

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

DAVI VILELA DE CARVALHO

Associação entre a concentração sérica de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e manifestações motoras e não motoras em indivíduos com doença de Parkinson

**Belo Horizonte
2017**

DAVI VILELA DE CARVALHO

Associação entre a concentração sérica de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e manifestações motoras e não motoras em indivíduos com doença de Parkinson

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.
Área de concentração: Neurociências Clínicas
Orientadora: Profa. Dra. Paula Luciana Scalzo

**Belo Horizonte
2017**

043

Carvalho, Davi Vilela de.

Associação entre a concentração sérica de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e manifestações motoras e não motoras em indivíduos com doença de Parkinson [manuscrito] / Davi Vilela de Carvalho. – 2017.

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

Orientadora: Profa. Dra. Paula Luciana Scalzo.

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

1. Neurociências - Teses. 2. Parkinson, Doença de - Teses. 3. Cognição - Teses. 4. Depressão mental - Teses. 5. Fator neurotrófico derivado do cérebro. I. Scalzo, Grace Paula Luciana. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.7

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me dado o dom da vida em Jesus Cristo e me agraciado com a possibilidade de fazer esta pesquisa.

A minha amada esposa, Ketyllen, e aos meus pais, Elildo e Noemi, os quais me ensinaram os valores e princípios que direcionam minha vida.

A minha querida orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Paula Luciana Scalzo, pelo ensino nos passos da pesquisa científica, pelo apoio, pela amizade e pela oportunidade que me deu de trabalharmos juntos na pesquisa.

A Prof^ª. Dr^ª. Patrícia Massara Martinelli pela disponibilidade, contribuições e assistência neste trabalho.

Aos colegas de trabalho que auxiliaram na pesquisa.

Aos pacientes e voluntários que se disponibilizaram a contribuir com este estudo.

Aos professores das disciplinas do programa de Pós-graduação em Neurociências e de outros departamentos, que propiciaram meu crescimento no conhecimento científico.

Aos profissionais do Ambulatório de Neurologia do Centro Metropolitano de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Os estágios da Doença de Parkinson (DP).....	16
Figura 2 - Progressão da patologia intraneuronal associada à DP.....	19
Figura 3 - Disfunção multi-sistêmica e de multi-neurotransmissores na DP.....	20
Figura 4 - Interações receptor-Neurotrofina.....	23
Figura 5 - Sinalização da Neurotrofina.	25
Figura 6 – Modelo de sinalização da dopamina.	26
Figura 7 - Fluxograma da captação dos pacientes para o grupo DP e indivíduos para o grupo controle.....	43
Figura 8 - Concentração sérica de BDNF (pg/ml) no grupo DP e controle.	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr.....	35
Tabela 2 - Escala de Atividades de Vida Diária de Schawb e England.	36
Tabela 3 - Dados clínicos dos participantes do grupo com doença de Parkinson.....	44
Tabela 4 - Dados demográficos e clínicos dos participantes do estudo.....	45
Tabela 5 - Associação entre a concentração sérica de BDNF (pg/ml) e medidas de capacidade funcional para grupo DP e controle.....	46
Tabela 6 - Associação entre a concentração sérica de BDNF (pg/ml) e variáveis clínicas da doença de Parkinson.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACC β** - Acetil coA carboxilase β
- AMPc** - Adenosina monofosfato cíclica
- AMPK** - Adenosina monofosfato quinase
- μ l** – Microlitros
- BcL-2** – Célula B de linfoma-2
- BDI** – Inventário de Depressão de Beck
- BDNF** – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
- BSA** – Albumina de Soro Bovino
- CAAE** – Comitê de Ética em Pesquisa
- CaC2** – Carbetto de cálcio
- CEM-BH** – Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte
- DA** – Dopamina
- DARPP-32** - Fosfoproteína regulada por dopamina e adenosina monofosfato cíclica
- DP** – Doença de Parkinson
- ELISA** – Ensaio Imunoenzimático
- Gab1** – Ligante 1 associado à Grb2
- GPI** – Globo Pálido lateral
- GPm** – Globo Pálido medial
- HY** – Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn
- HP** – Hipotensão postural
- IGF-1** – Fator de Crescimento semelhante à Insulina tipo 1
- IL-1 β** – Interleucina 1 beta
- IP3** - Inositol trifosfato
- kDa** – kiloDalton
- MAPK** – Proteína quinases ativadas por mitógenos
- MEEM** – Mini-Exame do Estado Mental
- mg** – Miligramas
- mL** – Mililitro
- NGF** – Fator de Crescimento do Nervo
- nm** – Nanômetros
- NT** – Neurotrofina

NF-kB – Fator nuclear kappa B
NLRP3 – Receptor tipo domínio de oligomerização da ligação de nucleotídeo
p75^{NTR} – Receptor Pan-neurotrofina
PBS – Tampão Salina Fosfato
PFS-16 – Escala de Fadiga da Doença de Parkinson
pg – Picogramas
PI3K – Fosfatidilinositol-3-quinase
PLc- γ - Fosfolipase C gama
pCaMKII-alfa - Proteína quinase II dependente de cálcio e calmodulina
Ras – Vírus do sarcoma de rato
Rho - Proteína da superfamília das proteínas G
SE – Escala de Atividade de Vida Diária de Schawb e England
SNC – Sistema Nervoso Central
SNM/NMS – Sintomas não motores
SNP – Sistema Nervoso Periférico
SNr – Substância Negra reticular
SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*
T10m – Teste de Caminhada de 10 metros
TC6m – Teste de Caminhada de 6 minutos
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLR2 – Receptores do tipo Toll 2
TNF – Fator de Necrose Tumoral
Trk – Receptor Tirosina quinase
TUG – Teste de Tempo de Reação
UPDRS – Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	IV
LISTA DE TABELAS.....	V
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VI
RESUMO	X
ABSTRACT	XI
1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Incidência e Prevalência da DP.....	12
1.2 Diagnóstico da DP.....	13
1.3 Quadro Clínico: Alterações não motoras e Alterações motoras	13
1.4 Fisiopatologia.....	16
1.5 Etiologia.....	21
1.6 Neurotrofinas	22
1.7 BDNF e exercício.....	27
2 JUSTIFICATIVA.....	30
3 OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo Geral.....	31
3.2 Objetivos Específicos	31
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
4.1 Delineamento do Estudo e Sujeitos.....	32
4.2 Avaliação	32
4.2.1 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)	33
4.2.2 Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS).....	33
4.2.3 Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr (HY)	34
4.2.4 Escala de Atividade de Vida Diária de Schawb e England (SE)	35
4.2.5 Inventário de Depressão de Beck (BDI).....	36

4.2.6 Escala de Fadiga da Doença de Parkinson (PFS-16).....	37
4.2.7 Medidas de Capacidade Funcional.....	37
4.2.7.1 <i>Teste de caminhada de seis minutos (TC6m)</i>	37
4.2.7.2 <i>Timed Up and Go (TUG)</i>	38
4.2.7.3 <i>Teste de Caminhada de 10 metros (T10m)</i>	40
4.3 Coleta de Material Biológico e Mensuração da Concentração Sérica de BDNF	41
4.4 Análise Estatística	42
6 RESULTADOS	43
7 DISCUSSÃO	48
8 CONCLUSÃO.....	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	71
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO CLÍNICO.....	73
ANEXO 1 – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA	74
ANEXO 2 – MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL	75
ANEXO 3 - ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON	76
ANEXO 4 - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK.....	80
ANEXO 5 - ESCALA DE FADIGA DA DOENÇA DE PARKINSON.....	81

RESUMO

As alterações motoras da doença de Parkinson (DP) resultam, principalmente, da degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra compacta do mesencéfalo, o que determina a disfunção dos núcleos da base e afeta a programação motora. Além disso, outros sistemas de neurotransmissores são afetados, como serotoninérgico e noradrenérgico, o que explica o surgimento das alterações não motoras. É bem descrito na literatura a importância biológica do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), inclusive na manutenção de estruturas neuroanatômicas envolvidas com o comportamento motor, bem como a relação com outros sistemas de neurotransmissores. O presente estudo teve dois objetivos: 1. Avaliar se existe diferença nas concentrações séricas de BDNF e medidas clínicas e de capacidade funcional entre indivíduos hígidos e com DP; 2. Avaliar se existe associação entre essas concentrações, medidas clínicas e de capacidade funcional em indivíduos hígidos e com DP. Avaliações da função cognitiva, depressão, fadiga e capacidade funcional (distância percorrida, velocidade de marcha e tempo de reação) foram realizadas em ambos os grupos. Além disso, indivíduos do grupo DP foram avaliados quanto à gravidade dos sinais e sintomas da doença, presença e gravidade da fadiga. Foi realizada a coleta de material biológico para mensuração da concentração periférica de BDNF, por meio do método ELISA. Quarenta e sete pacientes, com idade média de 67,4 anos, enquadrados no estágio leve a moderado na doença, participaram do estudo. Foram avaliados 39 indivíduos do grupo controle, com idade média de 65,5 anos. Os pacientes apresentaram menores escores na avaliação da função cognitiva ($p < 0,001$) e testes de capacidade funcional ($p < 0,001$) e maior escore na avaliação de depressão ($p = 0,001$). As concentrações de BDNF foram menores no grupo DP ($p = 0,007$). Foram encontradas associações estatisticamente significativas entre essas concentrações e os resultados obtidos a partir dos testes de capacidade funcional apenas no grupo controle. Para o grupo DP, menores concentrações de BDNF foram associadas a maiores escores de depressão e gravidade dos sintomas na seção I da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson. Sugere-se que com o déficit dopaminérgico e disfunção circuito motor, a concentração de BDNF não influencia o desempenho funcional nos pacientes com DP. Cabe ressaltar que com a inatividade, as alterações periféricas do sistema músculo-esquelético são importantes fatores que causam a limitação funcional, além da progressão da própria doença. Ao contrário, as alterações não motoras da doença (depressão e alterações comportamentais, como motivação) estão associadas com a concentração de BDNF, o que corrobora outros achados da literatura. Nossos resultados reafirmam a importância em conhecer acerca das alterações do BDNF em indivíduos com DP, devendo ser considerado como potencial para a abordagem terapêutica nesses pacientes.

