiology remains unclear. This work evaluated the serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor (proBDNF), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha soluble receptors (sTNFR1 e sTNFR2) in PD patients, in presence or absence of fatigue, and the impact of fatigue in mobility and physical activity levels. **Methodology:** Ninety-two PD patients were recruited, and 44 were eligible according to inclusion/exclusion criteria. Patients were divided in two groups: with fatigue (fatigue group, n = 17) and without fatigue (PD group, n=27) according to Parkinson's disease Fatigue Scale (PFS-16). **Results:** Fatigue group showed advanced stage of the disease with higher total and subsections scores of Unified Assessment Scale of Parkinson's Disease (UPDRS). Despite time of disease after diagnosis, evaluation of depression by Beck Depression Inventory (BDI) showed higher scores in fatigue group, which also had worse functional dependence level. No difference was observed for mobility and physical activity levels by Parkinson Activity Scale (PAS) and International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), respectively. Fatigue group had higher IL-6 serum levels (p=0,026), but no difference was found in BDNF, proBDNF, sTNFR1 or TNFR2. **Discussion:** Our results are in accordance to previous works that demonstrated correlation among motor deterioration, depression, and presence/intensity of fatigue. Although no difference was found in mobility and physical activity levels, this is the first study that compares these outcomes in DP patients with and without fatigue. Stage of disease and daily dose of levodopa were similar in both groups which could explain similar mobility and physical activity levels, regardless presence of fatigue. Higher levels of IL-6 in fatigue group may favor the hypothesis that neuroinflammation mechanisms are related to fatigue and to altered mechanisms of glutamatergic neurotransmission in neurological diseases. **Conclusion:** Our results show that DP patients with fatigue have worse clinical outcomes, despite duration of disease. Moreover, an inflammatory profile may be related to this symptom in DP patients.

Keywords: Parkinson's disease, fatigue, functional level, physical activity level, brain-derived neurotrophic factor, interleukin-6, tumor necrosis factor.

LISTA DE ABREVIACOES

AP-1: proteína ativadora 1

AVD: atividades de vida diária

BDI: Inventário de Depressão de Beck

BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro

BHE: barreira hematoenceflica

BSA: solução de bloqueio

CEM: Centro de Especialidades Médicas

DP: doença de Parkinson

ELISA: Ensaio Imunoenzimático

ERK: sinalização de quinase regulada por sinal extracelular

GDNF: fator neurotrófico derivado de glia

gp 130: glicoproteína de transmembrana de transdução de sinal

HY: Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr

ICB: Instituto de Ciências Biológicas

IGF-1: fator de crescimento ligado a insulina-1

IL-1 β : interleucina 1 beta

IL-6: interleucina 6

IL-6R: receptor da interleucina 6

IL6sR: receptor solúvel da interleucina 6

IPAQ: Questionário Internacional de Atividade Física

LTD: depressão de longa duração

LTP: potencial de longa duração

MEEM: Mini Exame do Estado Mental

MET: equivalente energético metabólico

mTNFR1: homólogos de membrana ligada do receptor 1 do fator de necrose tumoral

mTNFR2: homólogos de membrana ligada do receptor 2 do fator de necrose tumoral

NB: núcleos da base

NF-kB: fator nuclear kappa B

NGF: fator de crescimento neural

NT-3: neurotrofina 3

NT-4/5: neurotrofina 4/5

NK: *natural killer*

OPD: o-fenilenodiamina dihidroclorido

p75NTR: receptor neurotrófico p75

PAS: Escala de Atividade para Parkinson

PBS: solução salina tamponada com fosfato

PFS-16: Escala de Fadiga da Doença de Parkinson

proBDNF: precursor do fator neurotrófico derivado do cérebro

SE: Escala de Atividade de Vida Diária de Schawb e England

SNC: substância negra compacta

SNC: sistema nervoso central

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

SRQ-20: *Self-Report Questionnaire*

STAT3: transdutor de sinais e ativador de transcrição 3

sTNFR1: receptor solúvel 1 do fator de necrose tumoral

sTNFR2: receptor solúvel 2 do fator de necrose tumoral

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TNF: fator de necrose tumoral

TrK: tirosina-quinase

TrkB: receptor tirosina quinase

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

UPDRS: Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1. Distribuição dos indivíduos com DP no grupos sem fadiga, quanto ao estágio da doença determinado pela Escala Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr (HY).	47
Gráfico 2. Distribuição dos indivíduos com DP no grupos com fadiga, quanto ao estágio da doença determinado pela Escala Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr (HY).	47
Gráfico 3. Distribuição dos indivíduos com DP no grupo sem fadiga, quanto ao nível funcional determinado pela Escala de Atividades de Vida Diária de Schawb e England (SE).	48
Gráfico 4. Distribuição dos indivíduos com DP no grupo com fadiga, quanto ao nível funcional determinado pela Escala de Atividades de Vida Diária de Schawb e England (SE).	48
Gráfico 5. Níveis séricos de IL-6 (pg/ml) nos indivíduos sem e com fadiga.	48
Quadro 1 - Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr	33
Quadro 2 - Escala de Atividades de Vida Diária de Schawb e England	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Porcentagem de indivíduos excluídos após o recrutamento.....	44
Tabela 2. Razões para recusa (porcentagem) em participar do estudo.	44
Tabela 3. Características clínicas dos indivíduos com DP de acordo com o grupo.	46
Tabela 4. Níveis séricos de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 em pg/ml nos indivíduos com DP para os grupos com e sem fadiga.....	49
Tabela 5. Coeficiente de correlação de Spearman (rs) entre a pontuação obtida na escala de fadiga, idade, duração da doença e escalas específicas da doença de Parkinson.	50
Tabela 6. Correlação entre os resultados obtidos nas escalas de depressão, nível de atividade física, nível de mobilidade e a escala de fadiga.	51
Tabela 7. Correlação entre os níveis de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1, sTNFR2 e a escala de fadiga.	51
Tabela 8. Análise de regressão múltipla utilizando como variável dependente a fadiga.	52

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	28
2.1 Objetivo Geral	28
2.2 Objetivos Específicos	28
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
3.1 Delineamento do Estudo e Sujeitos	29
3.2 Instrumentos.....	30
3.2.1 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM).....	30
3.2.2 Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS)	31
3.2.3 Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr (HY)	32
3.2.4 Escala de Atividade de Vida Diária de Schawb e England (SE).....	33
3.2.5 Inventário de Depressão de Beck (BDI)	35
3.2.6 Escala de Fadiga da Doença de Parkinson (PFS-16)	35
3.2.7 Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)	36
3.2.8 Escala de Atividade para Parkinson (PAS)	37
3.3 Coleta de Material Biológico.....	38
3.4 Mensuração dos níveis de fatores neurotróficos e mediadores inflamatórios	39
3.5 Análise Estatística	42
4 RESULTADOS	44
5 DISCUSSÃO	53
6 CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
APÊNDICE A.....	75
APÊNDICE B.....	77
ANEXO 1.....	78
ANEXO 2.....	79
ANEXO 3.....	80
ANEXO 4.....	85

ANEXO 5.....	87
ANEXO 6.....	89
ANEXO 7.....	93

1 INTRODUÇÃO

O parkinsonismo é uma síndrome caracterizada por distúrbios de movimento, sendo que a bradicinesia é o sinal clínico mais importante para o diagnóstico. Dentre os tipos de parkinsonismo, a doença de Parkinson idiopática ou doença de Parkinson (DP) é o tipo mais comum, também denominada parkinsonismo primário (Williams e Litvan, 2013).

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, ficando após apenas da doença de Alzheimer (Wirdefeldt *et al.*, 2011). Apesar de a primeira descrição ter sido em 1817 por James Parkinson, a DP permanece sem cura, com etiologia ainda desconhecida e com tratamento sintomático limitado (Thomas e Beal, 2007).

Classicamente, a fisiopatologia da DP é caracterizada por perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra compacta (SNc) mesencéfalica, resultando em diminuição dos níveis dopaminérgicos no estriado (caudado e putâmen) (Prescott *et al.*, 2009). Uma vez que esses níveis dopaminérgicos modulam as funções dos núcleos da base, ocorrem prejuízos na antecipação à execução e no automatismo dos movimentos voluntários, o que determina o surgimento dos sinais motores da doença (Forno, 1996).

Entretanto, Braak *et al.* (2003) propuseram seis estágios da DP de acordo com as alterações histopatológicas e clínicas, apontando disfunções em outros sistemas de neurotransmissores. Nos estágios 1 e 2, há envolvimento do bulbo, com lesões no núcleo motor dorsal do vago e, em alguns casos, na zona reticular intermédia, chegando ao tegmento pontino. Nesses primeiros estágios, há relato de sintomas não motores, como fadiga, depressão, distúrbios autonômicos,

alterações cognitivas, entre outros. No estágio 3, há envolvimento do mesencéfalo, especificamente da SNc, o que explica o início dos sinais motores cardinais da DP. No estágio 4, há comprometimento do prosencéfalo basal e mesocórtex anteromedial temporal. Esse, por sua vez, representa uma área de transição entre o allocórtex e neocórtex, indicando envolvimento do sistema límbico, com prejuízo de funções cognitivas. Uma vez que os neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe projetam-se para os núcleos da base, córtex frontal e sistema límbico, as disfunções na transmissão serotoninérgica corroboram para os sintomas não motores da DP (Politis e Loane, 2011). Por fim, nos estágios 5 e 6, o comprometimento ocorre na área olfatória e em quase todo o neocórtex – áreas de associação sensoriais (áreas sensoriais primárias e secundárias), córtex anterior do cíngulo, áreas pré-frontais, área pré-motora e área motora primária, determinando a piora dos sinais motores e sintomas não motores da doença (Braak *et al.*, 2003).

Apesar de as taxas de incidência e prevalência em DP diferirem entre países, fato explicado principalmente por critérios metodológicos e diferenças populacionais, há aumento dessas taxas com a idade, principalmente após os 50 anos de idade (Muangpaisan *et al.*, 2011). A prevalência da DP é rudemente estimada a 0,3% na população geral e 1% nos indivíduos após os 60 anos de idade (De Rijk *et al.*, 2000). Em primeiro e único estudo de prevalência realizado no Brasil, na cidade de Bambuí (Minas Gerais), constatou-se que 3,3% dos indivíduos, com idade de 64 anos ou mais, tenham desenvolvido a DP e a prevalência de parkinsonismo em idosos foi maior que em outras populações mundiais, especialmente devido às altas taxas de parkinsonismo induzido por drogas e lesões vasculares (Barbosa *et al.*, 2006). O tempo médio de sobrevida

após o diagnóstico de DP é de, aproximadamente, 14 anos. Entretanto, há uma alteração nesse tempo quando se compara indivíduos diagnosticados na faixa etária de 40 anos (tempo médio de 24 anos) e indivíduos diagnosticados na faixa etária de 70 anos, com diminuição desse tempo para 9,7 anos (Selikhova *et al.*, 2009).

Dentre os fatores de risco para a DP, destacam-se os fatores ambientais e fatores genéticos (Dickson *et al.*, 2009; Wirdefeldt *et al.*, 2011; Kiebertz e Wunderle, 2013; Bonifati, 2014). Além disso, em estudos *postmortem* usando tecido cerebral de indivíduos com DP, foi observado um funcionamento atípico do complexo-1 mitocondrial, resultando em aumento na produção de radicais livres e das espécies reativas de oxigênio, sugerindo a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo como fatores de risco (Orth e Schapira, 2002; Schapira *et al.*, 1998). Alguns autores também relatam, a partir de estudos *postmortem* e em modelos animais com DP induzida, elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo, o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 1- β (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6), levando ao aumento da produção de óxido nítrico, estresse neuronal, que induzem a disfunção e morte neuronal (McGeer *et al.*, 1988; Mogi *et al.*, 1994ab; Hirsch e Hunot, 2009). A neuroinflamação tem sido associada tanto à presença de sinais motores, quanto aos sintomas não motores da DP (Barnum e Tansey, 2012).

O diagnóstico da DP ainda é essencialmente clínico e baseia-se principalmente na presença de sinais motores, ressaltando a bradicinesia, a rigidez, o tremor em repouso e a instabilidade postural (Calne *et al.*, 1992; Gelb *et al.*, 1999). Entretanto, a presença de sintomas não motores é frequente e pode ajudar no diagnóstico clínico (Hughes *et al.*, 2002; Wolters, 2009; Lim e Lang, 2010). Dentre os sintomas não motores, podem ser destacadas as alterações

cognitivas (Aarsland *et al.*, 2009; Litvan *et al.*, 2012), a presença de ansiedade e depressão (Remy *et al.*, 2005; Arabia *et al.*, 2007), os distúrbios autonômicos (Magerkurth *et al.*, 2005; Winge e Fowler, 2006) e a fadiga (Friedman *et al.*, 2007; Grace *et al.*, 2007; Wen *et al.*, 2012).

A fadiga é um dos sintomas não motores mais comuns na DP e suas taxas de prevalência variam entre 33% a 70% dos pacientes (Beiske e Svensson, 2010; Friedman *et al.*, 2011; Stocchi *et al.*, 2014), podendo ser relatada antes do diagnóstico (Hagell e Brundin, 2009) e tornando-se um sintoma persistente com a evolução da doença (Falup-Pecurariu, 2013). Em um dos primeiros estudos sobre fadiga em DP, 15% a 33% dos pacientes relataram como o seu sintoma mais incapacitante e mais da metade dos pacientes como um dos seus três piores sintomas (Friedman e Friedman, 1993). A fadiga pode apresentar-se no indivíduo com DP como uma característica persistente ou transitória (Alves *et al.*, 2004).

A fadiga pode ser definida como uma sensação anormal, esmagadora e exaustiva de cansaço, diferente qualitativamente e quantitativamente do cansaço normal, impactando negativamente em atividades funcionais e na qualidade de vida dos pacientes (Yoshii *et al.*, 2006; Havlikova *et al.*, 2008ab). A fadiga pode ser classificada em periférica e central ou se apresentar de ambas as formas (Dittner *et al.*, 2004).

Na fadiga periférica, também denominada fadiga muscular ou fadiga por exercício físico, o paciente relata sensação de exaustão física causada por contração muscular repetitiva, podendo ser mensurada objetivamente pela redução de força muscular (Chaudhuri e Behan, 2004). O mecanismo patogênico da fadiga periférica ainda é investigado, porém, acredita-se que déficits na contração muscular voluntária sejam advindos de disfunções na região do córtex pré-frontal

(St Clair e Noakes, 2004). Além disso, ao observar-se a atividade de junções neuromusculares por meio de registro eletromiográfico em indivíduos com DP e com fadiga central e periférica, notou-se que o sistema colinérgico periférico não apresentava anormalidade, propondo uma origem central no desenvolvimento da fadiga periférica (Hwang e Lin, 2001).

Por sua vez, a fadiga central refere-se à autopercepção ou experiência do paciente, que não é possível ser mensurada objetivamente. É caracterizada pela sensação de exaustão associada à dificuldade de iniciar ou sustentar atividades voluntárias (Friedman *et al.*, 2011). Essa pode ser dividida em dois componentes: fadiga física e fadiga mental. O primeiro componente refere-se à sensação em relação à quantidade de esforço que ele necessita para realizar determinadas atividades que exigem ação da musculatura esquelética, como por exemplo, realizar as atividades de vida diária (Shen *et al.*, 2006). Já o componente mental refere-se à sensação de esforço que o indivíduo apresenta diante de tarefas que necessitam de atenção e concentração, como por exemplo, manter-se em atenção em um trânsito pesado ou realizar cálculos matemáticos (Lou *et al.*, 2001).

Em indivíduos com DP, a desregulação na transmissão dopaminérgica e redução na produção de dopamina estão associadas à disfunção mitocondrial e influenciam diretamente a fadiga física (Lin *et al.* 2002; Gautam e Zeevalk, 2011). Esse tipo de fadiga também é comum em outras doenças neurológicas, como esclerose múltipla e miastenia grave (Falup-Pecurariu, 2013).

Classicamente, a fadiga é classificada como um sintoma não motor, com base nas seguintes associações: presença de ansiedade (Shulman *et al.*, 2001; Hagell e Brundin, 2009); depressão (Shulman *et al.*, 2002; Alves *et al.*, 2004) e distúrbios do sono (Van Hilten *et al.*, 1993); correlação com os distúrbios

autonômicos, como a disfunção simpática cardiovascular (Nakamura *et al.*, 2011). Ainda, em estudos de neuroimagem observou-se a redução do fluxo sanguíneo cerebral no lobo frontal em indivíduos com DP e fadiga (Abe *et al.*, 2000), além de valores de concentração da captação do transportador de dopamina no estriado semelhante em indivíduos com DP com e sem fadiga (Schifitto *et al.*, 2008). Também foi detectado o envolvimento de trajetos não dopaminérgicos dos núcleos da base (NB) e projeções dopaminérgicas extraestriatais em indivíduos com DP e fadiga (Pavese *et al.*, 2010).

Entretanto, alguns autores sugerem que a mesma seria parte dos sinais motores, considerando as seguintes evidências: provável relação com a gravidade da doença (Karlsen *et al.*, 1999; Skorvanek *et al.*, 2013), déficit motor e instabilidade postural (Hagell e Brundin, 2009). Além disso, em estudos de imagem notou-se: melhora das variáveis neurofisiológicas com administração de L-dopa (Lou *et al.*, 2003b); provável relação com o efeito sequencial, definido como uma redução progressiva da velocidade ou amplitude dos movimentos sequenciais (por exemplo: marcha ou escrita) (Kang *et al.*, 2010); e aumento da amplitude do potencial motor evocado durante exercício exaustivo (Lou *et al.*, 2003a).

Adicionalmente à classificação da fadiga em periférica e central, Skorvanek *et al.* (2013) propõem a divisão da fadiga entre primária e secundária. Segundo esses autores, a fadiga primária seria a presença de fadiga sem a presença de distúrbios de humor (ansiedade e/ou depressão) e distúrbios de sono. E a fadiga secundária ocorreria quando há a presença de um ou mais desses sintomas. Tal divisão auxiliaria no tratamento da fadiga em DP, uma vez que se investigam os fatores associados (Skorvanek *et al.*, 2013).