Palavras-chaves: doença de Parkinson, fator neurotrófico derivado do cérebro, capacidade funcional, função cognitiva, depressão, fadiga.

ABSTRACT

Motor signs of Parkinson's disease (PD) result mainly from the degeneration of the dopaminergic neurons of the substantia nigra of the midbrain, which determines the dysfunction of the basal ganglia and affects the motor programming. In addition, other neurotransmitter systems are affected, such as serotonergic and noradrenergic, which explains the onset of non-motor symptoms. The biological importance of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is well described in the literature, including the maintenance of neuroanatomic structures involved in motor behavior, as well as the relationship with other neurotransmitter systems. The present study had two objectives: 1. To evaluate if there is a difference in serum concentrations of BDNF and clinical measures and functional capacity between healthy individuals and PD; 2. Evaluate if there is an association between these concentrations, clinical measures and functional capacity in healthy individuals with PD. Evaluations of cognitive function, depression, fatigue and functional capacity (exercise capacity, walking speed and reaction time) were performed in both groups. In addition, individuals of the DP group were evaluated for severity of signs and symptoms of the disease, presence and severity of fatigue. The biological material was collected to measure the peripheral concentration of BDNF, using the ELISA method. Forty-seven patients, mean age of 67.4 years, enrolled in the mild to moderate stage in the disease, participated in the study. We evaluated 39 individuals from the control group, with a mean age of 65.5 years. Patients presented lower scores in the evaluation of cognitive function ($p < 0.001$) and functional capacity tests ($p < 0.001$) and higher scores in the evaluation of depression ($p = 0.001$). BDNF concentrations were lower in the DP group ($p = 0.007$). Statistically significant associations were found between these concentrations and the results obtained from functional capacity tests only in the control group. For the PD group, lower concentrations of BDNF were associated with higher depression scores and severity of symptoms in section I of the Unified Parkinson's Disease Scale. It is suggested that with the dopaminergic deficit and motor circuit dysfunction, the concentration of BDNF does not influence the functional performance in patients with PD. It should be noted that with inactivity, peripheral alterations of the musculoskeletal system are important factors that cause functional limitation, in addition to the progression of the disease itself. In contrast, non-motor changes of the disease (depression and behavioral changes, such as motivation) are associated with the concentration of BDNF, which corroborates other findings in the literature. Our results reaffirm the importance of knowing about BDNF alterations in individuals with PD and should be considered as potential for the therapeutic approach in these patients.

Keywords: Parkinson's disease, neurotrophic factor derived from the brain, functional capacity, cognitive function, depression, fatigue.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP), também considerada como parkinsonismo primário, é uma desordem neurodegenerativa progressiva. Foi descrita inicialmente por um médico inglês, James Parkinson, em 1817, denominando-a como paralisia agitante em seu trabalho “Um ensaio sobre a paralisia agitante”. Posteriormente, em 1872, Jean-Marie Charcot nomeou essa desordem neurodegenerativa como DP, rejeitando a expressão paralisia agitante, porque muitos pacientes não apresentavam significativa fraqueza e nem sempre apresentavam tremor (BUDRYS, 2005; GOETZ, 2011; TITOVA *et al.*, 2017; CHAUDHURI & FUNG, 2016).

1.1 Incidência e Prevalência da DP

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum. Suas taxas de incidência e prevalência são apontadas em diversos estudos (ASCHERIO & SCHWARSCHILD, 2016; LEE & GILBERT, 2016). De acordo com o estudo de ASCHERIO & SCHWARSCHILD (2016), a média de incidência anual, em países ricos, é de 14 indivíduos para cada 100.000 pessoas na população total e 160 para 100.000 pessoas em indivíduos com 65 anos ou mais. A incidência da doença é baixa em idades inferiores a 50 anos, aumentando significativamente com o envelhecimento (ASCHERIO & SCHWARSCHILD, 2016). Os dados de incidência por etnia ou raça são inconsistentes, podendo a razão homem:mulher variar de 1,3 a 2, exceto na Ásia, onde a razão é 0,95 (ASCHERIO & SCHWARSCHILD, 2016).

Em relação à idade, outros estudos revelam uma prevalência mundial de 41/100.000 pessoas com idade entre 40 e 49 anos; 107/100.000 pessoas com idade entre 50 e 59 anos; 173/100.000 pessoas com idade entre 55 e 64 anos; 428/100.000 pessoas com idade entre 60 e 69 anos; 425/100.000 pessoas com idade entre 65 e 74 anos; 1.087/100.000 pessoas com idade entre 70 e 79 anos; 1.903/100.000 pessoas com idade acima de 80 anos. Em relação ao efeito do sexo na prevalência, homens com idade entre 50 e 59 anos têm prevalência de 134/100.000 indivíduos comparado à mulheres que têm prevalência de 41/100.000 indivíduos. Em outros grupos etários existe maior preponderância de DP em homens quando comparado à mulheres, mas sem diferença estatisticamente significativa (PRINGSHEIM *et al.*, 2014).

No Brasil, a notificação da doença não é compulsória, o que afeta a obtenção de dados oficiais sobre o número real de pacientes. Um estudo realizado no estado de Minas Gerais encontrou uma prevalência de 3,3% em indivíduos acima de 65 anos (BARBOSA *et al.*, 2006).

Outro estudo estimou que o número de casos de DP no país pode ter alcançado 630.000 casos (BOVOLENTA & FELICIO, 2017).

As taxas de prevalência e incidência podem ser influenciadas por diferentes fatores. Mudança em critérios diagnósticos pode reduzir em 36% os casos identificados e o nível de treinamento do avaliador que realiza a triagem também impacta nas taxas (PRINGSHEIM *et al.*, 2014).

1.2 Diagnóstico da DP

Um elemento chave no diagnóstico da DP é a presença de uma síndrome motora definida (bradicinesia em combinação com rigidez ou com tremor de repouso, ou ambos) que pode ocorrer associada aos sintomas não motores, os quais podem ter grande importância no quadro clínico. É importante destacar que o processo fisiopatológico da DP pode se iniciar em estruturas não dopaminérgicas do encéfalo ou do sistema nervoso periférico (SNP), resultando no surgimento dos sintomas não motores (POSTUMA *et al.*, 2015).

A precisão do diagnóstico pode sofrer influência de alguns fatores como, a idade, duração e evolução da doença, assim como a *expertise* do médico. A confirmação do diagnóstico é possível apenas após exame *pos-mortem*, sendo que 75% a 95% dos pacientes, diagnosticados com DP por profissionais experientes, tem seu diagnóstico confirmado em autópsia. O erro diagnóstico pode resultar de falhas no diagnóstico diferencial de outras doenças causadoras de neurodegeneração ou parkinsonismo secundário, como atrofia de múltiplos sistemas e paralisia supranuclear progressiva; ou devido à ausência de uma doença parkinsoniana progressiva, como acontece no tremor essencial (POSTUMA *et al.*, 2015).

1.3 Quadro Clínico: Alterações não motoras e Alterações motoras

O quadro clínico da DP é caracterizado por alterações não motoras e motoras. Dentre as alterações não motoras, podem ser descritas:

- Distúrbios de sono: insônia, sonolência excessiva diurna, síndrome das pernas inquietas, que atingem até 90% dos pacientes (LEE & GILBERT, 2016);
- Distúrbios de humor: ansiedade presente em 20% a 40% dos pacientes; apatia, 40% e depressão, que atinge 17% a 22% dos pacientes (LEE & GILBERT, 2016);

- Dor que acomete até 76% dos pacientes, sendo que a principal é de origem musculoesquelética (LEE & GILBERT, 2016);
- Alterações cognitivas: comprometimento cognitivo leve que afeta de 18,9% a 38,2% dos pacientes nos estágios iniciais da DP e demência que atinge 75% dos indivíduos com mais de 10 anos de diagnóstico (LEE & GILBERT, 2016);
- Distúrbios autonômicos: disfunção geniturinária (em 25 a 50% dos pacientes há hiperativação do detrusor), disfunção gastrointestinal (50% a 70% dos pacientes apresentam constipação intestinal), disfunção cardíaca que pode atingir até 60% dos pacientes e disfunção sexual (LEE & GILBERT, 2016);
- Fadiga que acomete cerca de 33% a 58% dos pacientes (PEREIRA *et al.*, 2016).

As alterações não motoras causam um impacto negativo na capacidade funcional, piorando a percepção da qualidade de vida dos pacientes com DP. Por não responderem ao tratamento com L-dopa, representam um importante desafio no tratamento da doença (BEITZ, 2014).

Os sinais motores cardinais da DP são: bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural (CALNE, 2005; DAVIE, 2008; BEITZ, 2014). Além desses sinais, podem ser citadas as alterações de postura, como postura fixa encurvada e distônica (resultante de contração muscular mantida provocando torção), alterações de marcha com presença de festinação e *freezing* (CHAUDHURI & FUNG, 2016).

A marcha na DP apresenta diminuição do comprimento do passo, aumento do tempo gasto na fase de duplo apoio, redução na velocidade e alteração no padrão (joelhos flexionados e inclinação anterior do tronco). Ainda, é comum a presença de *freezing* durante a mudança de direção (FALVO & EARHART, 2009). O comprometimento do automatismo motor em pacientes com DP resulta em aumento da demanda atencional. Dessa forma, o recurso cortical que deveria ser utilizado para ajustes compensatórios durante a marcha fica comprometido, interferindo no controle da marcha em situações de maior demanda. Isso leva a um maior risco de desequilíbrio e quedas, especialmente em tarefas duais, quando uma tarefa secundária é realizada simultaneamente à marcha (GILAT *et al.*, 2017).

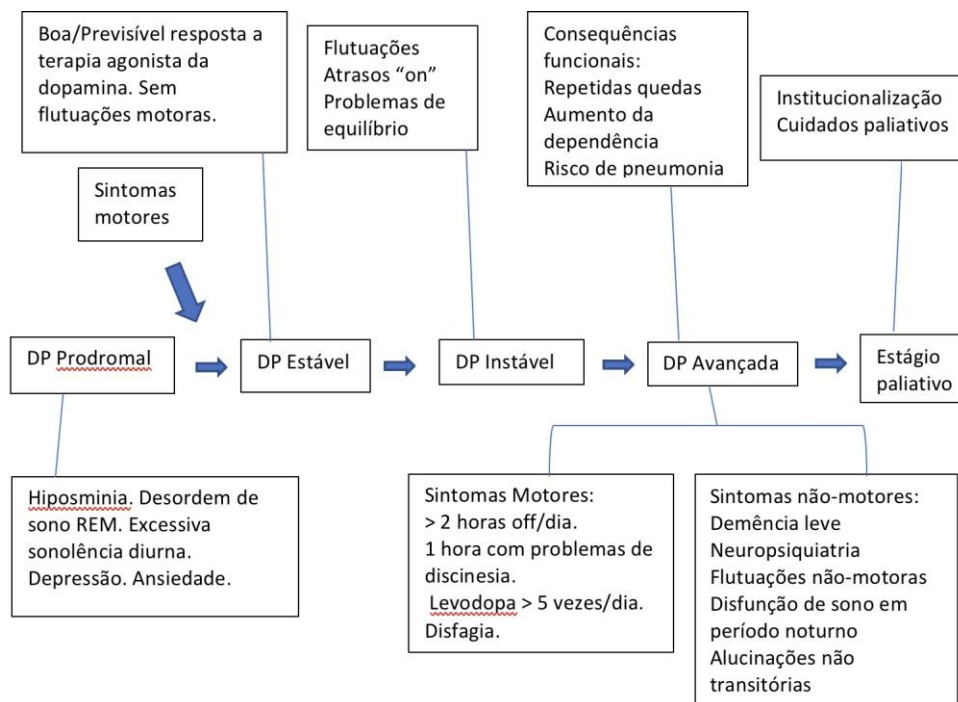
Em relação as alterações de equilíbrio na DP, a instabilidade postural pode resultar de fatores como prejuízo nas reações posturais automáticas, nos ajustes posturais antecipatórios, aumento da rigidez articular, aumento de co-contração, déficit na iniciação da marcha e transferências de posturas, e nas mudanças de direção (LEE *et al.*, 2016). Os ajustes posturais

antecipatórios estão associados à ativação dos músculos posturais antes que a perturbação ocorra e são desencadeados com a finalidade de minimizar os efeitos de uma perturbação prevista. Por outro lado, os ajustes posturais compensatórios lidam com a perturbação propriamente dita, restaurando o equilíbrio postural por meio da ativação muscular após o distúrbio, seja ele previsto ou não (SCARIOT *et al.*, 2012).

Uma preocupação decorrente da instabilidade postural na DP são as quedas e o medo de cair, fatores que tornam o indivíduo menos ativo e com menor participação na comunidade (LEAVY *et al.*, 2017). Desta forma, estudos têm buscado identificar os fatores preditivos de quedas, como, medo de cair, história recente de queda, *freezing*, dor, déficit cognitivo, redução na velocidade da marcha. Dentre esses fatores, a literatura científica indica que a história de quedas é o fator preditivo mais forte para quedas (LINDHOLM *et al.*, 2016).

Os distúrbios de marcha e de equilíbrio são fundamentais para determinar a evolução do quadro clínico da DP, e são fatores que dificultam a realização de atividades funcionais (SCALZO *et al.*, 2010a). É importante ressaltar que a presença da instabilidade postural é um marcador de transição na escala de Hoehn-Yahr do estágio II para o estágio III (FALAKI *et al.*, 2016). E gradualmente deteriora-se com a progressão da doença (LEAVY *et al.*, 2017). De acordo com a figura abaixo, observa-se que muitos dos sinais e sintomas podem iniciar-se previamente ao diagnóstico clínico (**Figura 1**).

Figura 1 - Os estágios da Doença de Parkinson (DP).



Fonte: Chaudhuri & Fung, 2016.

1.4 Fisiopatologia

A literatura científica ainda não esclareceu de forma conclusiva a fisiopatologia da DP, contudo, existem diversos estudos que apontam possíveis mecanismos e desordens que estão relacionados a DP.

Classicamente, a fisiopatologia da DP está relacionada à morte progressiva de neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra compacta do mesencéfalo e pela presença de inclusões protéicas citoplasmáticas, denominadas *Corpos de Lewy*. Essas inclusões são compostas principalmente por agregados fibrilares da proteína alfa-sinucleína (GUSTOT *et al.*, 2015). Com a morte desses neurônios, ocorre diminuição nos níveis de dopamina (DA), o que altera o funcionamento da via direta e via indireta dos núcleos da base, explicando principalmente o surgimento das alterações motoras, bradicinesia e rigidez (MACHADO & HAERTEL, 2006; KANDEL *et al.*, 2014; JAHANSHAH *et al.*, 2015).

O circuito motor dos núcleos da base origina-se nas áreas sensoriais e motoras do córtex que projetam fibras para putâmen de forma somatotópica. Ou seja, para cada região do córtex, há uma região correspondente no putâmen. Os neurônios desse núcleo projetam-se para o globo pálido lateral (GPI), globo pálido medial (GPM) e substância negra reticular (SNr), que por sua

vez se projetam para o tálamo nos núcleos ventral lateral, ventral anterior e central medial. Os núcleos do tálamo projetam-se para o córtex motor, área motora suplementar e córtex pré-motor. O núcleo central medial também projeta-se para o putâmen fazendo uma alça retroalimentar subcortical (MACHADO & HAERTEL, 2006; KANDEL *et al.*, 2014; JAHANSHAH *et al.*, 2015).

Partindo do putâmen, o circuito motor pode seguir a via direta ou indireta (isso se refere a conexão ser monossináptica – direta, ou polissináptica – indireta) (MACHADO & HAERTEL, 2006; KANDEL *et al.*, 2014).

Na conexão monossináptica direta, o núcleo estriado emite axônios para o GPM e para a SNr diretamente. Em seguida, a informação vai para os núcleos ventral anterior e lateral do tálamo, e desse, para a área motora cortical que originou o estímulo (KANDEL *et al.*, 2014).

Na conexão polissináptica indireta, o núcleo estriado emite axônios para o GPI, em seguida para o núcleo subtalâmico e, desse, para o GPM e SNr. Posteriormente, a informação segue do pálido medial para o tálamo e para o córtex motor (KANDEL *et al.*, 2014).

Acoplado ao circuito motor existe o circuito motor subsidiário, no qual o putâmen faz conexões com a substância negra compacta, que emite projeções dopaminérgicas para o estriado (fibras nigroestriatais) e regula a transmissão corticoestriatal para as vias direta e indireta. Essas conexões exercem ação moduladora sobre o circuito motor. Na via direta, a ação desse circuito é excitatória, enquanto na via indireta é inibitória, porque no putâmen existem dois tipos de receptores dopaminérgicos: D1 é excitatório e D2 é inibitório (MACHADO & HAERTEL, 2006; KANDEL *et al.*, 2014).

Na via direta, a DA excita os neurônios do núcleo putâmen através dos receptores D1. Esse, mais ativado resulta em aumento da inibição sobre o núcleo GPM que ao ficar inibido reduz sua inibição sobre os núcleos talâmicos e isso facilita o movimento. Na via indireta, a DA inibe os neurônios do núcleo putâmen através dos receptores D2. Então, esse mais inibido resulta em redução da inibição sobre o GPI que por sua vez fica mais ativo. A maior ativação do pálido lateral resulta em inibição sobre o pálido medial e sobre o núcleo subtalâmico. O GPM inibido, deixa de inibir os núcleos talâmicos, que facilita o movimento. O núcleo subtalâmico inibido, deixa de excitar o GPM resultando também em facilitação do movimento.

Observa-se, então, que a ação da DA, apesar de ser oposta nas vias direta e indireta, tem como resultado final facilitar o movimento, em ambas as vias direta e indireta. Deste modo, o circuito motor funciona com o GPM inibindo de forma tônica os núcleos do tálamo (ventral lateral e anterior) resultando em inibição das áreas motoras do córtex. Na via direta, o putâmen

inibe o GPM, cessando a inibição do pálido medial sobre o tálamo. Isso libera o tálamo para ativar o córtex e resulta em facilitação do movimento. Na via indireta, o núcleo subtalâmico excita o GPM e este aumenta a inibição sobre o tálamo o qual fica impedido de excitar o córtex. Portanto, o córtex fica inibido e o movimento fica inibido. O pálido medial tem eferências tônicas inibitórias que são um freio permanente para movimentos indesejados. No entanto, frente à necessidade de fazer um movimento, há a interrupção desse freio tônico, permitindo a liberação do comando motor ordenado pelo córtex motor. Assim, os núcleos da base atuam na preparação de programas motores e execução automática de programas motores já aprendidos. O comportamento motor normal depende do equilíbrio entre a atividade das vias direta e indireta que trabalham em sinergia para graduar a amplitude, velocidade e suavidade do movimento (MACHADO & HAERTEL, 2006; KANDEL *et al.*, 2014; JAHANSHAHI *et al.*, 2015).

As síndromes clínicas seriam o resultado de alterações nesse equilíbrio. As lesões dos núcleos da base resultam em distúrbios hipocinéticos (ex. DP), hiperkinéticos (ex. hemibalismo, distonia), comportamentais e emocionais (MACHADO & HAERTEL, 2006; KANDEL *et al.*, 2014).