Apesar de existirem muitos estudos sobre a epidemiologia da fadiga na DP e ser destacada a sua importância, pouco é conhecido sobre sua etiologia e patogênese. Uma razão é a provável heterogeneidade dos fatores biológicos, clínicos e psicossociais que levam à presença da mesma (Havlikova *et al.*, 2008a). Entretanto, sugere-se que a fadiga central possa ocorrer devido a uma disfunção associada aos NB, que estão envolvidos na motivação de tarefas autoiniciadas. Isso poderia resultar em falta de automotivação para tarefas atencionais de desempenho sustentado ou atividades físicas (Chaudhuri e Behan, 2000). Outra hipótese é a desnervação dos terminais serotoninérgicos tanto no estriado ventral quanto dorsal, e no tálamo, como evidenciado em estudo utilizando tomografia por emissão de pósitron, comparando pacientes com DP com e sem fadiga (Pavese *et al.*, 2010).

O efeito de agentes farmacológicos também tem sido associado ao aumento da fadiga. Em estudo realizado em indivíduos com DP, o uso de pramipexol foi associado a maiores taxas de desenvolvimento da fadiga (Pogarell *et al.*, 2002). Além disso, o processo inflamatório (Abe *et al.*, 2001), deficiência dopaminérgica (Ziv *et al.*, 1998) e aumento da liberação serotoninérgica após a atividade física (Davis, 1995; Davis e Bailey, 1997) estão envolvidos nas causas de fadiga.

Interessantemente, algumas pesquisas têm investigado a relação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a fadiga. Em estudo realizado por Utge e colaboradores (2010) foi detectada a associação entre depressão e fadiga em mulheres com polimorfismo de BDNF (Val66Met). Em jovens saudáveis, a melhora da fadiga mental relacionou-se com aumento nos níveis de BDNF (Chung *et al.*, 2012). Recentemente, em indivíduos com câncer de próstata durante a

radioterapia, também foram associados baixos níveis de BDNF com aumento da fadiga (Saligan *et al.*, 2015).

A redução da fadiga, tanto física quanto mental, foi observada após um programa de treinamento físico em indivíduos com esclerose múltipla durante três semanas, assim como o aumento da aptidão cardiorrespiratória e aumento nos níveis de BDNF (Bansi *et al.*, 2013). É descrito que a prática de atividade física pode reduzir déficits neurobiológicos e comportamentais (Castellano e White, 2008). Ainda, exerce efeitos neuroprotetores por meio da ativação de cascatas sinalizadas por fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) e BDNF (Oliveira *et al.*, 2013). Alguns autores afirmam que a prática de exercício físico influencia a regulação de BDNF, podendo ajudar no aumento da resistência cerebral ao dano à degeneração (Ferris *et al.*, 2007; Seifert e Secher, 2011). O exercício representa uma intervenção comportamental, que melhora as funções cognitivas, o aprendizado e desempenho mentais, aumentando os níveis cerebrais de BDNF e outros fatores de crescimento, como o fator de crescimento ligado a insulina – 1 (IGF-1) (Van Praag *et al.*, 1991a,b; Cotman *et al.*, 2007).

Dentre as neurotrofinas, o BDNF tem recebido destaque em processos fisiológicos e patológicos. O BDNF faz parte da família de neurotrofinas, que compreende também o fator de crescimento neural (NGF), neurotrofina 3 (NT-3) e neurotrofina 4/5 (NT-4/5). Por meio de ligação e ativação de duas classes diferentes de receptores, a família tirosina-quinase (TrK) e um membro da família de receptores do TNF (p75NTR), o BDNF sinaliza cascatas por meio de interações com proteínas (Chao, 2003). Ainda, a ligação do BDNF com o receptor TrkB parece estar implicada em características proliferativas, enquanto a ligação com o receptor p75NTR pode induzir a neurogênese (Pruginin-Bluger *et al.*, 1997; Hosomi

et al., 2003). Isso permite que o BDNF promova a regulação do desenvolvimento e sobrevivência neuronais, podendo mediar a reorganização do processo sináptico, que inclui formação e manutenção de dendritos, além de ser essencial para a proliferação, migração, diferenciação e apoptose neuronais (Bartkowska *et al.*, 2010; Orefice *et al.*, 2013). Além disso, o BDNF auxilia como um importante modulador na função sináptica e plasticidade da potenciação de longa duração (LTP), um mecanismo celular de aprendizagem e memória (Poo, 2001).

O BDNF possui alta capacidade de passagem pela barreira hematoencefálica (BHE), sendo produzido no sistema nervoso central (SNC), no endotélio vascular e em outros tecidos, como, coração, rim, pulmão e testículo, além de ser armazenado em plaquetas (Hohn *et al.*, 1990; Yamamoto e Gurney, 1990; Pan *et al.*, 1998).

Lommatzsch e colaboradores (2005) observaram que os níveis de BDNF plasmático correlacionam-se negativamente com a idade, peso corporal e níveis de colesterol. Quando correlacionado com o gênero, as mulheres apresentavam menores níveis de BDNF em plaquetas, mas os níveis plasmáticos foram iguais em ambos os gêneros. Em outro estudo foi destacada a diferença entre os níveis séricos de BDNF em mulheres no período pré-menopausa, que estavam aumentados, e no período pós-menopausa, estando reduzidos (Bus *et al.*, 2011). Em alguns estudos nota-se que um período de treinamento aeróbico é capaz de elevar a liberação de BDNF na circulação sanguínea, fazendo com que a absorção seja mais eficiente tanto em tecidos centrais quanto periféricos, que conseqüentemente, geram uma cascata de efeitos neuroprotetores (Knaepen *et al.*, 2010; Yarrow *et al.*, 2010).

Os neurônios do corpo estriado dependem de neurotrofinas para o desenvolvimento, sobrevivência e funcionamento adequado, e a síntese do BDNF por neurônios dopaminérgicos é responsável pela aparência do receptor de dopamina D3 durante o desenvolvimento, mantendo essa expressão em adultos (Guillin *et al.*, 2001). Além disso, baixos níveis de BDNF estão associados com o mecanismo patogênico nos estágios iniciais da DP e o seu aumento com a progressão da doença pode ser um mecanismo compensatório da DP avançada (Scalzo *et al.*, 2010a).

Indivíduos com esclerose múltipla que apresentam fadiga central, apresentam menor aptidão cardiorespiratória e também possuem menores níveis de BDNF (Bansi *et al.*, 2013). Isso sugere uma provável relação entre fadiga e BDNF, podendo ser importante para auxiliar no prognóstico de indivíduos com doenças neurológicas. Em indivíduos com DP, entretanto, até o momento não existem estudos investigando os níveis de BDNF e sua correlação com escores de fadiga.

Assim como parece existir relação entre os níveis de BDNF e fadiga, alguns autores também têm mostrado o aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias na geração da fadiga em indivíduos com doenças crônicas (Yirmiya *et al.*, 1999; Yirmiya, 2000). As citocinas são proteínas solúveis que influenciam o comportamento de outras células, principalmente na regulação da imunidade celular e reação inflamatória (Steinke e Borish, 2006).

Algumas citocinas, como o IL-6, IL-1 β e TNF são consideradas citocinas de alerta ou pró-inflamatórias e são produzidas particularmente pela micróglia, assim como musculatura esquelética, macrófagos, monócitos circulantes e células dendríticas (Ferrero-Miliani *et al.*, 2006; Konuk *et al.*, 2007). Essas são

transportadas na circulação sistêmica ativamente para o cérebro por células endoteliais de transporte ou por difusão em áreas relativamente permeáveis da BHE (Goehler *et al.*, 2007). Diante de uma interrupção da BHE, tais citocinas são responsáveis pelo aumento do edema cerebral e induzem apoptose neuronal, contribuindo diretamente para o início de degradação cerebral (Sozen *et al.*, 2009).

A IL-6 é uma citocina considerada um marcador para a neuroinflamação cerebral (Mellergard *et al.*, 2011), além de contribuir para o ajuste do metabolismo e sistema imune (Pedersen e Febbraio, 2007), e ser considerada um dos principais indicadores de envelhecimento e morbidez crônica (Ershler e Keller, 2000). Inclusive, estudo mostra que idosos com síndrome de fragilidade apresentam níveis de IL-6 maiores quando comparados a indivíduos sem a síndrome (Leng *et al.*, 2004).

Sua principal fonte, em condições fisiológicas, apresenta-se em células do sistema imune, adipócitos e células vasculares endoteliais (Akira *et al.*, 1993). Seus efeitos compreendem ativação de micróglia e astrócitos, induzindo a neuroinflamação e inibição de processos neurocognitivos (Peters, 2006; Morris e Maes, 2013). Em relação ao metabolismo corporal, a IL-6 está envolvida no controle central da obesidade, regulação da ação da insulina e mobilização de estoque de energia durante o exercício (Wallenius *et al.*, 2002; Pedersen e Fischer, 2007).

Existem diferentes receptores através dos quais a IL-6 realiza suas sinalizações intracelulares. São eles: o receptor de IL-6 (IL-6R) que é expresso na membrana plasmática de células específicas, tais como, hepatócitos e leucócitos (Cressman, *et al.* 1996); a forma solúvel deste receptor (IL-6sR), presente em fluidos corporais; assim como uma proteína transmembrana transdutora de sinal

(gp130) (Narazaki *et al.*, 1993). Quando a célula não tem o receptor para IL-6 expresso na sua membrana plasmática, o complexo formado por IL-6 e o IL-6sR se liga diretamente ao gp130 da membrana plasmática dessa célula (Jostock *et al.*, 2001). Isso é um processo denominado trans-sinalização, permitindo que as células, mesmo na ausência do IL-6R, respondam a esse complexo que ocorre em respostas inflamatórias. Após a trans-sinalização, os sinais são transduzidos através da ativação do transdutor de sinais e ativador de transcrição 3 (STAT3) e sinalização de quinase regulada por sinal extracelular (ERK) (Kamimura *et al.*, 2003). O receptor solúvel de IL-6 também pode aumentar a vida útil dessa citocina, por permitir a ligação de IL-6 e atuar como transportador da mesma, aumentando a sua sinalização (Jones e Rose-John, 2002).

Na literatura já existem evidências de que as concentrações séricas de IL-6 aumentam com a idade (Wei *et al.*, 1992; Ershler *et al.*, 1993; Hager *et al.*, 1994; Ferrucci *et al.*, 2005). Além disso, os níveis de IL-6sR aumentam até a sétima década de vida e depois apresentam um declínio gradual (Giuliani *et al.*, 2001). Interessantemente, há evidência de que a produção excessiva ou a redução na liberação de radicais livres estimula a produção de IL-6 (Sarkar e Fisher, 2005). Os níveis plasmáticos de IL-6 aumentam durante o exercício agudo, o que possivelmente auxilia no reparo muscular, multiplicação celular e na regulação dos lipídios (Nimmo *et al.*, 2013).

A alteração na produção e sinalização do IL-6 foi demonstrada em diversas doenças neurodegenerativas, dentre elas a DP (Muller *et al.*, 1998; Bessler *et al.*, 1999), o que sugere que mecanismos inflamatórios e imunológicos estão envolvidos na patogênese da DP (Sawada *et al.*, 2006; Reale *et al.*, 2009). Corroborando essas afirmações, Scalzo e colaboradores (2010b) demonstraram

que indivíduos com DP apresentaram maiores concentrações séricas de IL-6, quando comparados ao grupo controle de indivíduos saudáveis.

Em relação à fadiga, em indivíduos com linfoma não-Hodgkin, piores escores de fadiga foram correlacionados com aumento nas concentrações de IL-6 (Zimmer *et al.*, 2015). Ainda, em estudo com mulheres com câncer de mama e alto grau de eritema na pele da mama, durante o tratamento radioterápico, observou-se associação da fadiga com os níveis de IL-6 e TNF (Sanctis *et al.*, 2014). Em indivíduos com DP, foi encontrada correlação positiva entre os níveis de IL-6 e a gravidade da fadiga (Baidina *et al.*, 2015).

A produção do TNF pode ser realizada por neutrófilos, linfócitos, células *natural killer* (NK), células endoteliais e mastócitos (Borish e Steinke, 2003). O TNF é importante para diversas condições inflamatórias, infecciosas e autoimunes (Vassalli, 1992), interferindo diretamente ou indiretamente em mecanismos do SNC por meio de estímulos vagais aferentes (Tarcey, 2009). É ainda relatado que a melhoria na função do transportador serotoninérgico pode estar associada ao TNF (Mossner *et al.*, 1998). Tal associação foi observada, uma vez que uma possível indução na expressão de TNF foi possível através da serotonina observada em astrócitos hipocâmpais de roedores (Brebner *et al.*, 2000). Além disso, está envolvido em funções neuronais e modulação de sistemas de neurotransmissão e neurocircuitos cerebrais, resultando, dessa forma, em alterações de comportamento (Yirmiya e Goshen, 2011; Haroon *et al.* 2012).

Também é um componente importante da neuroinflamação (McCoy e Tansey, 2008), cujo papel funcional tem sido associado aos efeitos degenerativos na DP (Perry *et al.*, 2002) e sua expressão tem sido demonstrada em estágios iniciais da doença em modelo animal (Sriram *et al.*, 2002; Sriram *et al.*, 2006). Os

receptores solúveis do fator de necrose tumoral (sTNFR1 e sTNFR2) são as formas circulantes de seus homólogos expressos na membrana plasmática (mTNFR1 e mTNFR2), sendo essenciais para a sinalização do TNF em diferentes caminhos (Neiryck *et al.*, 2015). A interação entre TNF e mTNFR conduz a um estímulo proinflamatório por meio da ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB) ou proteína ativadora 1 (AP-1), mas somente mTNFR1 contém um domínio de morte de sinalização através do qual conduz à apoptose (Cabal-Hierro e Lazo, 2012). Os receptores solúveis percorrem a circulação pela liberação de receptores de membrana, os quais conduzem a uma perda de domínios transmembranares e citoplasmáticos. Além disso, tais receptores são grandes biomarcadores em doenças de característica crônica (Levine, 2008).

Em indivíduos com DP, maiores níveis de TNF e sTNFR2 foram associados de maneira significativa com sintomas mais graves de fadiga (Lindqvist *et al.*, 2012). Dois estudos que mostraram aumento nos níveis de IL-6, TNF e sTNFR2 em indivíduos com DP quando comparados a indivíduos saudáveis, ainda detectaram a correlação entre os níveis desses mediadores e a gravidade da fadiga (Lindqvist *et al.*, 2012; Baidina *et al.*, 2015).

Estudos com indivíduos saudáveis também têm sugerido a associação da presença da fadiga com um estilo de vida sedentário (Laforge *et al.*, 1999; Wendel-Vos *et al.*, 2004; Vuillemin *et al.*, 2005) e, em indivíduos com DP, baixos níveis de atividade física foram associados ao aumento da fadiga (Garber e Friedman, 2003). Notou-se ainda a presença de fadiga na fase inicial da DP e houve um aumento do percentual de indivíduos com fadiga com o avanço da doença, indicando que há a probabilidade de, na maioria dos indivíduos com DP, da fadiga ser um sintoma intrínseco à doença (Barone *et al.*, 2009).

No entanto, até o momento, não existem estudos que avaliam se existem diferenças nos níveis de BDNF e seu precursor (proBDNF), IL-6 e os receptores solúveis de TNF (sTNFR1 e sTNFR2) entre indivíduos com DP com e sem fadiga, investigando possíveis mecanismos envolvidos na etiologia desse sintoma não motor da DP.

Portanto, este trabalho buscou avaliar se há diferença nos níveis séricos de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 quando comparando indivíduos com DP com e sem fadiga central, bem como no nível de mobilidade e nível de atividade física, o que seria uma importante informação para estratégias de reabilitação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Avaliar se existe diferença nos níveis séricos de precursor de fator neurotrófico derivado do cérebro (proBDNF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), interleucina-6 (IL-6) e receptores solúveis do fator de necrose tumoral (sTNFR1 e sTNFR2), bem como no nível de mobilidade e nível de atividade física, em indivíduos com a doença de Parkinson (DP) com e sem fadiga central.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar se existe diferença nos níveis de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 entre indivíduos com DP, com e sem fadiga;
- Avaliar se existe diferença no nível de mobilidade e nível de atividade física entre indivíduos com DP, com e sem fadiga;
- Avaliar se existe correlação entre a gravidade da fadiga e os níveis de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 em indivíduos com DP;
- Avaliar se existe correlação entre a gravidade da fadiga e outros parâmetros clínicos (tempo de doença, gravidade dos sinais e sintomas da doença, estágio da doença, nível funcional, função cognitiva, função afetiva, nível de mobilidade e nível de atividade física) em indivíduos com DP.

3 MATERAIS E MÉTODOS

3.1 Delineamento do Estudo e Sujeitos

O presente estudo faz parte de um estudo maior, que busca investigar os fatores associados à fadiga em indivíduos com DP. Trata-se de um estudo do tipo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 07798012.6.0000.5149) (**Anexo 1**). O recrutamento, avaliação dos pacientes e a coleta de material biológico foram realizados no Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte (CEM–BH).

Para o recrutamento de pacientes foram considerados como critérios de inclusão: apresentar diagnóstico de DP idiopática de acordo com os critérios de diagnóstico clínico do *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (Hughes *et al.*, 1992); ser capaz de entender os comandos durante a realização da avaliação clínica e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Apêndice A**). Os critérios de exclusão incluíram: apresentar diagnóstico de DP de início precoce, ter diagnóstico de outras doenças neurológicas associadas como *delirium*, demência e acidente vascular encefálico; apresentar déficits visuais e/ou auditivos graves; apresentar doenças sistêmicas (ex.: reumatismos, hepatite e/ou doenças cardiovasculares graves) e/ou estar em uso de medicamentos que poderiam alterar os níveis de fatores neurotróficos e mediadores inflamatórios, como antiinflamatórios.