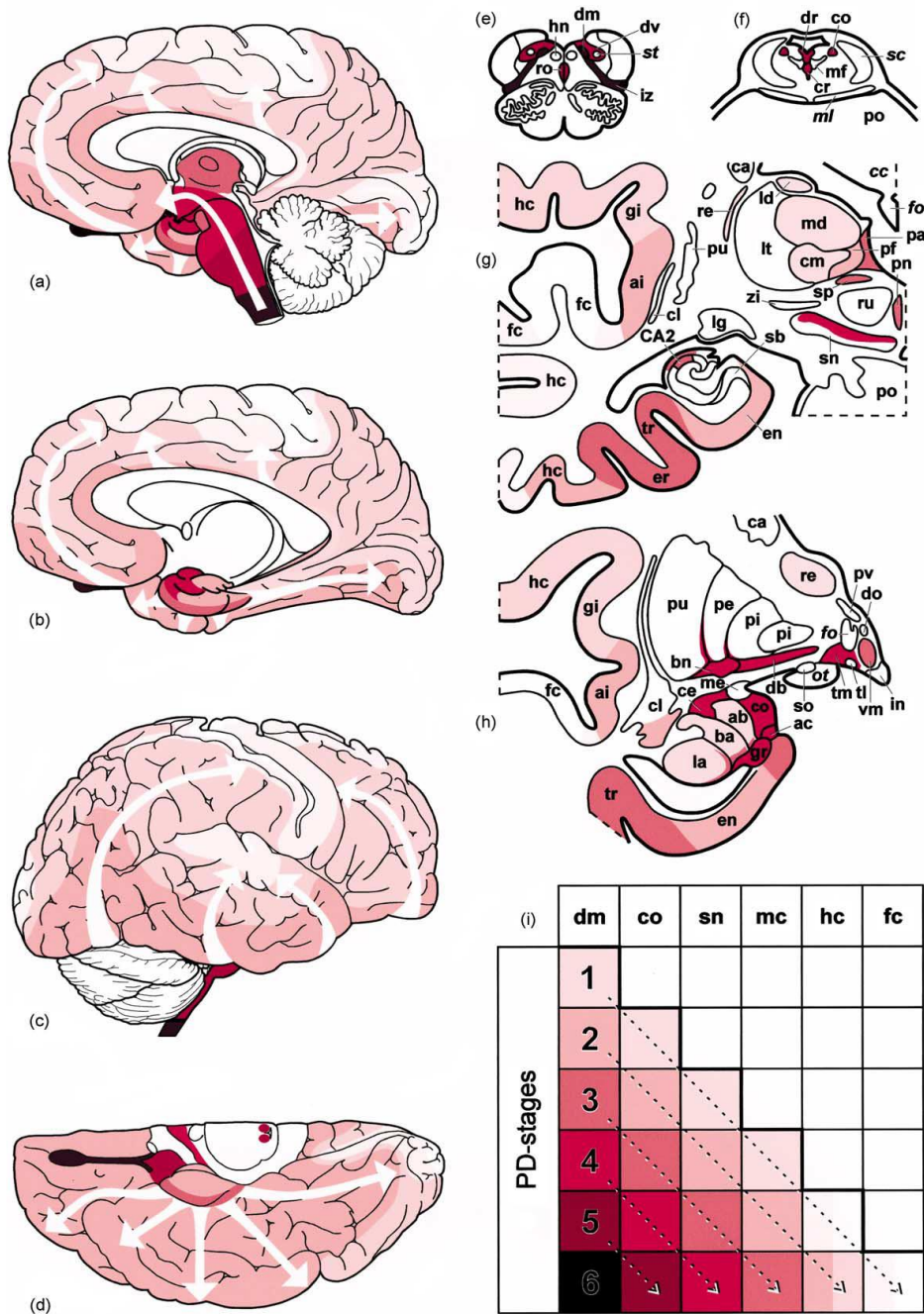
No distúrbio hipocinético ocorre dificuldade de iniciar o movimento, a redução de amplitude e velocidade de movimento (bradicinesia), rigidez muscular, tremor e postura flexionada. Isso ocorre porque a lesão da substância negra, resulta em diminuição da atividade moduladora das fibras nigroestriatais sobre as vias direta e indireta. Há a diminuição da atividade da via direta e aumento da atividade da via indireta, resultando em aumento da atividade do pálido medial, com aumento da inibição dos neurônios tálamo-corticais, causando a hipocinesia (MACHADO & HAERTEL, 2006; KANDEL *et al.*, 2014).

Nos distúrbios hiperkinéticos ocorrem movimentos involuntários como coreia, balismo e distonia. Isso acontece porque o núcleo subtalâmico reduz sua atividade excitatória sobre o GPM. Então, o pálido medial inibe menos o tálamo o qual fica liberado para excitar o córtex motor e facilitar o movimento. Isso aumenta a tendência dos neurônios corticais dispararem espontaneamente, originando movimentos involuntários (MACHADO & HAERTEL, 2006; KANDEL *et al.*, 2014).

Toda a descrição acima, baseia-se na explicação clássica da fisiopatologia da DP. Entretanto, em 2003, o estudo de Braak e colaboradores (2003), propôs um modelo de distúrbio multifocal em diferentes sistemas de neurotransmissão (**Figura 2**) (BRAAK *et al.*, 2003). Pela hipótese de Braak, ocorreria acúmulo de alfa-sinucleína em regiões inferiores do bulbo do

tronco encefálico e do bulbo olfatório anterior, com subsequente dispersão para regiões da ponte e do mesencéfalo, comprometendo *locus ceruleus* e núcleos da rafe. Apenas no terceiro estágio da doença haveria comprometimento significativo da substância negra (BRAAK *et al.*, 2003; TITOVA *et al.*, 2017).

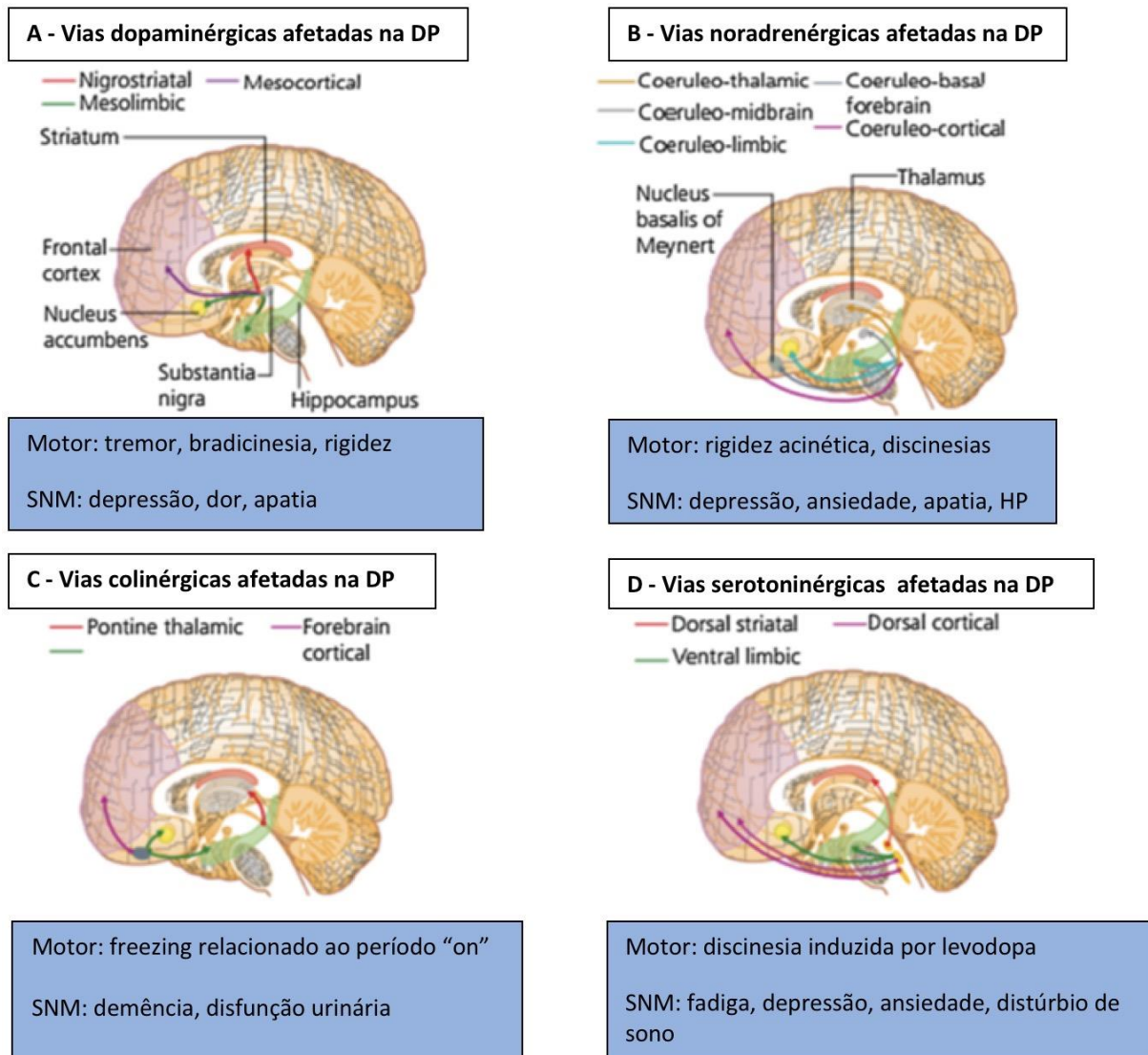
Figura 2 - Progressão da patologia intraneuronal associada à DP.



Fonte: Braak *et al.*, 2003.

Dessa forma, são múltiplos os sistemas de neurotransmissores afetados, como os sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, colinérgico e noradrenérgico. Isso explicaria a presença e variação das alterações motoras e não motoras, resultando em uma síndrome parkinsoniana (**Figura 3**) (JELLINGER, 2015; SAUERBIER *et al.*, 2016).

Figura 3 - Disfunção multi-sistêmica e de multi-neurotransmissores na DP.



Fonte: Titova *et al.*, 2017 – adaptado por Chaudhuri & Fung, 2016.

Abreviações: DP, doença de Parkinson; SNM, sintomas não motores; HP, hipotensão postural.

Destacando ainda que alguns estudos reportam que neurônios não dopaminérgicos podem degenerar mais rapidamente e em maior grau do que neurônios dopaminérgicos durante o estágio prodromico e nos estágios iniciais da DP (HIRSCH *et al.*, 1987; JELLINGER, 1987; HALLIDAY *et al.*, 1990).

1.5 Etiologia

A DP pode ser de caráter genético ou idiopático. Na primeira ocorrem mutações genéticas, como nos genes da proteína alfa-sinucleína (RIETDIJK *et al.*, 2017). Na segunda a causa é desconhecida, entretanto e são apontados diferentes mecanismos, tais como, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, hiperativação da micróglia e neuroinflamação (GUSTOT *et al.*, 2015; CIERI, BRINI & CALÌ, 2017; MICHEL, HIRSCH & HUNOT, 2016; RIETDIJK *et al.*, 2017).

Um destes mecanismos refere-se à ativação da micróglia. A micróglia corresponde a cerca de 12% do total da população de células da glia (CHO & CHOI, 2017). Apresenta dois estados ou fenótipos, um de repouso e outro ativado. No estado de repouso mantém a homeostase e modulação de redes neurais. Existe uma interação com o ambiente extracelular que permite a identificação de anormalidades e uma rápida resposta com modificações fenotípicas levando a micróglia para o estado ativado (GELOSO *et al.*, 2017). No estado ativado ocorre a liberação de citocinas inflamatórias: interleucinas (IL) (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23), fator de necrose tumoral (TNF), interferon- γ (IFN- γ), óxido nítrico e quimiocinas que irão elicitar uma resposta imune adaptativa (SUBRAMANIAM & FEDEROFF, 2017). Em condições estáveis apresenta um fenótipo ramificado e secreta fatores neurotróficos como fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (IGF-1), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator de crescimento do nervo (NGF) (BESSIS *et al.*, 2007).

Assim, a micróglia corresponde às células imunes residentes do cérebro que são ativadas para a defesa e sobrevivência neural. Essas células atuam na limpeza dos produtos celulares tóxicos, bem como promovem o reparo tecidual (GUSTOT *et al.*, 2015). A micróglia também está envolvida com a formação de espículas dendríticas e com a plasticidade sináptica, fenômeno importante para o aprendizado e memória. O aprendizado de habilidades motoras causa aumento das espículas dendríticas no córtex motor e o grau de formação de novas espículas correlaciona-se com a melhora da performance após o aprendizado. A micróglia é capaz de produzir e secretar ambas as formas de BDNF, madura e imatura. O BDNF é um

importante mediador na interação entre micróglia-neurônios, em sinapses glutamatérgicas, modulando a plasticidade neuronal (PARKHURST *et al.*, 2013). A depleção de BDNF produzido pela micróglia resulta em significativo decréscimo na formação de espículas induzidas pelo aprendizado motor (PARKHURST *et al.*, 2013).

Contudo, a ativação desregulada e crônica dessas células, conhecida como microgliose, é lesiva para o tecido nervoso. Quando hiperativadas produzem e liberam diferentes fatores citotóxicos, como espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico e citocinas inflamatórias, que exacerbam a neuropatologia (GUSTOT *et al.*, 2015). Especialmente na substância negra, em função da alta taxa de metabolismo e a toxicidade inerente ao metabolismo dopaminérgico, há uma ativação acentuada da micróglia (GUSTOT *et al.*, 2015). A microgliose pode ser desencadeada de acordo com a apresentação da proteína alfa-sinucleína (quando se apresenta de forma fibrilar), o que resulta em ativação de receptores Toll-like 2 (TLR2) ou a via do NLRP3 inflamassoma. Essa ativação leva à liberação de duas das mais potentes citocinas inflamatórias, TNF e IL-1 β , que estão envolvidas na DP (GUSTOT *et al.*, 2015).

Adicionalmente às alterações de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias, mudanças nas concentrações de fatores neurotróficos têm sido extensivamente estudadas em doenças neurodegenerativas e podem contribuir significativamente para a patogenia dessas doenças (SCALZO *et al.*, 2010b; HUANG *et al.*, 2013). Estudos têm demonstrado alterações nas concentrações de BDNF em diferentes doenças, incluindo a DP (SCALZO *et al.*, 2010a; HUANG *et al.*, 2013).

1.6 Neurotrofinas

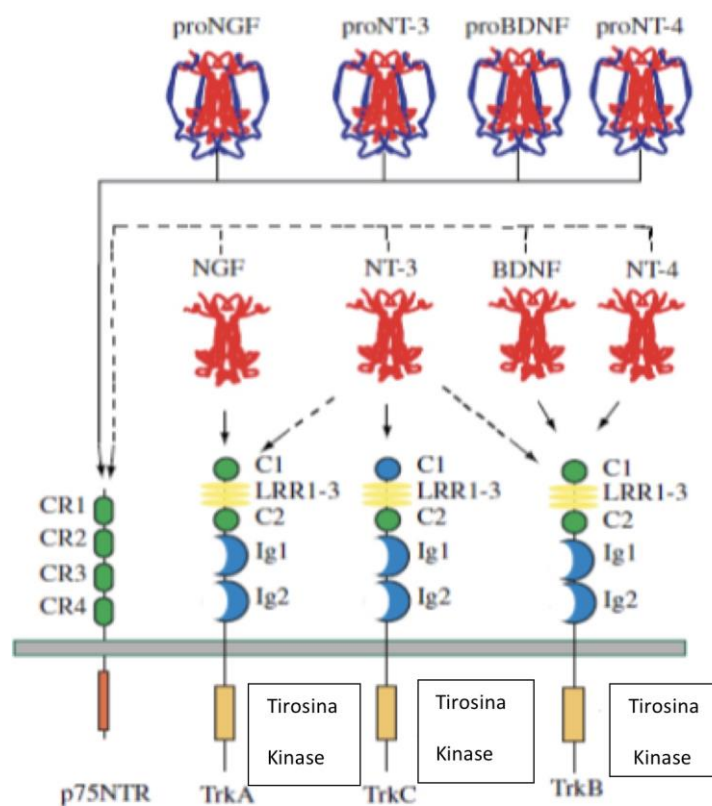
Dentre os fatores neurotróficos, pode ser citada a família de neurotrofinas (NT), que compreende o NGF, a neurotrofina 3, neurotrofina 4/5 e o BDNF (BINDER & SCHARFMAN, 2004; BAYDYUK & XU, 2014).

As NT são pequenas proteínas encontradas no sistema nervoso central (SNC) e tecidos periféricos, como músculos, tecido adiposo, células do endotélio, macrófagos, leucócitos e em grande quantidade nas plaquetas sanguíneas. Estão envolvidas no desenvolvimento normal do SNC e SNP, na diferenciação e manutenção de neurônios do hipocampo e córtex, proliferação, neurogênese, plasticidade sináptica, sobrevivência e diferenciação de neurônios dopaminérgicos (BINDER & SCHARFMAN, 2004; BAYDYUK & XU, 2014; CARDENAS-MORALES *et al.*, 2014).

Todas as NT são geradas como pré-pro-neurotrofinas precursoras (240 a 260 aminoácidos) que são processadas antes de serem secretadas como proteínas maduras no espaço extracelular (118 a 129 aminoácidos) (LESSMANN *et al.*, 2003). O BDNF é inicialmente sintetizado como um precursor (pró-BDNF – com 32 kDa), o qual é subsequentemente clivado para gerar a molécula madura do BDNF, com 14 kDa. Uma terceira isoforma com 28 kDa, conhecida como BDNF truncado, não sofre clivagem. A forma madura e pró-BDNF são biologicamente ativas. Elas exercem efeito biológico no sistema nervoso por meio de dois tipos de receptores: receptor tirosina quinase (Trk) e o receptor pan-neurotrofina p75 (p75^{NTR}) (ZOLADZI & PILC, 2010).

A família de receptores p75^{NTR} é uma família de receptores de TNF. Possui quatro repetições de cisteína, uma região transmembrana e um domínio citoplasmático. A família de receptores Trk é uma família de receptores tirosina quinase, sendo três tipos: TrkA, TrkB e TrkC. O BDNF tem afinidade pelo receptor TrkB, podendo se ligar com menor afinidade com o receptor p75^{NTR} (**Figura 4**) (REICHARDT, 2006).

Figura 4 - Interações receptor-Neurotrofina.



Fonte: Reichardt, 2006.

A ligação da NT com o receptor Trk resultará em dimerização do receptor, seguida de autofosforilação em resíduos de tirosina no domínio intracelular. Isso leva ao recrutamento de proteínas adaptadoras e de enzimas, ativando várias vias de sinalização intracelulares. Cada receptor Trk controla três importantes vias de sinalização. Uma possibilidade é a ativação da via Ras que resulta em ativação da cascata de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPk), a qual promove a diferenciação neuronal. Outra possibilidade é a ativação da via fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) através da Ras ou ligante 1 associado à Grb2 (Gab1), promovendo sobrevivência e crescimento de neurônios e outras células. Ainda, outra possibilidade é a ativação da via fosfolipase C gama (PLC- γ) que resulta na ativação das vias de carbeto de cálcio (CaC2) e proteína kinase C que promovem plasticidade sináptica. Todas essas vias regulam a transcrição gênica (**Figura 5**) (REICHARDT, 2006).