3.2 Instrumentos

Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica, bem como à coleta de material biológico, no período da manhã, durante o estado *on* da medicação para a DP. Inicialmente foi aplicado um questionário para coleta de dados sócio-demográficos e clínicos relacionados à DP e outras doenças associadas (**Apêndice B**). Em seguida foram aplicados instrumentos para avaliação da função cognitiva (Mini Exame do Estado Mental, MEEM) (**Anexo 2**), avaliação dos sinais e sintomas da DP (Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson, UPDRS) (**Anexo 3**), determinação do estágio da doença (Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr, HY) e nível de independência funcional (Escala de Atividade de Vida Diária de Schawb e England, SE) (**Anexo 3**), presença de depressão (Inventário de Depressão de Beck, BDI) (**Anexo 4**), presença de fadiga (Escala de Fadiga da Doença de Parkinson, PFS-16) (**Anexo 5**), nível de atividade física (Questionário Internacional de Atividade Física, IPAQ – versão longa) (**Anexo 6**) e a capacidade de realização de atividades de mobilidade (Escala de Atividade para Parkinson, PAS) (**Anexo 7**).

3.2.1 *Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)*

O MEEM avalia parâmetros quanto à orientação temporal e espacial, memória imediata, atenção, cálculo, linguagem e apraxia construtiva, além de realizar o rastreamento de quadros de demências. O escore pode variar de um mínimo de zero, o qual indica o maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos, até um total máximo de 30 pontos, o qual, por sua vez, corresponde a

melhor capacidade cognitiva (Tombaugh e McIntyre, 1992). O instrumento foi adaptado em nosso meio por Bertolluci *et al.* em 1994 e Brucki *et al.* (2003), onde sugeriram algumas modificações para o uso no Brasil. No artigo de adaptação, o autor sugere que o nível de escolaridade do indivíduo deve ser considerado, sendo que os pontos de corte foram: valores até 13 para indivíduos analfabetos, 18 para indivíduos com baixa a média escolaridade, 26 para indivíduos com alta escolaridade (Bertolluci *et al.* em 1994). Em relação às modificações sugeridas pelos autores, os escores medianos para o ponto de corte de acordo com o nível de escolaridade propostos foram: analfabetos, 20; 1 a 4 anos de estudo, 25; 5 a 8 anos de estudo, 26; 9 a 11 anos de estudo, 28 e acima de 11 anos de estudo, 29 pontos (Brucki *et al.* 2003). Com isso, observou-se uma boa aplicabilidade clínica em diferentes ambientes e em estudos populacionais, o que estabeleceu um instrumento homogêneo e que padroniza os resultados. A pontuação considerada no presente estudo foi a sugerida por Brucki *et al.*, 2003.

3.2.2 Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS)

A UPDRS é um instrumento mundialmente utilizado para avaliar a gravidade dos sinais e sintomas da DP por meio do autorelato dos pacientes e da observação clínica. É composta por 42 itens, divididos em quatro subseções: (I) atividade mental, comportamento e humor; (II) atividade de vida diária (AVD); (III) exploração motora e (IV) complicações do tratamento. A pontuação de cada item varia de zero a quatro, sendo zero menor comprometimento e, quatro, maior comprometimento, totalizando 176 pontos (Hoehn e Yahr, 1967). No presente estudo, foram analisadas as subseções I, II e III.

A subseção I avalia as alterações de comportamento cognitivo, transtornos de pensamento (causados por demência ou toxicidade medicamentosa), presença de depressão e redução na motivação. A subseção II consiste no relato do indivíduo em relação às alterações na fala, na salivação (aumentada ou reduzida), deglutição e escrita. O relato também aborda se o indivíduo apresenta dificuldade na utilização de talheres e na alimentação, vestuário, higiene pessoal e mobilidade no leito; além de presença de quedas não relacionadas ao freezing, freezing durante a marcha, alterações na marcha; presença de tremor e queixas sensitivas relacionadas ao parkinsonismo. A subseção III consiste na observação do examinador em que devem ser avaliadas as alterações na fala e expressão facial; presença de tremor de repouso, tremor postural ou de ação nas mãos; rigidez cervical e nos membros; bradicinesia nos movimentos de dedos e mãos, movimentos de prono-supinação e movimentos dos membros inferiores; transferência de sentado para de pé; alterações de postura, equilíbrio e marcha; nível de bradicinesia e hipocinesia corporal. (Fahn e Elton, 1987; Steffen e Seney, 2008).

3.2.3 Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr (HY)

A HY foi desenvolvida em 1967 e é considerada uma escala rápida e prática para indicar o estado geral do indivíduo e determinar o estágio da DP no qual o mesmo se encontra (HOEHN E YAHR, 1967). A HY considera a forma de distribuição dos sinais e sintomas da DP (tremor, rigidez e bradicinesia), assim como a presença ou não de instabilidade postural, indicando o nível de incapacidade do paciente. Em sua versão original, a escala compreendia cinco

estágios (1 a 5), mas, em sua versão modificada (Jankovic *et al.*, 1990) apresenta dois estágios intermediários (1,5 e 2,5), como visto no quadro abaixo (**QUADRO 1**).

Quadro 1 - Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr

Estágio 0	Nenhum sinal da doença.
Estágio 1	Doença unilateral.
Estágio 1,5	Envolvimento unilateral e axial.
Estágio 2	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio.
Estágio 2,5	Doença bilateral leve, com recuperação no teste do empurrão.
Estágio 3	Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; capacidade para viver independentemente.
Estágio 4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda.
Estágio 5	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda.

Os indivíduos classificados nos estágios 1 a 3 apresentam incapacidade leve a moderada; enquanto que aqueles enquadrados nos estágios 4 e 5 apresentam incapacidade grave. Para a avaliação da instabilidade postural, é realizado o teste do empurrão, no qual o indivíduo é puxado a partir dos ombros. A resposta pode ser: até dois passos para recuperação do equilíbrio indicando que não há instabilidade postural (o indivíduo se enquadra até o estágio 2); mais de dois passos, com recuperação do equilíbrio sem ajuda (o indivíduo se enquadra no estágio 2,5); necessidade de auxílio do examinador para evitar que o paciente sofra queda (paciente se enquadra a partir do estágio 3) (Hoehn e Yahr, 1967).

3.2.4 Escala de Atividade de Vida Diária de Schawb e England (SE)

A escala SE é utilizada para quantificar o nível de dependência na realização de AVD em pacientes com a DP. Seu score é representado por

percentagem, no qual 0% indica total dependência, restrição ao leito e comprometimento de funções vegetativas e 100% corresponde à independência completa. No quadro abaixo são descritos os escores **(QUADRO 2)** (Hoehn e Yahr, 1967).

Quadro 2 - Escala de Atividades de Vida Diária de Schawb e England

100%	Completamente independente. Capaz de realizar todas as atividades sem lentidão, dificuldade ou limitação. Praticamente normal. Não é consciente de nenhuma dificuldade.
90%	Completamente independente. Capaz de realizar todas as atividades com certo grau de lentidão, dificuldade e limitação. Poderia necessitar um tempo duas vezes superior. Começa a ser consciente de suas limitações.
80%	Completamente independente na maioria das tarefas. Requer um tempo duas vezes superior. Consciente de sua dificuldade e lentidão.
70%	Não é completamente independente. Tem mais dificuldade em algumas tarefas. Para certas atividades requer um tempo de três a quatro vezes superior. Deve dedicar uma grande parte do dia às tarefas.
60%	Certa dependência. Pode realizar a maioria das atividades ainda que muito lentamente e com grande esforço. Erros; algumas tarefas são impossíveis.
50%	Maior dependência. Necessita de ajuda parcial, mais lento, etc. Dificuldade em todas as tarefas.
40%	Muito dependente. Colabora na maior parte das atividades, mas realiza poucas sozinho.
30%	Com esforço, às vezes realiza algumas tarefas sozinho ou as começa sozinho. Precisa de uma grande ajuda.
20%	Não realiza nenhuma atividade sozinho. Pode ajudar ligeiramente em algumas atividades. Invalidez grave.
10%	Totalmente dependente, inválido. Não consegue fazer nada.
0%	As funções vegetativas do tipo deglutição, micção e defecação não se realizam normalmente. Permanece na cama.

3.2.5 Inventário de Depressão de Beck (BDI)

O BDI é utilizado para avaliar a depressão, permitindo mensurar a gravidade dos sintomas depressivos (Levin *et al.*, 1988). O questionário consiste em 21 grupos de afirmações de sintomas e atitudes, sentidos na última semana, sendo que os escores de cada afirmação variam de zero a três pontos. A gravidade da depressão é usualmente determinada pelos escores obtidos. Leentjens e colaboradores (2000) validaram o BDI como instrumento de rastreio e diagnóstico de depressão na DP. Tais autores sugeriram diferentes escores para rastreio, como valores 8/9, e para diagnóstico de depressão, valores de 16/17. Em indivíduos com diagnóstico de DP, o BDI mostra uma boa acurácia e correlação com o diagnóstico clínico de depressão, principalmente quando utilizando o ponto de corte 17/18, podendo ser útil no reconhecimento de depressão na DP leve e moderada (Silberman *et al.*, 2006). Foi considerado o ponto de corte de 17/18 neste estudo.

3.2.6 Escala de Fadiga da Doença de Parkinson (PFS-16)

A fadiga foi avaliada por meio da escala PFS-16, composta por 16 itens que identificam os aspectos físicos da fadiga central e seu impacto nas atividades diárias do paciente (Brown *et al.*, 2005). É de fácil aplicação e ajuda no manejo clínico de compreensão da fadiga, além de ser validada para o Brasil (Kummer *et al.*, 2011). Consiste em afirmações, relacionadas às duas últimas semanas, em que o indivíduo escolhe uma das opções: discordo muito, discordo, não concordo nem discordo, concordo ou concordo muito.

Na literatura, existem três formas de somatória. Uma consiste na forma binária em que são consideradas as respostas - concordo e concordo muito - como escore um e o restante das respostas como escore zero. Nessa forma, realiza-se a soma dos escores das 16 respostas e o escore maior ou igual a oito indica fadiga (Kummer *et al.*, 2011). Outra forma de somatória, utilizada neste estudo, é por meio da escala de *Likert*, na qual os valores de escore são diferentes, sendo: 1 - discordo muito, 2 - discordo, 3 - não concordo nem discordo, 4 - concordo e 5 - concordo muito. Todas as respostas são somadas e divide-se o valor total por 16, sendo que escore acima ou igual a 3,3 indica fadiga (Brown *et al.*, 2005; Kummer *et al.*, 2011). Uma terceira forma de somatória proposta recentemente é a partir da pontuação total da escala de fadiga, com os mesmos valores de escore da última forma citada. Assim, a pontuação varia de 16 a 80 pontos, e quanto maior a pontuação, maior a gravidade da fadiga (Grace *et al.*, 2007; Friedman *et al.* 2010).

3.2.7 Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)

O IPAQ surgiu como uma ferramenta capaz de quantificar os níveis de atividades físicas em populações distintas em nível internacional (Vespasiano *et al.*, 2012). Tal questionário proporciona uma estimativa do tempo semanal que o indivíduo realiza atividades físicas de intensidade moderada a vigorosa, em diferentes contextos do dia-a-dia (atividade de vida diária, lazer, trabalho e transporte) e em atividades leves e passivas, quando realiza sentado (Benedetti *et al.*, 2007). Está disponível em três versões - curta, longa e adaptada - e todas tem como referência o relato da última semana do indivíduo. A versão curta dispõe de sete questões, abordando estimativas do tempo gasto em atividades físicas de

todas as intensidades e diferentes tipos, como caminhadas e esforço físico. A versão adaptada apresenta 15 questões para populações específicas, como idosos, obesos, crianças, entre outros (Benedetti *et al.*, 2004). A versão longa, utilizada em nosso estudo, compreende 27 questões relacionadas às mesmas características citadas na versão curta, realizadas por 10 minutos contínuos, divididos em quatro categorias: trabalho, transporte, atividades domésticas e lazer (Mazo e Benedetti, 2010).

A partir desse questionário é possível calcular o valor do equivalente energético metabólico (MET), a unidade de estimativa de acordo com as tabelas de conversão utilizadas pelo IPAQ (*Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire*). Com isso, o valor total da atividade física do indivíduo realizada durante a semana foi avaliada pela multiplicação do valor em MET pelo minuto da atividade realizada, pela frequência semanal e pela duração das mesmas (tempo médio em minutos). Assim, os valores da fórmula proposta pelo IPAQ para calcular MET/minutos por semana foram: Caminhada = 3,3; atividades moderadas = 4,0; atividades vigorosas = 8,0, e multiplicando-se esses valores da atividade realizada pela frequência semanal e pela duração das mesmas, obtêm-se o total de atividade física realizado em uma semana.

3.2.8 Escala de Atividade para Parkinson (PAS)

A PAS foi desenvolvida em 2000 por Nieuwboer e colaboradores, sendo usada para descrever e quantificar as alterações de mobilidades dos pacientes com DP e baseia-se em dez tarefas que esses indivíduos costumam ter

dificuldade, divididas em quatro domínios: transferências na cadeira, marcha, mobilidade no leito e mobilidade no leito com cobertas. Foi recentemente validada no Brasil (Santos *et al.*, 2014), sendo específica para a população com diagnóstico de DP. O escore varia de zero a 40, sendo que quanto menor a pontuação, maior a dificuldade no desempenho de tarefas de mobilidade, e, portanto, pior o nível de mobilidade do indivíduo.

3.3 Coleta de Material Biológico

Ao recrutar os pacientes, os mesmos foram orientados a não realizar atividade física nem ingerir bebidas alcólicas dois dias antes da avaliação, assim como não ingerir cafeína um dia antes, no intuito de se evitar mudanças nos níveis de BDNF. O material biológico foi coletado imediatamente após a aplicação dos instrumentos. Todo o procedimento de coleta foi realizado em ambiente estéril, com ênfase nas normas de utilização e descarte de materiais perfuro-cortantes. A coleta foi realizada com o indivíduo sentado e com um dos membros superiores repousando sobre uma mesa. Foram colhidos aproximadamente 10 ml de sangue da veia intermédia do cotovelo, que foi coletado em um tubo plástico descartável a vácuo (marca *Vacuum II*), sem aditivos. Após a coleta, o sangue permaneceu em temperatura ambiente por 30 minutos, e depois foi armazenado a 4°C até a realização da centrifugação que ocorreu, no máximo, 3 horas após a coleta. O processamento e centrifugação do material biológico foram realizados no Laboratório de Neurobiologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG. O tubo foi centrifugado a 2000 rpm por 10 minutos, a 4°C (*CENTRIBIO TDL80-2B*). Após a centrifugação, foi separado apenas o sobrenadante que correspondia ao

soro, que foi aliquotado em tubo cônico tipo eppendorf de 500 µL (marca *Cral-Plast*), com a identificação de cada indivíduo com DP. Todos estes procedimentos foram realizados em uma bancada limpa e esterilizada, utilizando os devidos cuidados de biossegurança. Posteriormente, todas as amostras foram armazenadas em *freezer* a -70°C no Laboratório de Neurobiologia do ICB, UFMG.

Após a coleta do material biológico de todos os indivíduos com DP, as amostras de soro foram enviadas para o Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, onde foram mensuradas as concentrações de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2.

3.4 Mensuração dos níveis de fatores neurotróficos e mediadores inflamatórios

As análises dos níveis de proBDNF, BDNF, IL-6 e receptores solúveis (sTNFR1 e sTNFR2) foram realizadas no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, por ensaio imunoenzimático (ELISA). Nessa técnica há uso de antígenos ou anticorpos marcados com uma enzima, para que os conjugados resultantes tenham atividade tanto imunológica quanto enzimática. Apresenta um dos componentes (antígeno ou anticorpo) fixado sobre um suporte absorvente, o complexo antígenoanticorpo-conjugado fica imobilizado, e a reação pode ser facilmente revelada mediante a adição de um substrato específico que poderá atuar com a enzima produzindo uma cor visível a olho nu ou quantificável mediante o uso de técnicas colorimétricas e espectrofotométricas.

Para a mensuração de proBDNF, BDNF, sTNFR1 e sTNFR2 foram utilizados kits comerciais *DuoSet*, *R&D Systems*, *Minneapolis, MN, USA*. Para a

mensuração de IL-6 foi utilizado o kit ultra-sensível *Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA*. O limite de detecção foi 10 pg/mL para proBDNF e BDNF, 0,4 pg/mL para IL-6 e 5 pg/mL para sTNFRs.

Inicialmente, os kits para BDNF, sTNFR1 e sTNFR2 foram preparados de acordo com as instruções do fabricante. No primeiro dia, a placa de ELISA foi sensibilizada com 100 μ L de anticorpo de captura por poço na concentração de 55,5 μ L/10,5mL diluído em solução salina tamponada com fosfato (PBS) estéril. Em seguida, a placa foi vedada e incubada a 4°C *overnight*. No segundo dia, a placa foi lavada quatro vezes utilizando solução de lavagem constituída de PBS com 0,05% de *Tween 20 (Sigma, St. Louis, MO, USA)* no lavador automático de placas de ELISA (*ELX₅₀ Auto Strip Washer*), para retirar o anticorpo de captura que não se aderiu à fase sólida. Posteriormente, foram adicionados 200 μ L por poço da solução de bloqueio (BSA) 1% em PBS e a placa foi incubada em temperatura ambiente por duas horas sob agitação constante no agitador automático de placas de ELISA (*Titer Plate Shaker, Lab. Line Instruments, INC*). Esse procedimento promove a ligação da solução de bloqueio nos sítios inespecíficos onde não ocorreu ligação do anticorpo de captura. A placa foi novamente lavada quatro vezes com solução de lavagem e foram adicionados 100 μ L das amostras, dos padrões e do branco (solução diluente das amostras, BSA 0,1%). A placa foi vedada e incubada a 4°C *overnight*. No terceiro dia, a placa foi lavada quatro vezes com solução de lavagem e foram adicionados 100 μ L por poço do anticorpo de detecção biotilado, na concentração de 55,5 μ L/10,5mL, diluído em BSA 1%. Em seguida, a placa foi incubada em temperatura ambiente por duas horas sob agitação constante. A placa foi lavada quatro vezes com solução de lavagem e foram adicionados 100 μ L por poço de solução estreptavidina conjugada a

peroxidase e mantida em temperatura ambiente por 30 minutos no agitador de placas. A placa foi novamente lavada e foram adicionados 100 μL por poço da solução cromógeno/substrato contendo 4 mg/mL de solução substrato o-fenilenodiamina dihidroclorido (OPD) (*Sigma, St. Louis, MO, USA*) em 10 mL de tampão citrato e 2 μL de H_2O_2 , por 15 a 20 minutos, ao abrigo de luz. A reação foi interrompida com a adição de 50 μL por poço da solução *stop* (1M de H_2SO_4).