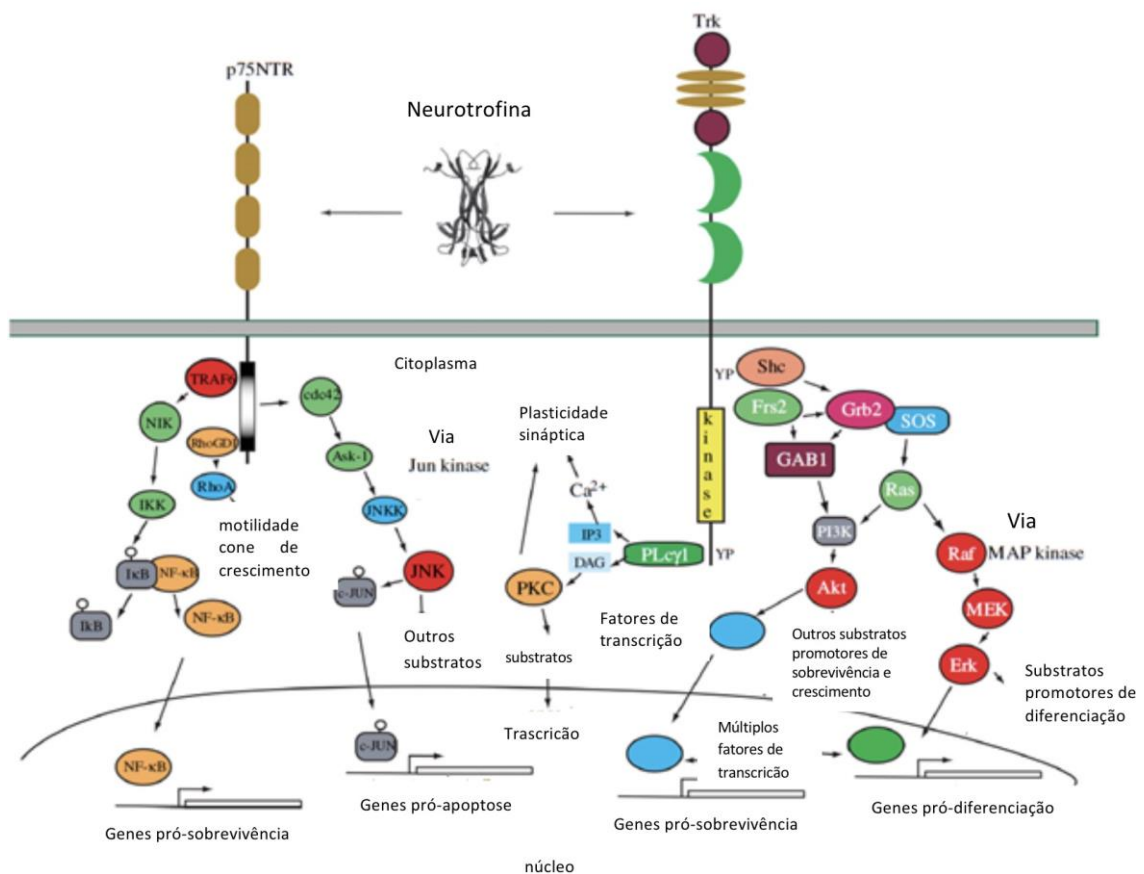
O receptor p75 regula três importantes vias de sinalização. Quando o BDNF se liga ao receptor p75^{NTR} ocorre ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) que resulta na transcrição de múltiplos genes que promovem a sobrevivência neuronal. Outra possibilidade é a ativação da via Jun-kinase, a qual controla a ativação de genes que promovem a apoptose neuronal. Ainda, pode ser ativada a via Rho, que controla a motilidade do cone de crescimento (**Figura 5**) (REICHARDT, 2006).

É importante destacar que existem relações entre as vias de sinalização da dopamina e o BDNF. Por exemplo, a fosfoproteína regulada por dopamina e adenosina monofosfato cíclica (AMPC) 32kDa (DARPP-32) é um marcador de neurônios estriatais diferenciados e é um mediador chave em vias de sinalização da dopamina. Experimentos com modelos animais (ratos mutantes) mostram que a deleção de BDNF resulta em redução da expressão de DARPP32, que por sua vez interfere nas vias de sinalização da dopamina. A própria sobrevivência e funcionamento próprio dos neurônios estriatais (que expressam os receptores de dopamina) depende da ação dos fatores neurotróficos, como o BDNF (BAYDYUK e XU, 2014).

O estudo de Hasbi e colaboradores (2009) descreve uma via de sinalização que conecta a ação da dopamina nos receptores D1 e D2 do estriado com a expressão do BDNF nesses neurônios. Considerando que a ativação dos receptores D1 e D2 pela dopamina, resulta em mobilização do calcio intracelular e que o calcio intracelular está envolvido na via de sinalização do BDNF, acredita-se que exista uma via de sinalização que conecta a ação da dopamina nos receptores D1 e D2 com a expressão do BDNF, em neurônios estriatais, via mobilização do calcio e outros mecanismos associados, como a ativação da proteína Gq (isoforma da proteína G, envolvida na ativação da enzima fosfolipase C), fosfolipase C (PLC),

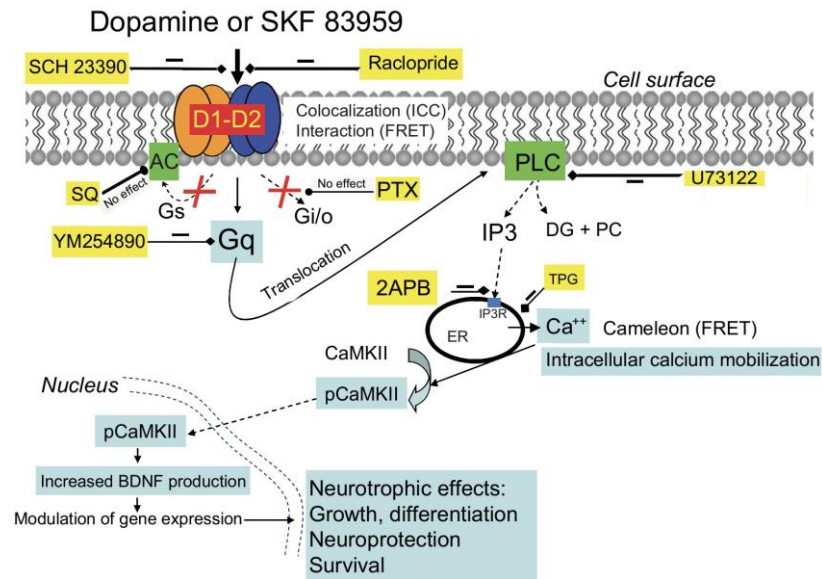
ativação da kinase II-alfa citoplasmático e nuclear calcio/calmodulina dependente (CaMKII-alfa) (**Figura 6**). Desta forma, quando os receptores D1/D2 são ativados pela ligação com a dopamina, ocorre a mobilização do cálcio intracelular a partir do reservatório de calcio (inositol trifosfato - IP3), essa mobilização depende da translocação da proteína Gq para a membrana plasmática e ativação da fosfolipase C (PLC). A proteína Gq e por sua vez ativada quando a dopamina se liga no heromero D1-D2. A mobilização do cálcio dispara a ativação de CaMKII-alfa no citosol e no compartimento nuclear (portanto o calcio atua como um segundo mensageiro), ambos por uma translocação do CaMKII-alfa ativado (pCaMKII-alfa) ou pela ativação da isoforma nuclear do CaMKII-alfa. No núcleo, o pCaMKII-alfa causa a ativação de genes relacionados a expressão gênica e síntese protéica do BDNF. Então, a sinalização da dopamina está relacionada a expressão do BDNF e aos efeitos trópicos do BDNF como maturação, crescimento e diferenciação dos neurônios estriatais (HASBI *et al.*, 2009).

Figura 5 - Sinalização da Neurotrofina.



Fonte: Reichardt, 2006.

Figura 6 – Modelo de sinalização da dopamina.



Fonte: Hasbi *et al.*, 2009.

O BDNF foi descoberto em 1982 (BARDE *et al.*, 1982), purificado a partir de cérebro de porco, sendo considerado a principal neurotrofina do cérebro (FERNANDES, 2009). O BDNF pode ser secretado por duas vias. Uma é a via constitutiva, através de grânulos de secreção pequenos (50–100 nm), que são transportados para a periferia da célula e se fundem à membrana plasmática e liberando seu conteúdo, na ausência de qualquer mecanismo de disparo-sinalização.

Outra é a via regulada, através de grânulos secretórios imaturos grandes (100-300 nm), que são liberados do Golgi e depois transformados em grânulos maduros que se acumulam próximo à membrana plasmática e são liberados após uma sinalização de disparo regulada (LESSMANN *et al.*, 2003). Essa última é a forma predominante, ocorrendo a partir de despolarização que desencadeia a ativação dos canais de cálcio dependentes de voltagem (ADACHI *et al.*, 2014; LESSMANN *et al.*, 2003). Pode ser produzido e liberado no SNC e SNP, assim como por células musculares, esquelética e lisa, células do sistema imunológico, células endoteliais e endócrinas (ZOLADZ *et al.*, 2014; VENTRIGLIA *et al.* 2013; HUANG *et al.*, 2013). O BDNF tem sido identificado como uma proteína derivada também de células musculares, induzida por contração (ZOLADZ *et al.*, 2014; HUANG *et al.*, 2013).

O BDNF atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) em ambos os sentidos (ZOLADZ *et al.*, 2014), sendo que sua passagem é facilitada em função da sua associação a componentes sanguíneos, como as plaquetas, que podem estabilizar as moléculas e favorecer sua passagem

(PAN *et al.*, 1998). Sua entrada no SNC ocorre por meio de um sistema de transporte rápido, uma vez que, o BDNF possui uma maior área de superfície de permeabilidade na BHE quando comparado a outras NT (PODUSLO *et al.*, 1996).