Para o kit de IL-6 também foram seguidas as instruções do fabricante. O ensaio de ELISA foi realizado em microplacas adsorvidas com anticorpo monoclonal contra IL-6. Foram adicionados 100 μL de diluente para o ensaio de IL-6 por poço. As amostras foram previamente diluídas com tampão de diluição. Para a mensuração de IL-6 foram adicionados em duplicata 100 μL por poço dos calibradores com diferentes concentrações de IL-6 (0 a 10 pg/mL), 100 μL do branco (tampão de diluição sem amostra) e 100 μL da diluição dos soros das amostras. A placa foi incubada por 2 horas em temperatura ambiente sob agitação constante. Durante esse processo, as citocinas IL-6 presentes na amostra ligam-se aos anticorpos monoclonais adsorvidos na placa. Em seguida, a placa foi lavada seis vezes com a solução de lavagem e logo após foram adicionados 200 μL de IL-6. Posteriormente, a placa foi incubada por 2 horas sob agitação constante. Esse anticorpo de detecção liga-se aos oligômeros de IL-6 através de sítio de ligação com carboidratos que não estão sendo utilizados na ligação com o anticorpo primário. A placa foi novamente lavada seis vezes para a retirada dos anticorpos que não se ligaram às citocinas. Foram adicionados 200 μL por poço de solução de substrato e a placa foi incubada por 20 minutos em temperatura ambiente e ao abrigo da luz. A reação foi interrompida com a adição de 50 μL por poço da

solução *stop*, a qual pela alteração da coloração da reação de azul para amarelo das soluções indica que a reação enzimática foi bloqueada.

Para todos os mediadores, a leitura da placa de ELISA foi realizada em espectrofotômetro com filtro de referência de 492 nm (*Spectra Max 250, Molecular Devices, Minneapolis, MN, USA*), sendo determinadas as concentrações dos marcadores a partir da curva-padrão através do programa *Soft Max Pro* versão 3.1.1, *Molecular Devices, Minneapolis, MN, USA*. Os resultados foram expressos em pg/mL.

3.5 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada usando o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 15.0, e foi considerado $p < 0,05$ como nível de significância. O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para a análise de normalidade dos dados. Para a comparação das variáveis entre os grupos com e sem fadiga, optou-se pelo teste T (para amostras não pareadas) quando a distribuição foi paramétrica e o teste de *Mann-Whitney U* quando a distribuição foi não paramétrica.

Para a análise univariada, utilizou-se a Correlação de Pearson (r) quando as variáveis foram paramétricas e o Coeficiente de Correlação de *Spearman* (r_s) para variáveis não paramétricas. A força de correlação foi classificada em: baixa = 0,26-0,49; moderada = 0,50-0,69; alta = 0,70-0,89; muito alta = 0,90-1,00 com a finalidade de interpretar os coeficientes de correlações (Munro, 2001).

Após a análise univariada entre fadiga e as outras variáveis clínicas, realizou-se a análise multivariada usando o modelo de regressão logístico binário.

Foram selecionadas as variáveis com $p < 0,20$ na análise univariada. Foi construído o modelo utilizando o critério *backward*, considerando no modelo apenas as variáveis significativas ao nível de 5%.

4 RESULTADOS

Um total de 92 indivíduos com DP foram recrutados para verificação da elegibilidade no período de setembro/2014 a fevereiro/2015. Desses indivíduos, 15 (16,3%), foram excluídos porque não preenchiam os critérios de inclusão (**Tabela 1**), apresentando como principais motivos para a exclusão as alterações visuais e/ou auditivas importantes e a presença de doenças infecciosas e/ou inflamatórias.

Tabela 1. Porcentagem de indivíduos excluídos após o recrutamento.

Razão para exclusão	Excluídos n (%)
- Alterações visuais e auditivas importantes	6 (43,8%)
- Presença de doenças infecciosas e/ou inflamatórias que pudessem interferir nos níveis dos mediadores	4 (25,0%)
- DP de início precoce (<40 anos)	3 (18,7%)
- Presença de outras doenças neurológicas associadas	2 (12,5%)

Dos 77 indivíduos com DP, 33 (35,8%) recusaram-se a participar do estudo. As razões de recusa estão discriminadas na **Tabela 2**.

Tabela 2. Razões para recusa (porcentagem) em participar do estudo.

Razão para recusa	Excluídos n (%)
- Falta de interesse	14 (40,4%)
- Mora em local distante ao da avaliação	8 (24,1%)
- Falta de acompanhante	6 (19,0%)
- Falta de recurso financeiro para transporte	3 (9,4%)
- Medo de coleta de sangue	2 (7,1%)

Quarenta e quatro indivíduos participaram do estudo. A partir da somatória por meio da escala *Likert* (escore maior ou igual a 3,3 indicando presença de fadiga), os participantes foram divididos em dois grupos: 27 indivíduos no grupo sem fadiga e 17 indivíduos no grupo com fadiga. As características sócio-demográficas e clínicas dos indivíduos de ambos os grupos estão apresentadas na **Tabela 3**. Os grupos foram homogêneos quanto: à idade, gênero, altura, peso, IMC e tempo de doença.

O grupo DP com fadiga apresentou menor pontuação no MEEM, indicando pior função cognitiva. Em relação à função afetiva, este mesmo grupo apresentou maior pontuação no BDI, mostrando piores sintomas depressivos. Considerando a pontuação de corte 17/18 para discriminar indivíduos com e sem depressão, havia 6 (35,3%) e 6 (22,2%) indivíduos com pontuação acima de 17 nos grupos com e sem fadiga, respectivamente (**Tabela 3**).

Em relação aos instrumentos específicos da DP, o grupo com fadiga apresentou piores escores em todas as subseções da UPDRS, além da sua pontuação total, estágios mais avançados na escala HY e maior dependência funcional de acordo com a escala SE (**Tabela 3**).

Em relação à capacidade de realização de atividades de mobilidade e ao nível de atividade física, apenas 34 indivíduos foram avaliados. Devido ao fato de que, em alguns casos, os pacientes apresentavam-se exaustos com a avaliação e não foi possível finalizar a aplicação de todos os instrumentos. Apesar de terem sido detectados níveis mais baixos de MET no grupo com fadiga, o que indica menor nível de atividade física avaliado pelo IPAQ, e, menor pontuação na escala PAS, indicando pior nível de mobilidade, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação a estes parâmetros (**Tabela 3**).

Tabela 3. Características clínicas dos indivíduos com DP de acordo com o grupo.

Variáveis	Grupo sem fadiga (n=27)	Grupo com fadiga (n=17)	Valor de p
Gênero (H/M)	19/8	14/3	0,486*
Idade (anos)	65,4 ± 10,6	64,6 ± 11,7	0,820**
Altura (m)	1,66 ± 0,09	1,66 ± 0,09	0,974**
Peso (Kg)	68,0 ± 13,9	73,3 ± 14,9	0,245**
IMC	24,8 ± 4,8	27,6 ± 6,1	0,103
Tempo doença (anos)	6,9 ± 3,6	5,7 ± 3,9	0,185
Tempo de estudo (anos)	7,7 ± 5,2	4,4 ± 2,8	0,034
MEEM	26,2 ± 3,8	23,5 ± 3,4	0,013
BDI	10,9 ± 10,2	16,7 ± 8,0	0,011
UPDRS I	2,9 ± 1,8	4,2 ± 2,4	0,039**
UPDRS II	13,8 ± 4,4	18,1 ± 4,9	0,004**
UPDRS III	32,4 ± 8,9	41,3 ± 10,2	0,009
UPDRS TOTAL	49,1 ± 13,4	63,5 ± 13,3	0,001**
HY	2,5 (2-3)	2,5 (2-3)	0,035
SE	80% (50-90)	70% (60-90)	0,035
IPAQ (MET)	1526,1 ± 1367,5	1302,6 ± 973,3	0,669
PAS	27,1 ± 5,2	24,2 ± 5,1	0,148

Abreviações: DP - doença de Parkinson; H - homem; M - mulher; IMC, Índice de Massa Corporal; MEEM, Mini-Exame do Estado Mental; BDI - Inventário de Depressão de Beck; UPDRS - Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; I, II, III, TOTAL - Subseções e valor total da UPDRS; HY - Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr; SE - Escala de Atividades de Vida Diária de Schawb e England; IPAQ - Questionário Internacional de Atividade Física, MET, Equivalente Energético Metabólico PAS - Escala de Atividade para Parkinson; PFS-16 - Escala de Fadiga para Parkinson.

Observações: Dados apresentados em média e desvio padrão ou em mediana (mínimo e máximo). Dados referentes a UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III, UPDRS TOTAL, HY e SE (n=43) e para IPAQ e PAS (n=34). *Teste do Qui-Quadrado, **Teste t para amostras independentes, restante das análises foi utilizado o Teste de *Mann-Whitney U*.

Quanto ao tratamento farmacológico para a DP, não houve diferença em relação: ao número de indivíduos em uso de levodopa (grupo sem fadiga: n=25, grupo com fadiga: n=16; $p=0,671$); quanto ao tempo (anos) de uso de levodopa (grupo sem fadiga: $6,4\pm 3,7$, grupo com fadiga: $5,0\pm 3,7$; $p=0,145$) e quanto à dose diária de levodopa (mg) (grupo sem fadiga: $198,2\pm 126,5$, grupo com fadiga: $306,3\pm 230,7$; $p=0,082$). Para os outros medicamentos utilizados para a DP, também não foi encontrada diferença entre os grupos ($p=0,621$).

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para a frequência de doenças associadas ($p=0,560$), sendo a hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes e cardiopatia, as doenças mais comuns em ambos os grupos.

Abaixo está representada a distribuição dos pacientes de acordo com o estágio da doença determinado pela escala HY (**Gráfico 1 e 2**) e o nível funcional determinado pela escala SE (**Gráfico 3 e 4**).

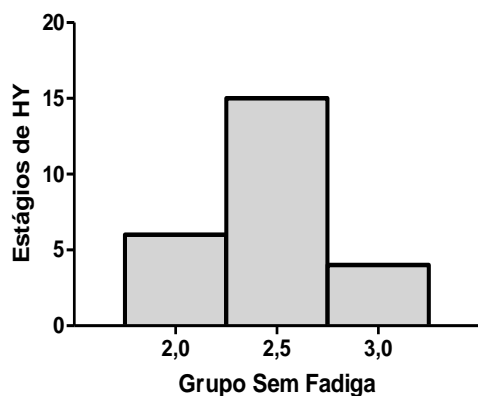


Gráfico 1. Distribuição dos indivíduos com DP no grupo sem fadiga, quanto ao estágio da doença determinado pela Escala Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr (HY).

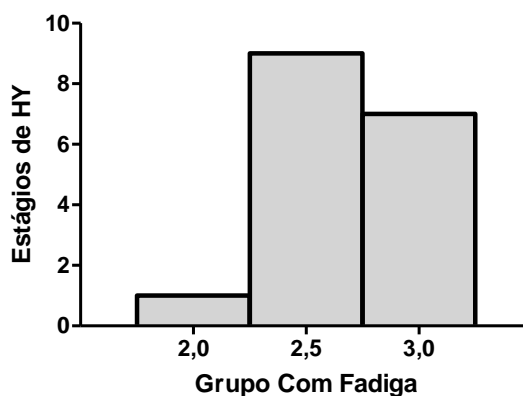


Gráfico 2. Distribuição dos indivíduos com DP no grupo com fadiga, quanto ao estágio da doença determinado pela Escala Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr (HY).

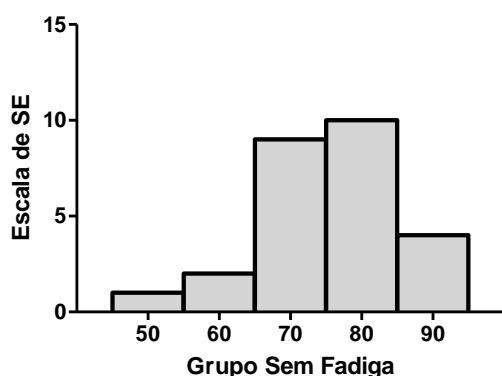


Gráfico 3. Distribuição dos indivíduos com DP no grupo sem fadiga, quanto ao nível funcional determinado pela Escala de Atividades de Vida Diária de Schawb e England (SE).

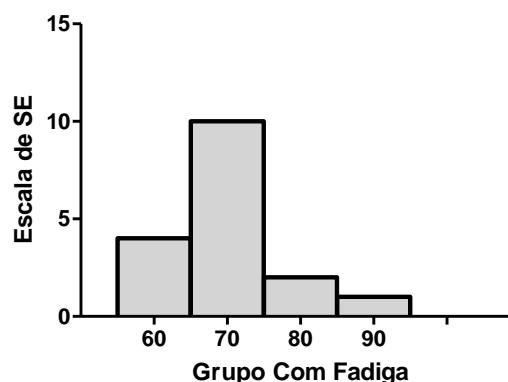


Gráfico 4. Distribuição dos indivíduos com DP no grupo com fadiga, quanto ao nível funcional determinado pela Escala de Atividades de Vida Diária de Schawb e England (SE).

Quanto aos fatores neurotróficos e mediadores inflamatórios mensurados, houve diferença estatisticamente significativa para os níveis de IL-6 (**Gráfico 5**). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para os níveis de proBDNF, BDNF e os receptores solúveis, sTNFR1 e sTNFR2.

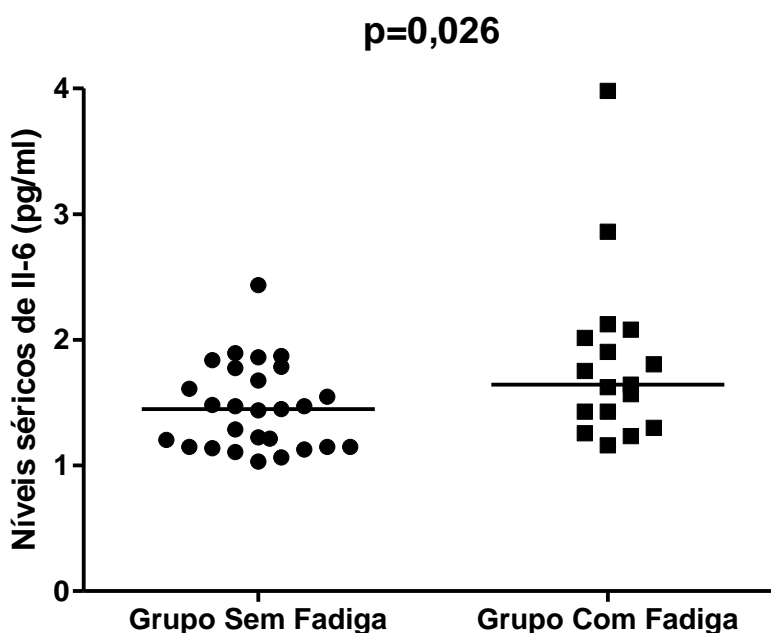


Gráfico 5. Níveis séricos de IL-6 (pg/ml) nos indivíduos sem e com fadiga.

Os valores médios (desvio padrão) ou mediana (1º quartil e 3º quartil) em pg/ml estão apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Níveis séricos de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 em pg/ml nos indivíduos com DP para os grupos com e sem fadiga.

Variáveis	Grupo sem fadiga (n=27)	Grupo com fadiga (n=17)	Valor de p
proBDNF	163,9 (38,2 – 447,4)	319,1 (178,0 – 519,3)	0,117
BDNF	15291,8 (10988,8 – 23895,2)	18408,6 (10200,7 – 29046,0)	0,736
IL-6	1,45 (1,15 – 1,77)	1,64 (1,4 – 2,0)	0,026
sTNFR1	562,3 (456,7 – 867,0)	674,8 (562,3 – 873,1)	0,173
sTNFR2	2142,4 (522,5)	2254,5 (483,6)	0,480*

Abreviações: proBDNF - proteína precursora do fator neurotrófico derivado do cérebro; BDNF - fator neurotrófico derivado do cérebro; IL-6 - interleucina 6; sTNFR1 e sTNFR2 - receptores solúveis R1 e R2 do fator de necrose tumoral. Dados apresentados em média (desvio padrão) ou mediana (1º quartil – 3º quartil). Valores em pg/ml.

Observações: *Teste t para amostras independentes, restante das análises foi utilizado o Teste de *Mann-Whitney U*.

Houve correlação estatisticamente significativa entre a pontuação obtida pela escala de fadiga e os escores obtidos em todas as seções do UPDRS (UPDRS I e III – correlação baixa; UPDRS II – correlação moderada) e UPDRS Total (correlação moderada) (**Tabela 5**).

Tabela 5. Coeficiente de correlação de Spearman (r_s) entre a pontuação obtida na escala de fadiga, idade, duração da doença e escalas específicas da doença de Parkinson.

Variáveis	PFS-16	
	Coeficiente de Spearman (r_s)	Valor de p
Idade	-0,440	0,797
Duração da doença (anos)	-0,057	0,716
UPDRS I	0,434	0,004
UPDRS II	0,529	<0,001
UPDRS III	0,456	0,002
UPDRS Total	0,542	<0,001
HY	0,281	0,071
SE	-0,268	0,082

Abreviações: PFS-16 - Escala de Fadiga para Parkinson; UPDRS - Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; HY - Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr; SE - Escala de Atividades de Vida Diária de Schawb e England.

Foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre a pontuação obtida na PFS-16 e os sintomas depressivos avaliados por meio do BDI (correlação baixa). Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre PFS-16, função cognitiva (MEEM), nível de atividade física (IPAQ) e nível de mobilidade (PAS). Estes resultados estão ilustrados na **Tabela 6**.

Tabela 6. Correlação entre os resultados obtidos nas escalas de depressão, nível de atividade física, nível de mobilidade e a escala de fadiga.