O BDNF está relacionado a diversas ações no sistema nervoso. Em relação à memória e aprendizado, tem se observado importante papel do BDNF no hipocampo (ZOLADZ e PILC, 2010). Um estudo utilizando ratos *BDNF knockout* encontrou déficits no aprendizado de orientação espacial (LINNARSSON *et al.*, 1997). Em humanos, o polimorfismo de BDNF (valina por metionina na região 5') está associado à redução da memória episódica (EGAN *et al.*, 2003). Em relação à neurogênese, estudos têm mostrado que a infusão de BDNF intraventricular aumenta o número de neurônios no bulbo olfatório, estriado e tálamo de ratos adultos (PENCKA *et al.*, 2001; BENRAISS *et al.*, 2001). Em relação à transmissão sináptica, observa-se que o BDNF aumenta as “correntes pós-sinápticas excitatórias em miniatura” (BINDER & SCHARFMAN, 2004) e atua fortalecendo sinapses excitatórias glutamatérgicas, enfraquecendo sinapses inibitórias gabaérgicas e estimulando a potenciação a longo prazo (KORTE *et al.*, 1995, KORTE *et al.*, 1996; PATTERSON *et al.*, 1996; KANG, 1997). Tem um papel chave na regulação das sinapses através da modificação da expressão das subunidades do receptor de glutamato e da expressão de proteínas reguladoras de cálcio, além de induzir a produção de enzimas antioxidantes e de membros da família de célula-B de linfoma 2 (Bcl-2) que inibem a apoptose (GULYAEVA, 2017).

Em relação à sobrevivência neuronal e desenvolvimento, estudos têm observado que camundongos *knockout* homocigoto para BDNF não sobrevivem após três semanas, mas *knockouts* heterocigotos sobrevivem, apesar de apresentarem obesidade, déficits de aprendizagem espacial e outros distúrbios (UUTELA *et al.*, 2012). Em relação à dor, o BDNF parece também exercer papel neuromodulador, aumentando a sensibilidade nociceptiva. Observou-se que em ratos e por lesão induzida, o BDNF é sintetizado por neurônios da coluna dorsal de forma aumentada em situações de lesão/inflamação em nervos periféricos (FUKUOKA *et al.*, 2001).

Diferentes estudos têm avaliado a concentração do BDNF no sangue periférico de indivíduos saudáveis ou com outras doenças, inclusive em resposta a programas de exercícios agudos ou crônicos (ZOLADZ & PILC, 2010; AHLKOG, 2011; ZOLADZ *et al.*, 2014). Mas poucos estudos avaliaram a associação dessas concentrações com testes clínicos específicos para avaliação do desempenho motor e da capacidade funcional de indivíduos com DP (SCALZO *et al.*, 2010a).

1.7 BDNF e Exercício

A literatura aponta que o exercício físico aumenta a expressão do gene BDNF e também que diferentes programas de reabilitação têm impactos positivos em pacientes com DP. Acredita-se que o efeito neuroprotetor da atividade física esteja ligado a ativação das vias de sinalização do BDNF (ZOLADZ *et al.*, 2014).

O aumento da concentração de BDNF no sangue periférico, decorrente do exercício, pode ser resultado de aumento da produção tanto no cérebro quanto pela liberação por tecidos periféricos (plaquetas, músculos, endotélio). Interessante destacar que, indivíduos adultos que praticam atividade física (moderada a vigorosa) de forma regular, tem menor risco de desenvolver a DP no futuro (AHLKOG, 2011). Devido ao potencial efeito neuroprotetor, o exercício torna-se uma importante estratégia para se prevenir o início da DP (DA COSTA *et al.*, 2017).

Evidências indicam que o exercício físico melhora a cognição e o humor e que o BDNF pode ser o mediador desses efeitos (DA COSTA *et al.*, 2017). Um recente trabalho, utilizando modelo animal de DP, observou que o exercício em esteira resultou em decréscimo da perda de neurônios dopaminérgicos, sendo constatado que o exercício teve efeito neuroprotetor, evidenciando melhora na coordenação motora dos ratos (DA COSTA *et al.*, 2017).

Também é interessante destacar que, em resposta à contração muscular durante o exercício, a expressão de BDNF é marcadamente aumentada no músculo, e o BDNF aumenta a fosforilação de adenosina monofosfato quinase (AMPK) e acetil coA carboxilase β (ACC β). Isso aumenta a oxidação de gordura, revelando também um papel relacionado ao metabolismo energético, tendo um efeito benéfico local no músculo (PEDERSEN *et al.*, 2009).

A meta-análise de Szuhany e colaboradores (2015) concluiu que uma única sessão de exercício resultou em efeito moderado para o aumento de BDNF. Além disso, o exercício regular intensifica o efeito de uma sessão de exercício, aumentando ainda mais a concentração de BDNF. E que o exercício físico realizado de forma regular aumenta os níveis basais de BDNF. Destaca-se ainda que existe um efeito do sexo, no qual mulheres mostram menores alterações no BDNF em resposta ao exercício. O estudo suporta o uso do exercício como estratégia para aumentar a concentração de BDNF em humanos, mas indica que a magnitude desse efeito pode ser menor em mulheres comparado a homens (SZUHANY *et al.*, 2015).

Um estudo utilizando modelo animal para doença de Alzheimer encontrou que o exercício físico aumentou a concentração de BDNF e reduziu a ativação da micróglia,

resultando em melhora do aprendizado e memória (XIANG *et al.*, 2015). Considerando que na DP também existe um processo de neuroinflamação, o exercício pode ser uma importante estratégia de intervenção para auxiliar no controle desse processo. Isso porque a ativação desregulada e crônica da micróglia, conhecida como microgliose, é lesiva para o tecido nervoso, pois produzem e liberam diferentes fatores citotóxicos, como espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico e citocinas inflamatórias, que exacerbam a neuropatologia (GUSTOT *et al.*, 2015).

2 JUSTIFICATIVA

Segundo estudo de Dorsey e colaboradores (2007), que envolveu 15 países, incluindo o Brasil, no mundo, o número de indivíduos acima de 50 anos com DP é estimado em 4,1 a 4,6. O estudo prevê que esse número pode alcançar, em 2030, cerca de 8,7 a 9,3 milhões de pessoas (DORSEY *et al.*, 2007). Sendo que a DP é uma das doenças mais comuns em idosos, é esperado que a prevalência aumente dramaticamente nos próximos 20 anos com o envelhecimento populacional (BEITZ, 2014).

Estudos apontam que atualmente o custo estimado com pacientes com DP, nos EUA, é aproximadamente de 25 bilhões de dólares anualmente (KHAN *et al.*, 2017). O envelhecimento da população levará ao aumento da prevalência e incidência da doença, e conseqüentemente, causará grande impacto econômico direto e indireto com o tratamento desses pacientes. Nesse contexto, surge um crescente interesse sobre a pesquisa e manejo clínico dos pacientes com a doença.

Dessa forma, este estudo é importante uma vez que visa avaliar a diferença das concentrações periféricas de BDNF entre indivíduos hígidos e com DP, bem como compreender a associação entre essas concentrações e parâmetros clínicos e de capacidade funcional nesses indivíduos. As informações poderão ser utilizadas a fim de otimizar a avaliação e intervenção nessa condição clínica.

- Hipótese nula: Não existe diferença entre a concentração sérica de BDNF entre indivíduos com DP e indivíduos hígidos e não há associação entre essas concentrações, medidas clínicas e de capacidade funcional.
- Hipótese alternativa: Existe diferença entre a concentração sérica de BDNF entre indivíduos com DP e indivíduos hígidos e há associação entre essas concentrações, medidas clínicas e de capacidade funcional. Indivíduos com maior concentração séria de BDNF apresentam melhor função motora nos testes de capacidade funcional e melhor desempenho nas avaliações clínicas como função cognitiva, depressão e fadiga.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar se existe diferença nas concentrações séricas de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) entre indivíduos com a doença de Parkinson (grupo DP) e indivíduos hígidos (grupo controle) e se existe associação entre essas concentrações, medidas clínicas e de capacidade funcional.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar se existe diferença entre os parâmetros (função cognitiva, depressão e medidas de capacidade funcional) entre indivíduos com DP e do grupo controle;
- Avaliar se existe diferença nas concentrações séricas de BDNF entre indivíduos com DP e do grupo controle;
- Avaliar se existe associação entre as concentrações de BDNF e medidas de capacidade funcional (velocidade de marcha, distância percorrida e tempo de reação) em indivíduos com DP e do grupo controle;
- Avaliar se existe associação entre as concentrações de BDNF e parâmetros clínicos (função cognitiva, gravidade dos sinais e sintomas da doença e fadiga) em indivíduos com DP.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo e Sujeitos

Trata-se de um estudo do tipo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE) (**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).

Foi utilizada uma amostra de conveniência. 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; ser capaz de deambular independentemente mesmo com o auxílio de dispositivos 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.

Para o recrutamento de indivíduos para o grupo controle, foram considerados como critérios de inclusão: não apresentar DP, serem capazes de deambular independentemente, ser capaz de compreender 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, ter diagnóstico de outras doenças neurológicas, apresentar déficits visuais e/ou auditivos graves, apresentar déficits motores importantes que comprometam o desempenho nos testes.

Ao serem contactados, os indivíduos que concordaram em participar da pesquisa eram orientados a não realizar exercício físico durante sete dias até a data da avaliação, não consumirem café no dia da avaliação (Reyes-Izquierdo *et al.*, 2013) e usarem calçados e roupas apropriadas.

4.2 Avaliação

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), presença e gravidade de depressão (Inventário de Depressão de Beck, BDI) (**Anexo 4**), presença e gravidade de fadiga (Escala de Fadiga da Doença de Parkinson, PFS-16) (**Anexo 5**) e medidas de capacidade funcional (velocidade de marcha, distância percorrida e tempo de reação). Todos os indivíduos com DP foram avaliados durante o estado *on* da medicação.