Variáveis	PFS-16	
	Coeficiente de Spearman (r_s)	Valor de p
MEEM	- 0,286	0,060
BDI	0,471	0,001
IPAQ	-0,200	0,258
PAS	-0,238	0,176

Abreviações: PFS-16 - Escala de fadiga para Parkinson; BDI - Inventário de Depressão de Beck; IPAQ - Questionário Internacional de Atividade Física, PAS – Escala de Atividade para Parkinson.

Os resultados de análise de correlação entre fadiga e os níveis de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 estão representados na **Tabela 7.**

Tabela 7. Correlação entre os níveis de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1, sTNFR2 e a escala de fadiga.

Variáveis	PFS-16	
	Coeficiente de Spearman (r_s)	Valor de p
proBDNF	0,216	0,160
BDNF	0,177	0,250
IL-6	0,177	0,251
sTNFR1	0,073	0,636
sTNFR2	0,122	0,430

Abreviações: PFS-16 - Escala de Fadiga para Parkinson; proBDNF - proteína precursora do BDNF; BDNF - fator neurotrófico derivado do cérebro; IL-6 - interleucina 6; sTNFR1 e sTNFR2 - receptores solúveis 1 e 2 do fator de necrose tumoral. Valores em pg/ml.

Após ajuste pelos fatores que poderiam influenciar a ocorrência de fadiga em indivíduos com DP, apenas o valor total da escala UPDRS e os níveis séricos de IL-6 permaneceram significativos. O aumento de uma unidade do UPDRS aumenta em 1,11 vezes a chance de ter fadiga e o aumento de uma unidade de IL-6 aumenta a chance em 12,8 vezes (**Tabela 8**).

Tabela 8. Análise de regressão múltipla utilizando como variável dependente a fadiga (n=44).

Variáveis	Sig (ρ)	Exp (B)	Intervalo de Confiança
UPDRS TOTAL	0,004	1,1	1,0 – 1,2
IL-6	0,020	12,8	1,5 – 110,9

5 DISCUSSÃO

Nos últimos anos, os sintomas não motores da DP tem ganhado ênfase, com um importante destaque para a fadiga. A fadiga é muito prevalente, comprometendo o nível de mobilidade e a qualidade de vida desses indivíduos, o que tende a piorar com a progressão da doença naqueles que já a apresentam (Friedman *et al.*, 2011; Bruno e Sethares, 2015). Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo investigar fatores que possivelmente podem estar envolvidos com a fadiga em indivíduos com DP, assim como, avaliar se a presença de fadiga impacta negativamente no nível de mobilidade e no nível de atividade física desses pacientes.

Em relação às características clínicas, a amostra foi constituída por indivíduos com início da DP a partir dos 60 anos, na maioria dos casos, e predomínio do gênero masculino. Corroborando a literatura, em que a idade de início da doença varia entre 50 a 70 anos (Mayeux *et al.*, 1995; Eeden *et al.*, 2003) e o sexo masculino apresenta maior predominância em indivíduos com DP (Wooten *et al.*, 2004; Solimeo, 2008).

Em relação à avaliação específica dos sinais e sintomas da DP por meio da escala UPDRS, todas as subseções abordadas no estudo (I, II e III) e a sua pontuação total apresentaram escores mais elevados em indivíduos com DP que apresentavam fadiga. Isso representa uma pior função mental, comportamento, humor e função motora, além de maior dificuldade na realização de atividades de vida diária nesse grupo, apesar de não ter havido diferença em relação ao tempo de doença.

Ainda, houve correlação estatisticamente significativa entre esses mesmos escores da UPDRS e a pontuação obtida na escala de fadiga, mostrando o impacto negativo da intensidade da fadiga nos sinais e sintomas da doença. Há relatos na literatura de associação entre fadiga, instabilidade postural e piora do desempenho motor em indivíduos com DP (Lou *et al.*, 2003; Fabbrini *et al.*, 2013). Da mesma forma, um estudo recente detectou correlação entre a gravidade da fadiga e o escore da subseção III da escala UPDRS em indivíduos com DP (Solla *et al.*, 2014). Com base nesses achados, alguns autores têm sugerido que a fadiga também poderia ser considerada como um sinal motor da DP.

Em relação à escala de determinação do estágio da doença (HY) e da escala de determinação do nível funcional (SE), os indivíduos com DP do grupo com fadiga apresentaram piores desfechos. Novamente, esses resultados mostram o efeito negativo da fadiga em relação à evolução da doença, estando os pacientes com fadiga em estágio mais avançado e com menor nível de independência funcional, a despeito do tempo de duração da doença. Tais resultados corroboram a literatura (Stocchi *et al.*, 2014), sendo também mencionada uma forte associação entre a deteriorização motora e o aumento da sensação de fadiga (Lou *et al.*, 2001; Solla *et al.*, 2014).

A depressão é um sintoma que pode acometer aproximadamente 40% dos indivíduos com DP e é um dos principais sintomas que afetam a qualidade de vida do indivíduo (Cummings, J.L., 1992; Wang *et al.*, 2013), podendo ocorrer em fases iniciais ou finais da doença, bem como anteceder o surgimento dos sinais clínicos característicos da doença (Schwarz *et al.*, 2011). No presente estudo, os indivíduos com fadiga apresentaram maiores escores no BDI e houve uma associação positiva entre a gravidade da fadiga e os escores obtidos nesse

instrumento. Isso indica uma tendência ao humor deprimido na presença e com a gravidade da fadiga, como já tem sido demonstrado na literatura (Katsarou *et al.*, 2007; Valko *et al.*, 2010).

Como sugerido por Kummer e Teixeira (2008), a redução da atividade serotoninérgica poderia ser explicada por essa exercer função inibitória na liberação de dopamina na via nigroestriatal. Assim, com a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da SNc, a redução da atividade serotoninérgica poderia ser um mecanismo compensatório. Isso poderia resultar em um aumento do risco de depressão, antes mesmo do início dos sinais motores, como acontece em aproximadamente 25% dos indivíduos com DP.

Este é o primeiro estudo que compara o nível de mobilidade e o nível de atividade física entre indivíduos com DP, com e sem fadiga, utilizando instrumentos específicos. Para os resultados dessas variáveis obtidos a partir das escalas PAS e IPAQ, respectivamente, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quando comparando os grupos com e sem fadiga. Os itens da escala PAS avaliam os problemas de mobilidade comuns em indivíduos com DP, principalmente influenciados pelas alterações de equilíbrio já em fases mais avançadas da doença (Santos *et al.*, 2014; De Mello e Botelho, 2010). Isso pode explicar o fato de não ter sido encontrada diferença entre os grupos, já que os indivíduos de ambos os grupos encontravam-se em estágios leve a moderado da doença.

A medida do nível de atividade física é muito importante sobre diversos fatores relacionados com a saúde e aptidão de forma geral. Ela pode ser obtida a partir de diferentes questionários, sendo que no Brasil, o IPAQ é muito indicado (Matsudo *et al.*, 2001). O IPAQ permite estimar o tempo semanal gasto em atividades físicas em diferentes níveis de intensidade e diferentes contextos do

cotidiano. O nível de atividade física semelhante entre os grupo pode ser explicado, em parte, por não ter tido diferença em relação ao número de indivíduos que faziam uso de levodopa, bem como no tempo de uso desse medicamento, o que poderia influenciar positivamente já que a levodopa é a droga mais efetiva no controle dos sinais motores da DP, especialmente rigidez e bradicinesia.

Todas as alterações observadas na nossa amostra são características do quadro clínico da DP, tendendo a piorar com a progressão da doença. Entretanto, os sintomas não motores estão presentes no início da doença e precedem os sinais motores. Nesse sentido, a investigação de mediadores que possam ser facilmente avaliados e apresentem associações com os sintomas não motores e com a progressão da DP, poderiam aumentar a acurácia no diagnóstico clínico e promover a intervenção terapêutica adequada em estágios precoces, assim como o monitoramento da doença. Partindo dessas premissas, o presente estudo investigou os níveis de proBDNF, BDNF, IL-6, sTNFR1 e sTNFR2 no soro de pacientes com DP, comparando grupos com e sem fadiga.

Para a amostra avaliada, não foi encontrada diferença nos níveis de proBDNF e BDNF, assim como não houve correlação entre esses níveis e a gravidade da fadiga. Apesar de alguns estudos terem encontrado relação entre fadiga e níveis de BDNF em outras situações clínicas como em indivíduos com fibromialgia (Nugraha *et al.*, 2012), esclerose múltipla (Bansi *et al.*, 2013) e câncer de próstata (Saligan *et al.*, 2015), isso não foi observado no estudo. Um ponto importante a ser considerado é que os níveis de BDNF são altamente influenciados pelo nível de atividade física dos indivíduos (Cotman *et al.*, 2007; Ferris *et al.*, 2007; Seifert e Secher, 2011). Considerando que não houve diferença entre os grupos em relação aos escores obtidos a partir do IPAQ, isso poderia explicar, em

parte, os nossos resultados. Além disso, a utilização de diferentes instrumentos na literatura poderia explicar resultados diferentes entre os estudos. Uma vez que se utilizam outros instrumentos para identificação e mensuração da gravidade da fadiga em indivíduos com DP (Dittner *et al.*, 2004).

Em relação às citocinas, foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos níveis de IL-6, quando comparando os grupos. O nível elevado desta citocina no grupo DP com fadiga representa uma provável característica inflamatória na geração desse sintoma. Em relação aos níveis séricos dos receptores solúveis de TNF, sTNFR1 e sTNFR2, não foi encontrada diferença ao comparar os grupos. Como identificado em estudos recentes, mecanismos de neuroinflamação podem estar envolvidos no surgimento de fadiga em indivíduos com DP ou com outras afecções neurológicas, como esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistêmico (Morris e Berk, 2015; Morris *et al.*, 2015). Com isso, já tem sido proposto que a fadiga origina, pelo menos em parte, de consequentes alterações nos níveis de citocinas. Essa provável ligação pode ser descrita pelo envolvimento do conceito de comportamento anormal, presente principalmente em doenças crônicas, induzido por citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo, IL-6 ou TNF (Dantzer e Kelley, 2007). Tais citocinas poderiam atuar no cérebro para induzir os sintomas não motores, como, por exemplo, a fadiga (Perry, 2004).

Um dos mecanismos pelo qual as citocinas podem induzir a fadiga é por meio da alteração no mecanismo de neurotransmissão glutamatérgica. Fisiologicamente, as células gliais estão envolvidas no ajuste do nível extracelular de glutamato, importante para o processamento de informação (Zhang *et al.*, 2011).

É descrito que as citocinas podem reduzir a expressão do transportador de glutamato (Ida *et al.*, 2008; Tilleux e Hermans, 2007), de forma que os seus níveis elevados levariam a redução de recaptção desse neurotransmissor por astrócitos (Ronnback e Hansson, 2004). Dessa forma, citocinas como a IL-6 interferem na ação das células gliais, levando a altos níveis de glutamato extracelular, resultando em indução da excitotoxicidade neuronal (Yudkoff *et al.*, 1993; Hansson e Ronnback, 2004). Os resultados existentes na literatura para os níveis de TNF e seus receptores ainda se mostram em desacordo. Há estudos que encontraram aumento nos níveis séricos de TNF e de seus receptores solúveis em indivíduos com DP comparados a indivíduos controle (Reale *et al.*, 2009; Lindqvist *et al.*, 2012), já outros estudos não encontraram diferença estatística nos níveis de TNF entre os grupos (Katsarou *et al.*, 2007). Isso pode refletir questões metodológicas, incluindo os aspectos clínicos apresentados pela amostra estudada.

O presente estudo possui algumas limitações, sendo elas: o número limitado de indivíduos em ambos os grupos e o fato de a amostra do grupo DP ter sido constituída apenas por pacientes na fase leve a moderada da doença. Como perspectivas futuras, seria interessante que outros estudos investigassem mais a respeito dos efeitos deletérios da fadiga em indivíduos com DP, além de suas possíveis causas. Cabe ressaltar que o reconhecimento de sintomas não motores, em especial a fadiga, na população com DP ainda é limitado (Shulman *et al.*, 2002). Além disso, esses sintomas não motores antecedem, em muitos casos, a presença de sinais motores na DP (Van Hilten *et al.*, 1993; Hagell e Brundin, 2009), com isso, sua identificação e investigação poderiam auxiliar em uma abordagem mais adequada desse indivíduo e melhor manejo da doença.

6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos é possível observar que indivíduos com diagnóstico de DP e que evoluem com fadiga, apresentam pior desfecho clínico a despeito do tempo de duração da doença. E é possível sugerir uma provável característica inflamatória na geração desse sintoma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARSLAND, D.; MARSH, L.; SCHRAG, A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. v. 24, p. 2175–2186, 2009.

ABE, K.; TAKANASHI, M.; YANAGIHARA, T. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behavioral Neurology*. v. 12, p. 103 – 106, 2000.

ABE, K.; TAKANASHI, M.; YANAGIHARA, T. *et al.* Pergolide mesilate may improve fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behavioral Neurology*. v. 13, p. 117 – 121, 2001.

AKIRA, S.; TAGA, T.; KISHIMOTO, T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Advances in immunology*, 54, 1-78, 1993.

ALVES, G.; WENTZEL-LARSEN, T.; LARSEN, J.P. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson's disease? *Neurology*. v. 63, p. 1908 – 1911, 2004.

ARABIA, G.; GROSSARDT, B.R.; GEDA, Y.E. *et al.* Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson's disease. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 1385 – 1392, 2007.

BAIDINA, T.V.; TORGAN, T.I.; DEMCHUK, N.D. *et al.* Inflammatory mechanisms of fatigue syndrome in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 115, 61 – 64, 2015. Article in Russian.

BANSI, J.; BLOCH, W.; GAMPER, U. *et al.* Endurance training in MS: short-term immune responses and their relation to cardiorespiratory fitness, health-related quality of life, and fatigue. *J Neurol*. 260, 2993-3001, 2013.

BARBOSA, M.T.; CARAMELLI, P.; MAIA, D.P. *et al.* Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Movement Disorders*. 21, 800-808, 2006.

BARNUM, C.J. & TANSEY, M.G. Neuroinflammation and non-motor symptoms: the dark passenger of Parkinson's disease? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12, 350– 358, 2012.

BARONE, P.; ANTONINI, A.; COLOSIMO, C. *et al.* The Priamo Study: A Multicenter Assessment of Nonmotor Symptoms and Their Impact on Quality of Life in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 24, 1641–1649, 2009.

BARTKOWSKA, K.; TURLEJSKI, K.; DJAVADIAN, R.L. Neurotrophins and their receptors in early development of the mammalian nervous system. *Acta neurobiologiae experimentalis (Wars)*. 70,454 – 467, 2010.

BEISKE, A.G.; SVENSSON, E. Fatigue in Parkinson's disease: a short update. *Acta Neurol Scand Suppl*, 190, 78 – 81, 2010.

BENEDETTI, T.R.B.; ANTUNES, P.C.; RODRIGUEZ-AÑEZ, C.R. *et al.* Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. *Revista Brasileira de Medicina Esportiva*. v. 13, n. 1, p. 11-16, 2007.

BENEDETTI, T.B.; MAZO, G.Z.; BARROS, M.V.G. Aplicação do questionário internacional de atividades físicas para avaliação do nível de atividades físicas de mulheres idosas: validade concorrente e reprodutibilidade teste-reteste. *Revista Brasileira de Cinesiologia e Movimento*. v. 12, n. 1, p. 25-34, 2004.

BERTOLUCCI, P.H.F.; BRUCKI, S.M.D.; CAMPACCI, S.R. *et al.* O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 52, 1-7, 1994.

BESSLER, H.; DJALDETTI, R.; SALMAN, H. *et al.* IL-113, IL-2, IL-6 and TNF production by peripheral blood mononuclear cells from patients with Parkinson's disease. *Biomed & Pharmacother.*, 53, 141-145, 1999.

BONIFATI, V. Genetics of Parkinson's disease – state of the art, 2013. *Parkinsonism and Related Disorders*. 20S1, S23-S28, 2014.

BORISH, L.C.; STEINKE, J.W. 2. Cytokines and chemokines. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 111, S460-S475, 2003.

BRAAK, H.; TREDICI, K.D.; RUB, U.; *et al.* Staging of brain pathology related of sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 24, 197-211, 2003.

BREBNER, K.; HAYLEY, S.; ZACHARKO, R. *et al.* Synergistic effects of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha: central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacology*, 22, 566-580, 2000.

BROWN, R.G.; DITTNERA, A.; FINDLEYB, L.; WESSELYC, S.C. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism and Related Disorders*, 11, 49–55, 2005.

BRUCKI, S.M.D.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P.H.F.; OKAMOTO, I.H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 61, 777-81, 2003.

BRUNO, A.E.; SETHARES, K.A. Fatigue in Parkinson Disease: An Integrative Review. *Journal of Neuroscience Nursing*, 47, 146-153, 2015.

BUS, B.A.A.; MOLENDIJK, M.L.; PENNINX, B.J.W.H. *et al.* Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 228–239, 2011.

CABAL-HIERRO, L.; LAZO, P.S. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors. *Cell Signall.*, 24. 1297–1305, 2012.

CALNE, D.B.; SNOW, B.J.; LEE, C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Annals Neurology*, 32, S125-S127, 1992.

CASTELLANO, V.; WHITE, L. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 269, 85 – 91, 2008.

CHAO, M. V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signaling pathways. *Nat. Rev. Neurosci.*, 4, 299–309, 2003.

CHAUDHURI, A; BEHAN, P.O. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci*, 179, 34-42, 2000.

CHAUDHURI, A.; BEHAN, P.O. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 363, 978–988, 2004.

CHUNG, Y.C.; PARK, C.H.; KWON, H.K. *et al.* Improved cognitive performance following supplementation with a mixed-grain diet in high school students: A randomized controlled trial. *Nutrition*, 28, 165 – 172, 2012.

COTMAN, C.W.; BERCHTOLD, N.C.; CHRISTIE, L.A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neuroscience*, 30, 464 – 472, 2007.

CRESSMAN, D.E.; GREENBAUM, L.E.; DEANGELIS, R.A. *et al.* Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science*, 274, 1379–1383, 1996.

CUMMINGS, J.L. Depression and Parkinson's disease: A Review. *The American Journal of Psychiatry*, 149, 443, 1992.

DANTZER, R.; KELLEY, K.W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun.*, 21, 153–160, 2007.

DAVIS, J.M. Central and peripheral factors in fatigue. *Journal of Sports and Science*, 13, S49 – S53, 1995.

DAVIS, J.M.; BAILEY, S.P. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Medical Science Sports*, 29, 45 – 47, 1997.

DE MELO, M.P.B.; BOTELHO, A.C.G. Correlação das escalas de avaliação utilizadas na doença de Parkinson com aplicabilidade na fisioterapia. *Fisioter. Mov.*, 23, 121-127, 2010.

DE RIJK, M.C.; LAUNER, L.J.; BERGER, K. *et al.* Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*, 54, S21–S23, 2000.

DICKSON, D.W.; BRAAK, H.; DUDA, J.E. *et al.* Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurology*, 8, 1150-1157, 2009.

DITTMER, A.J.; WESSELY, S.C.; BROWN, R.G. The assessment of fatigue. A practical guide for clinicians and researchers. *Journal of Psychosom Res*, 56, 157 – 170, 2004.

EEDEN, S.K.V.D.; TANNER, C.M.; BERNSTEIN, A.L. *et al.* Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, 157, 2003.

ERSHLER, W.B.; KELLER, E.T. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annual review of medicine*, 51, 245-270, 2000.

ERSHLER, W.B.; SUN, W.H.; BINKLEY, N. *et al.* Interleukin-6 and aging: blood levels and mononuclear cell production increase with advancing age and in vitro production is modifiable by dietary restriction. *Lymphokine Cytokine Res*, 12, 225-230, 1993.

FABBRINI, G.; LATORRE A.; SUPPA, A. Fatigue in Parkinson's disease: Motor or non-motor symptom? *Parkinsonism and Related Disorders*, 19, 148-152, 2013.

FALUP-PECURARIU, C. Fatigue assessment of Parkinson's disease patient in clinic: specific versus holistic. *Journal of Neural Transmission*, 120, 577 – 581, 2013.

FAHN, S.; ELTON, E. The UPDRS Development Committee. Unified Parkinson' Disease Rating Scale. *Recent Developments in Parkinson's disease*, 153-163, 1987.

FERRERO-MILIANI, L.; NIELSEN, O.H.; ANDERSEN, O.S. *et al.* Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1² generation. *British Society for Clinical and Experimental Immunology*, 147, 227–235, 2006.

FERRIS, L.T.; WILLIAMS, J.S.; SHEN, C.L., The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Medical Science Sports Exercise*, 39, 728–734, 2007.

FERRUCCI, L.; BLE, A.; BANDINELLI, S. *et al.* Inflammation: the fire of frailty? *Longevity and Frailty*, 12, 91-98, 2005.

FRIEDMAN, J.H.; ALVES, G.; HAGELL, P. Fatigue Rating Scales Critique and Recommendations by the Movement Disorders Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 25, 7, 805–822, 2010.

FRIEDMAN, J.; FRIEDMAN, H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology*, 43, 2016 – 2018, 1993.

FRIEDMAN, J.H.; ABRANTES, A.; SWEET, L.H. Fatigue in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*, 13, 1999 – 2007, 2011.

FRIEDMAN, J.H.; BROWN, R.G.; COMELLA, C. *et al.* Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Movement Disorders*, 22, 297 – 308, 2007.

FORNO, L.S. Neuropathology of Parkinson's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 55, 259–272, 1996.

GARBER, C.E.; FRIEDMAN, J.H. Effects of fatigue on physical activity and function in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 60, 1119 – 24, 2003.

GAUTAM, A.H.; ZEEVALK, G.D. Characterization of reduced and oxidized dopamine and 3,4-dihydrophenylacetic acid, on brain mitochondrial electron transport chain activities. *Biochim Biophys Acta*, 1807, 819 – 828, 2011.

GELB, D.J.; OLIVER, E.; GILMAN, S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurology*, 56, 33 – 39, 1999.

GIULIANI, N.; SANSONI, P.; GIRASOLE, G. *et al.* Serum interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and soluble gp130 exhibit different patterns of age- and menopause-related changes. *Exp Gerontol.*, 36, 547-557, 2001.

GOEHLER, L.E.; LYTE, M.; GAYKEMA, R.P. Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behavioral Immune*, 21, 721–726, 2007.

GRACE J.; MENDELSON, A.; FRIEDMAN, J.H. A comparison of fatigue measures in Parkinson's disease. *Parkinsonism. Related Disorders*. 13, 443 – 445, 2007.

GUILLIN, O.; DIAZ, J.; CARROLL, P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature*, 411, 86 – 89, 2001.

HAGELL, P.; BRUNDIN, L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 80, 489 – 492, 2009.

HAGER, K.; MACHEIN, U.; KRIEGER, S. *et al.* Interleukin-6 and selected plasma proteins in healthy persons of different ages. *Neurobiology of Aging*, 15, 771-772, 1994.

HANSSON, E.; RONNBACK, L. Altered neuronal-glia signaling in glutamatergic transmission as a unifying mechanism in chronic pain and mental fatigue. *Neurochem Res.*, 29, 989-996, 2004.

HAROON, E.; RAISON, C.L.; MILLER, A.H. Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Jan; 37(1): 137–162.

HAVLIKOVA, E.; ROSENBERGER, J.; NAGYOVA I. *et al.* Clinical and psychosocial factors associated with fatigue in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 14, 187–192, 2008a.

HAVLIKOVA, E.; ROSENBERGER, J.; NAGYOVA, I. *et al.* Impact of fatigue on quality of life in patients with Parkinson's disease. *Europe Journal of Neurology*, 15, 475–480, 2008b.

HIRSCH, E.C.; HUNOT, S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurology*, 8, 382-397, 2009.

HOEHN, M.M; YAHR MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427-442, 1967.

HOHN, A.; LEIBROCK, J.; BAILEY, K.; BARDE, Y.A. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature*, 344, 339–341, 1990.

HOSOMI, S.; YAMASHITA, T.; AOKI, M. et al. The p75 receptor is required for BDNF-induced differentiation of neural precursor cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 301, 1011–1015, 2003.

HUGHES, A.J.; BEN-SHLOMO, Y.; DANIEL, S.E. *et al.* What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, 42, 1142-1146, 1992.

HUGHES, A.J.; DANIEL, S.E.; BEN-SHLOMO, Y.; LEES, A.J. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*, 125, 861 – 870, 2002.

HWANG, W.J.; LIN, T.S. Evaluation of fatigue in Parkinson's disease patients with stimulated single fiber electromyography. *Acta Neurologica Scandinavica*, 104, 271 – 274, 2001.

IDA, T.; HARA, M.; NAKAMURA, Y. *et al.* Cytokine-induced enhancement of calcium-dependent glutamate release from astrocytes mediated by nitric oxide. *Neurosci Lett.*, 432, 232-236, 2008.

JANKOVIC, J.; MCDERMOTT, M.; CARTER, J. *et al.* Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology*, 50, 1529 –1534, 1990.

JOSTOCK, T.; MULLBERG, J.; OZBEK, S. *et al.* Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *European journal of biochemistry / FEBS*, 268, 160-167, 2001.

JONES, S.A.; ROSE-JOHN, S. The role of soluble receptors in cytokine biology: the agonistic properties of the sIL-6R/IL-6 complex. *Biochimica and biophysica acta*, 1592, 251-263, 2002.

KAMIMURA, D.; ISHIHARA, K.; HIRANO, T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: The signal orchestration model. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*, 149, 1–38, 2003.

KANG, S.Y.; WASAKA, T.; SHAMIM, E.A. *et al.* Characteristics of the sequence effect in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25, 2148 – 2155, 2010.

KARLSEN, K.; LARSEN, J.P.; TANDBERG, E. *et al.* Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 14, 237 – 241, 1999.

KATSAROU, Z.; BOSTANTJOPOULOU, S.; HATZIZISI, O. *et al.* Immune factors or depression? Fatigue correlates in Parkinson's disease. *Rev Neurol.*, 45, 725-728, 2007.

KIEBURTZ, K.; WUNDERLE, K.B. Parkinson's disease: Evidence of Environmental Risk Factors. *Movement Disorders*, 28, 8 – 13, 2013.

KNAEPEN, K.; GOEKINT, M.; HEYMAN, E. *et al.* Neuroplasticity: exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor—a systematic review of experimental studies in humans subjects. *Sports Med.* 40, 765–801, 2010.

KONUK, N.; TEKIN, I.O.; OZTURK, U. *et al.* Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 in Obsessive Compulsive Disorder. Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation*, 1-5, 2007.

KRABBE, K.S.; PEDERSEN, M.; BRUUNSGAARD, H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol.*, 39, 687-699, 2004.

KUMMER, A.; CARDOSO, F.; TEIXEIRA, A.L. Frequency of psychiatric disorders in young-onset Parkinson's disease does not differ from typical-onset Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.*, 15, 153-155, 2009.

KUMMER, A.; SCALZO, P.; CARDOSO, F.; TEIXEIRA, A.L. Evaluation of fatigue in Parkinson's disease using the Brazilian version of Parkinson's Fatigue Scale. *Acta Neurologica Scandinavica*, 123, 130–136, 2011.

LAFORGE, R.G.; ROSSI, J.S.; PROCHASKA, J.O. *et al.* Stage of Regular Exercise and Health-Related Quality of Life. *Preventive Medicine*, 28, 349–360, 1999.

LEENTJENS, A.F.; VERHEY, F.R.; LUIJCKX, G.J. *et al.* The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 15, 1221-4, 2000.

LENG, S.X.; CAPPOLA, A.R.; ANDERSEN, R.E. *et al.* Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res.*, 16, 153–157, 2004.

LEVIN, B.E.; LLABRE, M.M.; WEINER, W.J. Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51, 1401–4, 1988.

LEVINE, S.J. Molecular mechanisms of soluble cytokine receptor generation. *The Journal of biological chemistry*, 283, 14177–14181, 2008.

LIM, S.Y.; LANG, A.E. The nonmotor symptoms of Parkinson's disease – an overview. *Movement Disorders*, 25 Suppl 1, S123–S130, 2010.

LIN, J.; WU, H.; TARR, P.T. *et al.* Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature*, 418, 797 – 801, 2002.

LINDQVIST, D.; KAUFMAN, E.; BRUNDIN, L. *et al.* Non-Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease – Correlations with Inflammatory Cytokines in Serum. *Plos one*, 7, 1 – 7, 2012.

LITVAN, I.; GOLDMAN, J.G.; TROSTER, A.I. *et al.* Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Movement Disorders*. 27, 349 – 356, 2012.

LOMMATZSCH, M.; ZINGLER, D.; SCHUHBAECK, K. *et al.* The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*, 26, 115–123, 2005.

LOU, J.S.; BENICE, T.; KEARNS, G. *et al.* Levodopa normalizes exercise related cortico-motoneuron excitability abnormalities in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 114, 930 – 937, 2003a.

LOU, J.S.; KEARNS, G.; BENICE, T. Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Movement disorders*. 18, 1108 – 1114, 2003b.

LOU, J.S.; KEARNS, G.; OKEN, B. *et al.* Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 16, 190–196, 2001.

MAGERKURTH, C.; SCHNITZER, R.; BRAUNE, S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res*, 15, 76 – 82, 2005.

MATSUDO, S.; ARAUJO, T.; MATSUDO, V. *et al.* Questionario internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev. bras. ativ. fís. Saúde*, 6, 05-18, 2001.

MAYEUX, R.; MARDER, K.; COTE, L.J. *et al.* The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988–1993. *Am J Epidemiol.*, 142, 820–827, 1995.

MAZO, C.Z.; BENEDETTI, T.R.B. Adaptação do questionário internacional de atividade física para idosos. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.* v. 12, n. 6, p. 480-484, 2010.

MCCOY, M.K.; TANSEY, M.G. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *J. Neuroinflammation*, 5, 2008.

MCGEER, P.L.; ITAGAKI, S.; BOYES, B.E. *et al.* Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*, 38, 1285–1291, 1988.

MELLEGARD, P.; ANEMAN, O.; SJOGREN, F. *et al.* Differences in cerebral extracellular response of interleukin-1 β , interleukin-6, and interleukin-10 after

subarachnoid hemorrhage or severe head trauma in humans. *Neurosurgery*, 68, 12-19, 2011.

MOGI, M.; HARADA, M.; KONDO, T. *et al.* Interleukin-1 beta, interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha are elevated in the brain from parkinsonian patients. *Neurosci Lett.* 180, 147–150, 1994a.

MOGI, M.; HARADA, M.; RIEDERER, P. *et al.* Tumor necrosis factor (TNF) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett.* 165, 208–210, 1994b.

MORRIS, G.; BERK, M.; WALDER, K. *et al.* Central pathways causing fatigue in neuroinflammatory and autoimmune illnesses. *BMC Medicine*, 13, 28, 1-23, 2015.

MORRIS, G.; BERK, M. The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. *BMC Medicine*, 13, 68, 1-24, 2015.

MORRIS, G.; MAES, M. A neuro-immune model of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Metabolic brain disease*, 28, 523–540, 2013.

MOSSNER, R.; HEILS, A.; STOBER, G. *et al.* Enhancement of serotonin transporter function by tumor necrosis factor alpha but not by interleukin-6. *Neurochemistry International*, 33, 251-254, 1998.

MUANGPAISAN, W.; MATHEWS, A.; HORI, H. *et al.* A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. *J Med Assoc.* 94, 6, 749-755, 2011.

MULLER, T.; BLUM-DEGEN, D.; PRZUNTEK, H. *et al.* Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid inversely correlate to severity of Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 98, 142-144, 1998.

MUNRO, B.H. *Statistical methods for health care research.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott/Raven Publishers, 223-43, 2001.

NAKAMURA, T.; HIRAYAMA, M.; HARA, T. *et al.* Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in Parkinson's disease? *Movement Disorders.* 26, 1869 – 1874, 2011.

NARAZAKI, M.; YASUKAWA, K.; SAITO, T. *et al.* D Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membraneanchored gp130. *Blood*, 82, 1120-1126, 1993.

NEIRYNCK, N.; GLORIEUX, G.; SCHEPERS, E. Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1 and 2 Predict Outcomes in Advanced Chronic Kidney Disease: A Prospective Cohort Study. *Plos One*, 10, 1–12, 2015.

NIEUWBOER, A.; DE WEERDT, W.; DOM, R. Development of an activity scale for individuals with advanced Parkinson disease: reliability and “on-off” variability. *Phys Ther*, 80, 1087–1096, 2000.

NIMMO, M.A.; LEGGATE, M.; VIANA, J.L. *et al.* The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15, 51–60, 2013.

NUGRAHA, B.; KARST, M.; ENGELI, S. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review. *Rheumatol Int.*, 32, 2593-2599, 2012.

OLIVEIRA, S.L.B.; PILLAT, M.M.; CHEFFER, A. *et al.* Functions of Neurotrophins and Growth Factors in Neurogenesis and Brain Repair. *Cytometry Part A*, 83A, 76-89, 2013.

OREFICE, L.L.; WATERHOUSE, E.G.; PARTRIDGE, J.G. *et al.* Distinct roles for somatically and dendritically synthesized brain derived neurotrophic factor in morphogenesis of dendritic spines. *J. Neurosci.* 33, 2013.

ORTH, M.; SCHAPIRA, A.H. Mitochondrial involvement in Parkinson’s disease. *Neurochemical Int.* 40, 533–541, 2002.

PAN, W.; BANKS, W.A.; FASOLD, M.B.; BLUTH, J.; KASTIN, A.J. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*, 37, 1553–1561, 1998.

PAVESE, N.; METTA, V.; BOSE, S.K. *et al.* Fatigue in Parkinson’s disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain* 133 3434–43. 2010.

PEDERSEN, B.K.; FEBBRAIO, M.A. Point: Interleukin-6 does have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *Journal of applied physiology*, 102, 814 – 816, 2007.

PEDERSEN, B.K.; FISCHER, C.P. Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. *Trends in pharmacological sciences.* v. 28, n. 4, p. 152-156, 2007.

PERRY, S.W.; DEWHURST, S.; BELLIZZI, M.J. *et al.* Tumor necrosis factor-alpha in normal and diseased brain: conflicting effects via intraneuronal receptor crosstalk? *J. Neurovirol.* 8, 611–624, 2002.

PERRY, V.H. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun.*, 18, 407–413, 2004.

PETERS, A. The energy request of inflammation. *Endocrinology*, 147, 4550–2, 2006.

PETERSEN, E.W.; CAREY, A.L.; SACCHETTI, M. *et al.* Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 288, 155-162, 2005.

POGARELL, O.; GASSER, T.; VAN HILTEN, J.J. *et al.* Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, 713 – 720, 2002.

POLITIS, M.; LOANE, C. Serotonergic Dysfunction in Parkinson's Disease and Its Relevance to Disability. *The Scientific World Journal*. 11, 1726 – 1734, 2011.

POO, M. M. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 24–32. 2011.

PRESCOTT, I.A.; DOSTROVSKY, J.O.; MORO, E.; HODAIE, M.; LOZANO, A.M.; HUTCHISON, W.D. Levodopa enhances synaptic plasticity in the substantia nigra pars reticulata of Parkinson's disease patients. *Brain*. 132, 309 – 318, 2009.

PRUGININ-BLUGER, M.; SHELTON, D.L.; KALCHEIM, C.A. Paracrine effect for neuron-derived BDNF in development of dorsal root ganglia: Stimulation of Schwann cell myelin protein expression by glial cells. *Mechanisms of development*, 61, 99–111, 1997.

REALE, M.; IARLORI, C.; THOMAS, A. *et al.* Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23, 55–63, 2009.

REMY, P.; DODER, M.; LEES, A. *et al.* Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervations in the limbic system. *Brain*. 28, 1314 – 1322, 2005.

RONNBACK, L.; HANSSON, E. On the potential role of glutamate transport in mental fatigue. *J Neuroinflammation.*, 22, 1-9, 2004.

SALIGAN, L.N.; LUKKAHATAI, N.; HOLDER, G. *et al.* Lower brain-derived neurotrophic factor levels associated with worsening fatigue in prostate cancer patients during repeated stress from radiation therapy. *World Journal of Biological Psychiatry*. 27, 1 – 7, 2015.

SANCTIS, V.; AGOLLI, L.; VISCO, V. *et al.* Cytokines, Fatigue, and Cutaneous Erythema in Early Stage Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Radiation Therapy. *BioMed Research Internacional*, 1–7, 2014.

SANTOS, M.P.; OVANDO, A.C.; SILVA, B.A. *et al.* Parkinson Activity Scale: Cross-cultural adaptation and reliability of the Brazilian version. *Geriatr Gerontol Int.*, 2014.

SARKAR, D.; FISHER, P. Molecular mechanisms of aging-associated inflammation. *Cancer Lett.*, 2005.

SAWADA M.; IMAMURA, K.; NAGATSU, T. Role of cytokines in inflammatory process in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission. Supplementum*, 70, 373-381, 2006.

SCALZO, P.; KUMMER, A.; BRETAS, T.L. *et al.* Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *J Neurol.* v. 257, 540-545, 2010a.

SCALZO, P.; KÜMMER, A.; CARDOSO, F.; TEIXEIRA, A.L. Serum levels of interleukin-6 are elevated in patients with Parkinson's disease and correlate with physical performance. *Neurosci Lett.*, 468, 56-58, 2010b.

SCHAPIRA, A.H.; GU, M.; TAANMAN, J.W.; TABRIZI, S.J.; SEATON, T.; CLEETER, M.; COOPER, J.M. Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 44, S89–S98, 1998.

SCHIFITTO, G.; FRIEDMAN, J.H.; OAKES, D. *et al.* Parkinson study group ELLDOPA Investigator. Fatigue in levodopa-naïve subjects with Parkinson's disease. *Neurology.* 71, 481 – 485, 2008.

SCHWARZ, J.; ODIN, P.; BUHMANN, C. *et al.* Depression in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 258 (Suppl 2):S336–S338, 2011.

SEIFERT, T.; SECHER, N.H., Sympathetic influence on cerebral blood flow and metabolism during exercise in humans. *Progress in Neurobiology*, 95, 406 – 426, 2011.

SELIKHOVA, M.; WILLIAMS, D.R.; KEMPSTER, P.A. *et al.* A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*, 132, 2947 – 2957, 2009.

SHEN, J.; BARBERA, J.; SHAPIRO, C.M. Distinguishing sleepiness and fatigue: focus on definition and measurement. *Sleep medicine reviews.* 10, 63-76, 2006.

SHULMAN, L.M.; TABAK, R.L.; BEAN, J. *et al.* Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 16, 507 – 510, 2001.

SHULMAN, L.M.; TABACK, R.L.; RABINSTEIN, A. A. *et al.* Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disorders.* 8, 193 – 197, 2002.

SILBERMAN, C.D.; LAKS, J.; CAPITÃO, C.F. Reconhecimento de depressão em pacientes com doença de Parkinson: acurácia e especificidade de duas escalas de avaliação de depressão. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 64, 407-11, 2006.

SKORVANEK, M.; NAGYOVA, I.; ROSENBERGER, J. *et al.* Clinical determinants of primary and secondary fatigue in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology.* 260:1554–1561, 2013.

SOLIMEO, S. Sex and gender in older adults' experience of Parkinson's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.*, 63, S42-S48, 2008.

SOLLA, P.; CANNAS, A.; MULAS, C.S. *et al.* Association between fatigue and other motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease patients. *Journal of Neurology*, 261, 382–391, 2014.

SOZEN, T.; TSUCHIYAMA, R.; HASEGAWA, Y. *et al.* Role of interleukin-1beta in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice. *Stroke*, 40, 2519 – 2525, 2009.

SRIRAM, K.; MATHESON, J.M.; BENKOVIC, S.A. *et al.* Mice deficient in TNF receptors are protected against dopaminergic neurotoxicity: implications for Parkinson's disease. *FASEB J.* 16, 1474–1476, 2002.

SRIRAM, K.; MATHESON, J.M.; BENKOVIC, S.A. *et al.* Deficiency of TNF receptors suppresses microglial activation and alters the susceptibility of brain regions to MPTP-induced neurotoxicity: role of TNF. *FASEB J.* 20, 670–682, 2006.

ST CLAIR GIBSON, A.; NOAKES, T.D. Evidence for complex system integration and dynamic neural regulation of skeletal muscle recruitment during exercise in humans. *Br J Sports Med.*, 6, 797–806, 2004.

STEFFEN, T.; SENEY, M. Test-retest reliability and minimal detectable change on balance and ambulation tests, the 36-Item Short-Form Health Survey, and the Unified Parkinson Disease Rating Scale in people with Parkinsonism. *Physical Therapy*, 88, 733-46, 2008.

STEINKE, J.W.; BORISH, L. Cytokines and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117, S441-S445, 2006.

STOCCHI, F.; ABBRUZZESE, G.; CERAVOLO, R. *et al.* Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. *Neurology*, 83, 215 – 220, 2014.

THOMAS, B.; BEAL, M.F. Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*. 16, 183-194, 2007.

TILLEUX, S.; HERMANS, E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J Neurosci Res.*, 85, 2059-70, 2007.

TOMBAUGH, T.N.; MCINTYRE, N.J. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.*, 40, 922-935, 1992.

TRACEY, K.J. Reflex control of immunity. *Nature Reviews Immunology*, 9, 418-428, 2009.

UTGE, S.; SORONEN, P.; PARTONEN, T. *et al.* A Population-Based Association Study of Candidate Genes for Depression and Sleep Disturbance. *American Journal of Medical Genetics Parte B*, 153 B, 468 – 476, 2010.

VALKO, P.O.; WALDVOGEL, D.; WELLER, M. *et al.* Fatigue and excessive daytime sleepiness in idiopathic Parkinson's disease differently correlate with motor symptoms, depression and dopaminergic treatment. *Europe Journal of Neurology*, 17, 1428-1436, 2010.

VAN HILTEN, J.J.; WEGGEMAN, M.; VAN DER VELDE, E.A. *et al.* Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission. Parkinson's disease and dementia section.* 5, 235 – 244, 1993.

VAN PRAAG, H.; CHRISTIE, B.R.; SEJNOWSKI, T.J.; GAGE, F.H. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96, 13427 – 13431, 1999a.

VAN PRAAG, H.; KEMPERMANN, G.; GAGE, F.H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat. Neuroscience*, 2, 266 – 270, 1999b.

VESPASIANO, B.S.; DIAS, R.; CORREA, D.A. A utilização do Questionário Internacional de Atividade Física (Ipaq) como ferramenta diagnóstica do nível de aptidão física: uma revisão no Brasil. *Saúde Rev.* v. 12, p. 49-54, 2012.

VUILLEMIN, A.; BOINI, S.; BERTRAIS, S. *et al.* Leisure time physical activity and health-related quality of life. *Preventive Medicine*, 41, 562–569, 2005.

WALLENIUS, V.; WALLENIUS, K.; AHRÉN, B. *et al.* Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nature Medicine.* v. 8, n. 1, p. 75-79, 2002.

WANG, Z.; PEKARSKAYA, O.; BENCHEIKH, M. *et al.* Reduced expression of glutamate transporter EAAT2 and impaired glutamate transport in human primary astrocytes exposed to HIV-1 or gp120. *Virology*, 312, 60–73, 2003.

WEN, H.B.; ZHANG, Z.X.; WANG, H. *et al.* Epidemiology and clinical phenomenology for Parkinson's disease with pain and fatigue. *Parkinsonism and Related Disorders.* 1851, S222-S225, 2012.

WEI, J.; XU, H.; DAVIES, J.L. *et al.* Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects. *Life Science*, 51, 1953-1956, 1992.

WENDEL-VOS, G.C.; SCHUIT, A.J.; TIJHUIS, M.A. *et al.* Leisure time physical activity and health-related quality of life: cross-sectional and longitudinal associations. *Quality of life research*, 13, 667–677, 2004.

WILLIAMS, D.R.; LITVAN, I. Parkinsonian Syndromes. *Continuum Journal.* 19, 1189 – 1212, 2013.

WINGE, K.; FOWLER, C.J. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Movement Disorders.* 21, 737–45, 2006.

WIRDEFELDT, K.; ADAMI, H.O.; COLE, P.; TRICHOPOULOS, D.; MANDEL, J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* v. 26, Suppl 1: S1-58, 2011.

WOLTERS, E. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 15 Suppl 3, S6–S12, 2009.

WOOTEN, G.F.; CURRIE, L.J.; BOVBJERG, V.E. *et al.* Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 637–639, 2004.

YAMAMOTO, H.; GURNEY, M.E. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Neuroscience*, 10, 3469–3478, 1990.

YARROW, J.F.; WHITE, L.J.; MCCOY, S.C. *et al.* Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). *Neuroscience Letters*, 479, 161–165, 2010.

YIRMIYA, R. Depression in medical illness: the role of the immune system. *The Western journal of medicine*, 173, 333–336, 2000.

YIRMIYA, R.; GOSHEN, I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun.*, 25, 181-213, 2011.

YIRMIYA, R.; WEIDENFELD, J.; POLLAK, Y. *et al.* Cytokines, “depression due to a general medical condition,” and antidepressant drugs. *Advances in experimental medicine and biology*, 461, 283–316, 1999.

YOSHII, F.; TAKAHASHI, H.; KUMAZAWA, R. *et al.* Parkinson's disease and fatigue. *Journal of Neurology*, 253, 48 – 53, 2006.

YUDKOFF, M.; NISSIM, I.; DAIKHIN, Y. *et al.* Brain glutamate metabolism: neuronal-astroglial relationships. *Dev Neurosci.*, 15, 343-350, 1993.

ZHANG, H.; WU, C.Y.; WANG, W.; HARRINGTON, M.A. Interneuronal synapses formed by motor neurons appear to be glutamatergic. *Neuroreport.*, 22, 809-813, 2011.

ZIMMER, P.; MIERAU, A.; BLOCH, W. *et al.* Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine. *Leukemia & Lymphoma*, 56, 347 – 352, 2015.

ZIV, I.; AVRAHAM, M.; MICHAELOV, Y. *et al.* Enhanced fatigue during motor performance in patients with Parkinson's disease. *Neurology*, 51, 1583 – 1586, 1998.

APÊNDICE A - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “INVESTIGAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS À FADIGA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON”

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações não compreendidas completamente.

1) Introdução

Você está sendo convidado (a) a participar desta pesquisa por ter o diagnóstico clínico de doença de Parkinson e que pretende investigar quais fatores estão associados com o sintoma de fadiga (experiência subjetiva de extremo cansaço e falta de energia mental e/ou física). Se decidir participar dela, é importante que leia estas informações sobre o estudo e o seu papel nesta pesquisa. A sua participação não é obrigatória e você pode não querer participar do estudo. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. É preciso entender a natureza e os riscos da sua participação e dar o seu consentimento livre e esclarecido por escrito.

2) Objetivo

O objetivo desse estudo é investigar se existem e quais são os fatores que estão associados com o surgimento e gravidade do sintoma de fadiga em indivíduos com doença de Parkinson. Para isso, serão avaliadas as alterações motoras da doença, alterações de sono, sintomas depressivos e distúrbios autonômicos, assim como substâncias inflamatórias no sangue.

3) Procedimentos do Estudo

Se concordar em participar deste estudo você será solicitado a responder algumas perguntas para avaliar a presença e gravidade das alterações de sono, afetivas (depressão), fadiga e capacidade de caminhar. Também será coletada amostra de sangue para medir os níveis de algumas substâncias (mediadores inflamatórios). Essa avaliação será realizada uma vez, com duração aproximada de 90 minutos.

4) Riscos e Desconfortos

Para a coleta do sangue, serão respeitados todos os procedimentos técnicos-científicos para o punção e armazenamento do sangue, sem que a coleta ofereça risco e será realizada por um profissional qualificado. Caso aconteça algum desconforto ou você sinta algum mal estar, o professor responsável pela pesquisa intervirá e se for necessário, o serviço de atendimento de urgência será acionado.

5) Benefícios

A participação nessa pesquisa não acarretará gasto para você, sendo totalmente gratuita. O conhecimento que você adquirir a partir da sua participação na pesquisa poderá beneficiá-lo com informações e orientações futuras em relação à sua doença e qualidade de vida. As informações obtidas por meio desse estudo poderão ser importantes para incrementar o diagnóstico, monitoramento da doença e a melhora da intervenção.

6) Custos/Reembolso

Você não terá nenhum gasto com a sua participação no estudo, da mesma forma que também não receberá pagamento pela sua participação. A sua avaliação acontecerá nos dias do seu atendimento.

7) Caráter Confidencial dos Registros

Algumas informações obtidas a partir de sua participação neste estudo não poderão ser mantidas estritamente confidenciais. Além dos pesquisadores que vão fazer as perguntas dos questionários e aplicar os testes, os professores orientadores deste estudo e o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais podem precisar consultar seus registros.

Você não será identificado quando o material de seu registro for utilizado, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este consentimento informado, você autoriza as inspeções em seus registros.

8) Participação

É importante que você esteja consciente de que a participação neste estudo de pesquisa é completamente voluntária e de que você pode recusar-se a participar do estudo, sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tenha direito de outra forma.

9) Para obter informações adicionais

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Caso você tenha mais perguntas sobre o estudo, por favor, entre em contato com os nomes abaixo.

Local do COEP UFMG:

Av. Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005
Campus Pampulha Belo Horizonte, MG - Brasil 31270-901
Telefone: 34094592

Pesquisador Responsável:

Profª. Dra. Paula Luciana Scalzo - Depto de Morfologia, ICB - UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627 31270-901 Belo Horizonte, MG - Telefone: 55-31-3409-2799

10) Declaração de Consentimento

Li ou alguém leu para mim as informações contidas neste documento antes de assinar este termo de consentimento. Declaro que fui informado sobre os objetivos do estudo. Declaro que tive tempo suficiente para ler e entender as informações acima. Declaro também que toda a linguagem técnica utilizada na descrição deste estudo de pesquisa foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia deste formulário de consentimento. Compreendo que sou livre para não participar do estudo, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade. Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade e sem reservas para participar como paciente deste estudo.

Nome do participante (em letra de forma)

Assinatura do participante ou representante legal

Data

Atesto que expliquei cuidadosamente a natureza e o objetivo deste estudo, junto ao participante e/ou seu representante autorizado. Acredito que o participante e/ou seu representante recebeu todas as informações necessárias, que foram fornecidas em uma linguagem adequada e compreensível e que ele/ela compreendeu a explicação.

Assinatura do pesquisador

Data

APÊNDICE B – FICHA DE DADOS

ROTEIRO DE AVALIAÇÃO

Data da avaliação: _____ ID: _____ Horário coleta de sangue: _____

Nome: _____ Sexo: () F () M

DN: _____ Idade: _____ Raça: _____ Escolaridade: _____

Altura: _____ (cm) Peso: _____ (Kg) IMC: _____ Classificação: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

HÁBITOS DE VIDA:

Etilismo: () sim () não / Tempo: _____ Tabagismo: () sim () não / Tempo: _____

Está há mais de dois meses sem fazer atividade física? () sim () não

Há quanto tempo? _____ Qual atividade? _____ Frequência? _____

INFORMAÇÕES SOBRE A DOENÇA DE PARKINSON:

Início dos sinais: _____ / **Tempo de diagnóstico:** _____

Sinais clínicos no início da DP: () Tremor () Rigidez () Bradicinesia () Instabilidade Postural
() Outros _____ Lado de comprometimento inicial: _____

Sinais clínicos atuais: () Tremor () Rigidez () Bradicinesia () Instabilidade Postural
() Outros _____ Lado de comprometimento inicial: _____

Quedas nos últimos seis meses? () Sim () Não Frequência: _____

▪ **Faz uso de L-dopa:** () Sim () Não Qual? _____

Início do uso: _____ **Dose (atual):** _____

Horário dos comprimidos: _____

Latência (qto tempo para começar o efeito?): _____

Duração (o efeito dura até a próxima dose ou termina antes?): _____

Tem efeitos colaterais por causa da levodopa? () Sim () Não

() Discinesias (movimentos involuntários)

() Fenômeno On-Off (momentos bem definidos de efeito e falta de efeito da levodopa)

() Flutuação (se o efeito da levodopa oscila entre uma medicação e outra)

() Wearing-Off (se há o aumento do tempo para fazer efeito e/ou se termina antes de tomar o próximo)

▪ **Faz uso de outros medicamentos para DP?** () Sim () Não

Quais (nome, dose, horário)? _____

Doenças associadas: () sim () não

Quais? _____

OUTRAS OBSERVAÇÕES:

ANEXO 1 – DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



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

Projeto: CAAE – 07798012.6.0000.5149

Interessado(a): **Profa. Paula Luciana Scalzo**
Departamento de Morfologia
Instituto de Ciências Biológicas - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 04 de fevereiro de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Investigação de fatores associados à fadiga em indivíduos com doença de Parkinson**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO 2 – MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Nome: _____

Data de 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 (andar 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 três palavras (carro, vaso, tijolo) não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta. ()

Atenção e Cálculo

(100-7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (93,86,79,72,65)

(1 ponto para cada cálculo correto) ()

Soletrar a palavra mundo de trás para frente (O-D-N-U-M)

Evocação

Pergunte pelas três palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra) ()

Linguagem

1) Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) ()

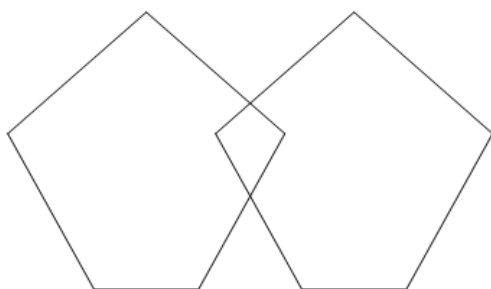
2) Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto) ()

3) Comando: “pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão” (3 pontos) ()

4) Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto) ()

5) Escrever uma frase (1 ponto) ()

6) Copiar um desenho (1 ponto) ()



ANEXO 3 – ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON (UPDRS)

I. ATIVIDADE MENTAL, COMPORTAMENTO E HUMOR

1) Deterioração Intelectual

0 = Nenhum.

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

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

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

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

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

0 = Nenhum.

1 = Pesadelos.

2 = Alucinações “benignas” com conservação da introspecção.

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

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

3) Depressão

0 = Ausente.

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

2 = Depressão persistente (uma semana ou mais).

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

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

4) Motivação / Iniciativa

0 = Normal.

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

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

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

4 = Isolado, sem nenhuma motivação.

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

5) Linguagem falada

0 = Normal.

1 = Levemente afetada. Sem dificuldades para ser compreendido.

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

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

4 = Ininteligível na maioria das vezes.

6) Sialorréia

0 = Normal.

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

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

- 3 = Aumento marcante de saliva com alguma baba.
- 4 = Baba marcante que requer uso constante de lenços.

7) Deglutição

- 0 = Normal.
- 1 = Engasga raramente.
- 2 = Engasga de forma esporádica.
- 3 = Requer alimentos macios.
- 4 = Requer alimentação por sonda nasogástrica ou gastrostomia.

8) Escrita

- 0 = Normal.
- 1 = Ligeiramente lenta ou pequena.
- 2 = Moderadamente lenta ou pequena. Todas as palavras são legíveis.
- 3 = Alteração grave, nem todas as palavras são legíveis.
- 4 = A maioria das palavras são ilegíveis.

9) Corte de alimentos e manejo de talheres

- 0 = Normal.
- 1 = Um pouco lento e torpe, mas não precisa de ajuda.
- 2 = Pode cortar a maioria dos alimentos, ainda que de um modo torpe e lento; precisa de certa ajuda.
- 3 = Os alimentos devem ser cortados por outra pessoa, porém; pode alimentar-se lentamente.
- 4 = Necessita que o alimentem.

10) Vestir-se

- 0 = Normal.
- 1 = Um pouco lento, apesar de não necessitar de ajuda.
- 2 = Em algumas ocasiões necessita de ajuda para abotoar e colocar os braços nas mangas.
- 3 = Requer uma ajuda considerável, porém pode fazer algumas coisas sozinho.
- 4 = Precisa de ajuda completa.

11) Higiene

- 0 = Normal.
- 1 = Um pouco lento, mas não precisa de ajuda.
- 2 = Precisa de ajuda para se barbear ou tomar banho, ou é muito lento nos cuidados de higiene.
- 3 = Requer ajuda para lavar-se, escovar os dentes, pentear-se e ir ao banheiro.
- 4 = Precisa de cateter de Foley e outras medidas mecânicas.

12) Dar a volta na cama ou arrumar os lençóis

- 0 = Normal.
- 1 = Um pouco lento e torpe, mas não precisa de ajuda.
- 2 = Pode dar a volta sozinho ou arrumar os lençóis, ainda que com grande dificuldade.
- 3 = Pode tentar, mas não dá a volta nem arruma os lençóis sozinho.
- 4 = Ajuda total.

13) Quedas

- 0 = Nenhuma.
- 1 = Quedas infreqüentes.
- 2 = Quedas ocasionais, menos de uma vez por dia.
- 3 = Quedas uma vez por dia em média.
- 4 = Quedas mais de uma vez por dia.

14) Bloqueio/congelamento durante a marcha

- 0 = Nenhum.

- 1 = Bloqueio/congelamento pouco freqüente durante a marcha; pode experimentar uma hesitação ao começar a andar (“start-hesitation”).
- 2 = Bloqueio/congelamento esporádico durante a marcha.
- 3 = Bloqueio/congelamento freqüente que ocasionalmente levam a quedas.
- 4 = Quedas freqüentes causadas por bloqueio/congelamento.

15) Marcha

- 0 = Normal.
- 1 = Dificuldade leve. Pode não ocorrer balanceio dos braços ou tender a arrastar uma perna.
- 2 = dificuldade moderada, porém necessita de pouco ou nenhuma ajuda.
- 3 = Alterações graves da marcha, com necessidade de ajuda.
- 4 = A marcha é impossível, ainda que com ajuda.

16) Tremor

- 0 = Ausente.
- 1 = Leve e pouco freqüente.
- 2 = Moderado, incômodo para o paciente.
- 3 = Grave, dificulta muitas atividades.
- 4 = Marcante, dificulta a maioria das atividades.

17) Moléstias sensitivas relacionadas com o parkinsonismo

- 0 = Nenhuma.
- 1 = Em algumas ocasiões, tem edema, formigamento ou dor leve.
- 2 = Freqüentemente tem edema, formigamento ou dor, não preocupantes.
- 3 = Freqüentes sensações dolorosas.
- 4 = Dor muito intensa.

III. EXPLORAÇÃO MOTORA

18) Linguagem falada

- 0 = Normal.
- 1 = Leve perda de expressão, dicção e/ou volume da voz.
- 2 = Monótona, arrastada, mas compreensível, alteração moderada.
- 3 = Alteração marcada, difícil de entender.
- 4 = Dor muito intensa.

19) Expressão facial

- 0 = Normal.
- 1 = Hipomimia mínima; poderia ser normal (“cara de jogador de poker”).
- 2 = Diminuição leve, mas claramente anormal da expressão facial.
- 3 = Hipomimia moderada; lábios separados em algumas ocasiões.
- 4 = Face fixa ou em máscara, com perda grave ou total da expressão facial; lábios separados 0,6 cm ou mais.

20) Tremor em repouso

- 0 = Ausente.
- 1 = Leve e pouco freqüente.
- 2 = De pequena amplitude e contínuo ou de amplitude moderada e aparição intermitente.
- 3 = De amplitude moderada e presente quase continuamente.
- 4 = De amplitude marcada e presente quase continuamente.

21) Tremor de ação ou postural das mãos

- 0 = Ausente.
- 1 = Leve; presente durante a atividade.
- 2 = De amplitude moderada, presente durante a atividade.
- 3 = De amplitude moderada, presente ao manter uma postura assim como durante a atividade.
- 4 = De amplitude marcada, dificulta a alimentação.

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

0 = Ausente.

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

2 = Leve a moderada.

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

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

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

0 = Normal.

1 = Ligeiramente lento e/ou redução da amplitude.

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

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

4 = Apenas pode realizar o exercício.

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

0 = Normal.

1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude.

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

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

4 = Apenas realiza o exercício.

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

0 = Normal.

1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude.

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

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

4 = Apenas realiza o exercício.

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

0 = Normal.

1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude.

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

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

4 = Apenas realiza o exercício.

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

0 = Normal.

1 = Lento ou necessita de mais de uma tentativa.

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

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

4 = Não pode se levantar sem ajuda.

28) Postura

0 = Erguido normalmente.

- 1 = Não totalmente erguido, levemente encurvado, pode ser normal em pessoas idosas.
- 2 = Postura moderadamente encurvada, claramente anormal; pode estar inclinado ligeiramente para um lado.
- 3 = Postura intensamente encurvada com cifose; pode estar inclinado moderadamente para um lado.
- 4 = Flexão marcada com extrema alteração postural.

29) Marcha

0 = Normal.

- 1 = A marcha é lenta, pode arrastar os pés e os passos podem ser curtos, mas não existe propulsão nem festinação.
- 2 = Caminha com dificuldade, mas necessita pouca ou nenhuma ajuda; pode existir certa festinação, passos curtos ou propulsão.
- 3 = Grave transtorno da marcha que exige ajuda.
- 4 = A marcha é impossível, ainda que com ajuda.

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

0 = Normal.

- 1 = Retropulsão, ainda que se recupera sem ajuda.
- 2 = Ausência de reflexo postural; poderia ter caído se o avaliador não impedisse.
- 3 = Muito instável; tendência a perder o equilíbrio espontaneamente.
- 4 = Incapaz de manter-se de pé sem ajuda.

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

0 = Ausente.

- 1 = Lentidão mínima, dando ao movimento um caráter decidido; poderia ser normal em algumas pessoas. Amplitude possivelmente reduzida.
- 2 = Grau leve de lentidão e escassez de movimentos, evidentemente anormal. Pode haver diminuição da amplitude.
- 3 = Lentidão moderada, pobreza de movimentos ou amplitude reduzida dos mesmos.
- 4 = Lentidão marcada e pobreza de movimentos com amplitude reduzida dos mesmos.

ANEXO 4 – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

Nome: _____

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

0. Não me sinto triste.
1. Eu me sinto triste.
2. Estou sempre triste e não consigo sair disto.
3. Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar

0. Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1. Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2. Acho que nada tenho a esperar.
3. Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

0. Não me sinto um fracasso.
1. Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
2. Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3. Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

0. Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1. Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2. Não encontro um prazer real em mais nada.
3. Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

0. Não me sinto especialmente culpado.
1. Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
2. Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3. Eu me sinto sempre culpado.

0. Não acho que esteja sendo punido.
1. Acho que posso ser punido.
2. Creio que serei punido.
3. Acho que estou sendo punido.

0. Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1. Estou decepcionado comigo mesmo.
2. Estou enjoado de mim.
3. Eu me odeio.

0. Não me sinto, de qualquer modo, pior que os outros.
1. Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
2. Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3. Eu me odeio.

0. Não tenho qualquer idéia de me matar.
1. Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
2. Gostaria de me matar.
3. Eu me mataria se tivesse oportunidade.

0. Não choro mais do que o habitual.
1. Choro mais agora do que costumava.
2. Agora, choro o tempo todo.
3. Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.

- 0. Não sou mais irritado agora do que já fui.
 - 1. Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
 - 2. Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
 - 3. Não me irrita mais com as coisas que costumavam me irritar.
- 0. Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
 - 1. Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
 - 2. Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
 - 3. Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.
- 0. Tomo decisões tão bem quanto antes.
 - 1. Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
 - 2. Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes.
 - 3. Não consigo mais tomar decisões.
- 0. Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.
 - 1. Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.
 - 2. Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
 - 3. Acredito que pareço feio.
- 0. Posso trabalhar tão bem quanto antes.
 - 1. Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.
 - 2. Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
 - 3. Não consigo mais fazer trabalho algum.
- 0. Consigo dormir tão bem como o habitual.
 - 1. Não durmo tão bem quanto costumava.
 - 2. Acordo uma a duas horas mais cedo que habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir.
 - 3. Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
- 0. Não fico mais cansado do que o habitual.
 - 1. Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
 - 2. Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
 - 3. Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 0. Meu apetite não está pior do que o habitual.
 - 1. Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
 - 2. Meu apetite está muito pior agora.
 - 3. Não tenho mais nenhum apetite.
- 0. Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
 - 1. Perdi mais de dois quilos e meio.
 - 2. Perdi mais de cinco quilos.
 - 3. Perdi mais de sete quilos.
- Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim () Não ()
- 0. Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.
 - 1. Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou prisão de ventre.
 - 2. Estou muito preocupado com problemas físico e é difícil pensar em outra coisa.
 - 3. Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.
- 0. Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
 - 1. Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.
 - 2. Estou muito menos interessado em sexo atualmente.
 - 3. Perdi completamente o interesse por sexo.

Escore:

ANEXO 5 – Escala de Fadiga para Doença de Parkinson (PFS-16)

Paciente : _____ Data : _____

Está impressa abaixo uma série de afirmações sobre fadiga e o impacto que ela pode ter. Quão bem essas afirmações descrevem suas sensações e experiências nas últimas duas semanas? Leia cada item e decida o quanto que você concorda ou discorda delas. Marque a alternativa apropriada.
Marque apenas uma alternativa para cada item e tente não deixar de marcar nenhuma.

		<i>Discordo muito</i>	<i>Discordo</i>	<i>Não concordo , nem discordo</i>	<i>Concordo</i>	<i>Concordo muito</i>
1	Eu tenho que descansar durante o dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Minha vida é limitada pela fadiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Eu fico cansado mais rapidamente que outras pessoas que eu conheço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	A fadiga é um dos meus 3 piores sintomas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Eu me sinto completamente exausto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	A fadiga me deixa relutante a me socializar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Demoro mais a terminar as coisas por causa da fadiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Eu tenho a sensação de peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Se eu não estivesse tão cansado eu poderia fazer mais coisas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Tudo que faço é um esforço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Eu me sinto cansado a maior parte do tempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Eu me sinto totalmente esgotado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		<i>Discordo muito</i>	<i>Discordo</i>	<i>Não concordo , nem discordo</i>	<i>Concordo</i>	<i>Concordo muito</i>
1 3	A fadiga me traz dificuldade para lidar com as atividades diárias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 4	Eu me sinto cansado até quando eu não fiz nada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 5	Por causa da fadiga eu faço menos no meu dia do que eu gostaria de ter feito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 6	Eu fico tão cansado que eu quero me deitar onde quer que eu esteja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Escore:

ANEXO 6 – QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ)

Nome: _____ Data: ___ / ___ / _____

Idade : ____ Sexo: F () M () Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não.

Quantas horas você trabalha por dia: ____ Quantos anos completos você estudou: ____

De forma geral sua saúde está: () Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **última semana**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

() Sim () Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **última semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, como parte do seu trabalho? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1d.**

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando como parte do seu trabalho ?

_____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por pelo menos 10 minutos contínuos, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - Vá para a questão 1f

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas como parte do seu trabalho?

_____ horas _____ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por pelo menos 10 minutos contínuos, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - Vá para a questão 2a.

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. O quanto você andou na ultima semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - Vá para questão 2c

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na ultima semana.

2c. Em quantos dias da ultima semana você andou de bicicleta por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para a questão 2e.

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias da ultima semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a Seção 3.**

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

3a. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3c.**

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3e.**

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

3e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades físicas **vigorosas** **no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a seção 4.**

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**? _____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas

que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias da ultima semana você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos** no seu tempo livre?

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4c**

4b. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis :

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4e.**

4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

4e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para seção 5.**

4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana?**

_____ horas _____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana?**

_____ horas _____ minutos

ANEXO 7 – ESCALA DE ATIVIDADE PARA PARKINSON (PAS)

I. Transferências da cadeira

1. Levantar (*de uma cadeira com braços; primeira tentativa sem utilizar os braços; então segunda tentativa utilizando os braços da cadeira*).

Normal, sem dificuldades aparentes.	4
Sem utilizar os braços da cadeira, leve dificuldade (dorsi flexão dos dedos para manter o equilíbrio)	3
Sem utilizar os braços da cadeira, impossível ou várias tentativas necessárias. Normal com os braços	2
Utilizando os braços da cadeira, dificuldade (várias tentativas, hesitação)	1
Dependente de assistência física	0

2. Sentar (*Primeira tentativa sem utilizar as mãos, segunda tentativa utilizando as mãos quando necessário*)

Normal, sem dificuldades aparentes	4
Sem utilizar os braços da cadeira, leve dificuldade (não controla o final da descida)	3
Sem utilizar os braços da cadeira, senta abruptamente ou termina em uma posição desconfortável; normal utilizando os braços	2
Utilizando os braços da cadeira, senta abruptamente ou termina em uma posição desconfortável	1
Dependente de assistência física	0

II. Acinesia da marcha

3. Início da marcha (*testado ao levantar-se da cadeira*)

Normal, sem dificuldades aparentes	4
Hesitação ou breve festinação	3
Parada indesejada do movimento com ou sem festinação durando 5s ou menos	2
Parada indesejada do movimento com ou sem festinação durando mais do que 5s	1
Dependente de assistência física para começar a andar	0

4. Girar 360° (*testado em situações que provocam dificuldades na vida diária*)

Normal, sem dificuldades aparentes	4
Hesitação ou breve festinação	3
Parada indesejada do movimento com ou sem festinação durando 5s ou menos	2
Parada indesejada do movimento com ou sem festinação durando mais do que 5s	1
Dependente de assistência física para começar a andar	0

III. Mobilidade no leito

5. Deitar (*É solicitado ao paciente que deite em decúbito dorsal*)

Normal, sem dificuldades aparentes	4
1 dificuldade, ao levantar as pernas, ao mover o tronco, ou alcançar a posição final adequada	3
2 dificuldades, ao levantar as pernas, ao mover o tronco, ou alcançar a posição final adequada	2
3 dificuldades, ao levantar as pernas, ao mover o tronco, e ao alcançar a posição final adequada	1
Dependente de assistência física	0

6. Rolar (*É solicitado ao paciente que role para decúbito lateral*)

Normal, sem dificuldades aparentes	4
1 dificuldade, ao rolar, ao girar o tronco ou alcançar a posição final adequada	3
2 dificuldades, ao rolar, ao girar o tronco ou alcançar a posição final adequada	2
3 dificuldades, ao rolar, ao girar o tronco e ao alcançar a posição final adequada	1
Dependente de assistência física	0

7. Levantar (*É solicitado ao paciente que levante e sente à beira do leito*)

Normal, sem dificuldades aparentes	4
1 dificuldade, ao mover as pernas ou tronco ou alcançar a posição final adequada	3
2 dificuldades, ao mover as pernas ou tronco ou alcançar a posição final adequada	2
3 dificuldades, ao mover as pernas ou tronco e ao alcançar a posição final adequada	1
Dependente de assistência física	0

IV. Mobilidade no leito com cobertas

8. Deitar com cobertas (*É solicitado ao paciente que deite em decúbito dorsal sob as cobertas*)

Normal, sem dificuldades aparentes	4
1 dificuldade, ao mover o corpo, ao ajustar as cobertas, ou alcançar a posição final adequada	3
2 dificuldades, ao mover o corpo, ao ajustar as cobertas, ou alcançar a posição final adequada	2
3 dificuldades, ao mover o corpo, ao ajustar as cobertas e ao alcançar a posição final adequada	1
Dependente assistência física	0

9. Rolar para o lado com cobertas (*É solicitado ao paciente que role para decúbito lateral sob as cobertas*)

Normal, sem dificuldades aparentes	
1 dificuldade, ao rolar o corpo, ao ajustar as cobertas ou alcançar posição final adequada	4
2 dificuldades, ao rolar o corpo, ao ajustar as cobertas ou alcançar posição final adequada	3
3 dificuldades, ao rolar o corpo, ao ajustar as cobertas e ao alcançar posição final adequada	2
Dependente de assistência física	1
	0

10. Levantar com as cobertas (*É solicitado ao paciente que levante e sente à beira do leito*)

Normal, sem dificuldades aparentes	4
1 dificuldade, ao mover o corpo, ao ajustar as cobertas ou alcançar posição final adequada	3
2 dificuldades, ao mover o corpo, ao ajustar as cobertas ou alcançar posição final adequada	2
3 dificuldades, ao mover o corpo, ao ajustar as cobertas e ao alcançar posição final adequada	1
Dependente de assistência física	0