4.2.1 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

O MEEM explora funções referentes à orientação temporal e espacial, cálculo, linguagem, memória imediata, atenção e permite o rastreamento de demências. A pontuação varia de zero (mínimo) que corresponde ao pior déficit cognitivo até 30 pontos (máximo) que corresponde à melhor capacidade cognitiva (TRZEPACZ *et al.*, 2015; TOMBAUGH & MCINTYRE, 1992).

O instrumento foi adaptado por Bertolluci e colaboradores em 1994 e Brucki e colaboradores em 2003, onde sugeriram modificações para o uso no Brasil. Esses autores sugerem que o nível de escolaridade do indivíduo deve ser considerado nas pontuações de corte, de forma a considerar: valores até 13 para indivíduos analfabetos, 18 para indivíduos com baixa a média escolaridade, 26 para indivíduos com alta escolaridade (BERTOLLUCI *et al.*, 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). A pontuação considerada neste estudo foi a sugerida por Brucki e colaboradores (2003).

4.2.2 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, a progressão da doença e a eficácia do tratamento medicamentoso, por meio do autorelato dos pacientes e da observação clínica. No entanto, apresenta certa limitação em avaliar adequadamente os aspectos não motores da DP. É composta por 42 itens, divididos em

quatro seções: (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 & YAHR, 1967). No presente estudo, foram analisadas as subseções I, II e III.

A seção I avalia a presença de depressão e alterações de motivação, além de avaliar o comportamento cognitivo e distúrbios de pensamento. A seção II permite o autorelato do indivíduo em relação a fala, salivação (aumentada ou reduzida), deglutição, escrita, capacidade de uso de talheres, vestuário, higiene pessoal, presença de tremor e queixas sensitivas, mobilidade no leito, presença de quedas, *freezing* e alterações na marcha. A seção III permite avaliar, a partir do ponto de vista do examinador, a expressão facial, presença de tremor de repouso, tremor postural, tremor de ação nas mãos, rigidez cervical e dos membros, bradicinesia nos movimentos de dedos e mãos, movimentos de pronosupinação e movimentos dos membros inferiores, transferência de sentado para de pé, alterações de postura, equilíbrio e marcha, nível de bradicinesia e hipocinesia corporal (FAHN & ELTON, 1987; STEFFEN & SENEY, 2008).

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

A escala de incapacidade de Hoehn e Yahr (HY) indica o estado geral do paciente acometido pela DP. É composta por cinco estágios de classificação que avaliam a gravidade da doença e classificam o paciente de acordo com o nível da sua incapacidade. Os pacientes classificados nos estágios I, II e III apresentam incapacidade leve à moderada, já nos estágios IV e V, a incapacidade é grave (HOEHN & YAHR, 1967).

A HY é uma escala rápida e prática para indicar o estágio da DP (HOEHN & YAHR, 1967). Avalia 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 na tabela abaixo (**Tabela 1**).

Tabela 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.

Suas limitações referem-se principalmente ao fato de que valoriza mais as alterações de equilíbrio como marcador de gravidade da doença, minimizando a importância de outras alterações motoras e não levando em consideração os sintomas não motores. Para a avaliação da instabilidade postural, é realizado o teste do empurrão. A resposta pode ser: até dois passos para recuperação do equilíbrio indicando que não há instabilidade postural (o indivíduo encontra-se até o estágio 2); mais de dois passos, com recuperação do equilíbrio sem ajuda (o indivíduo encontra-se no estágio 2,5); necessidade de auxílio do examinador para evitar que o paciente sofra queda (paciente encontra-se a partir do estágio 3) (HOEHN & YAHR, 1967).

4.2.4 Escala de Atividade de Vida Diária de Schwab e England (SE)

A escala de independência de Schwab and England (S&E) é utilizada para quantificar o nível de dependência na realização de atividades de vida diária em pacientes com a DP. Pode ser usada como autorelato, avaliando a progressão clínica geral e incapacidades nas atividades de vida diária, que impactam a qualidade de vida do paciente. A pontuação varia de 0%, que indica total dependência, restrição ao leito e comprometimento de funções vegetativas, a 100% que corresponde à independência completa. Na tabela abaixo são descritos os escores (**Tabela 2**) (HOEHN & YAHR, 1967).

Tabela 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.

4.2.5 Inventário de Depressão de Beck (BDI)

O BDI é o instrumento de autoavaliação mais frequentemente utilizado no cenário clínico, para avaliação de sintomas depressivos. O instrumento apresenta 21 grupos de afirmações de sintomas e atitudes, referentes à última semana, e a pontuação de cada questão varia de zero a três pontos. É utilizado para avaliar a depressão, permitindo mensurar a gravidade dos sintomas depressivos (SCALZO *et al.*, 2010a).

Leentjens e colaboradores (2000) validaram o BDI como instrumento de rastreio e diagnóstico de depressão na DP e sugeriram diferentes pontuações para rastreio, como valores 8/9, e para diagnóstico de depressão, valores de 16/17. Em indivíduos com diagnóstico de DP, o BDI apresenta 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.

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

Esta escala foi validada para o Brasil, sendo de fácil aplicação, auxilia na abordagem clínica e na compreensão da fadiga (KUMMER *et al.*, 2011). A escala é composta por 16 itens que identificam os aspectos físicos da fadiga central e seu impacto nas atividades diárias do paciente (BROWN *et al.*, 2005). Os itens estão relacionados 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 (FRIEDMAN *et al.* 2010).

4.2.7 Medidas de Capacidade Funcional

4.2.7.1 Teste de caminhada de seis minutos (TC6m)

O TC6m avalia a resistência através da máxima distância que o indivíduo consegue percorrer durante seis minutos, determinando a capacidade de caminhar. O teste envolve caminhar, ida e volta, em um corredor de 30 metros. O indivíduo é orientado a caminhar o mais rápido possível durante o teste, recebendo a seguinte instrução verbal “Muito bem, continue assim” a cada minuto e orientado a reduzir o ritmo da marcha ou parar, caso sinta desconforto.

O resultado do TC6m apresenta variabilidade em pessoas saudáveis, devido a diferentes fatores como idade, sexo, altura e peso (TROOSTERS *et al.*, 1999). Entretanto, os indivíduos com DP andam cerca de 42% da distância predita para o teste (FALVO & EAHART, 2090).

Falvo e Earhart (2009) encontraram uma média de 391,6 metros no teste em pacientes com DP, sendo que os achados estão em acordo com outros estudos os quais encontraram uma variação de 315 a 560 metros (SCHENKMAN *et al.*, 1997; STEFFEN & SENEY, 2008; GARBER & FRIEDMAN, 2003; CANNING *et al.*, 2006). Os autores sugerem que a idade e a gravidade da DP são contribuintes para a significativa variação no teste. Na DP, as limitações de mobilidade podem ter como desfecho as quedas, perda de independência e institucionalização. Os autores sugerem a inclusão de exercícios terapêuticos para melhorar a capacidade de andar em indivíduos com DP e afirmam que indivíduos neurologicamente saudáveis são capazes de andar maiores distâncias do que indivíduos com DP (FALVO & EARHART, 2009).

Outro estudo mostrou que indivíduos com DP, dentro da média ou até acima da média de desempenho cardiorrespiratório (VO_2 máx), mostraram desempenho abaixo do normal na distância percorrida no teste TC6m. Foi sugerido que outros fatores, como limitações de marcha e equilíbrio, podem influenciar o desempenho no teste (GARBER & FRIEDMAN, 2003). A literatura sugere ainda que o desempenho no teste está associado à piora do equilíbrio, com a progressão da DP (DUNCAN *et al.*, 2017).

4.2.7.2 *Timed Up and Go (TUG)*

O teste TUG mensura o tempo requerido para se realizar a sequência de movimentos: transferir de sentado-para-de-pé, andar em linha reta de 3 metros, retornar e se transferir de pé-para-assentado. Como essas atividades são realizadas no cotidiano e indivíduos com DP apresentam limitações nesses movimentos, o TUG pode ser utilizado para avaliar a mobilidade na DP (VAN UEM *et al.*, 2016).

A execução de movimentos automáticos (movimentos que não demandam uma atenção direcionada para os detalhes do movimento) está prejudicada em indivíduos com DP e, portanto, esses pacientes demandam maior recurso atencional consciente para realizar um movimento automático (VAN UEM *et al.*, 2016).

O trabalho de Van Uem e colaboradores (2016), mostrou que pacientes com DP, comparados a controles saudáveis, apresentaram um prolongado tempo na fase da transferência de assentado-para-de-pé. E sugere que isso pode ser resultado da presença de hipocinesia na DP. Segundo Van Uem e colaboradores (2016), hipocinesia é definida como a ausência ou pobreza de movimentos automáticos durante movimentos sequenciais como a transferência de assentado-para-de-pé. Além disso, também sugerem que a alteração no padrão de movimento

na DP pode contribuir para o prolongado tempo na fase da transferência de assentado-para-de-pé, uma vez que pacientes com DP primeiro se erguem quase completamente antes de iniciar o primeiro passo, mas indivíduos saudáveis iniciam a marcha próximo do momento em que saem do assento (VAN UEM *et al.*, 2016).

Os indivíduos com DP também apresentam limitações em padrões de movimentos sequenciais, como nos momentos de transição de um movimento para outro. Assim, gastam mais tempo em uma mudança de direção e menor pico de velocidade de “retorno” do que controles saudáveis. Isso pode ser explicado pela limitação no movimento sequencial de “retorno”. Em pessoas saudáveis a rotação de cabeça precede a rotação de tronco e dos pés. Porém na DP, essa sequência de “retorno” fica alterada, pois há uma reduzida sincronização entre membros inferiores, déficit de equilíbrio e perda de flexibilidade da coluna, devido a aumento no tônus muscular axial especialmente na coluna cervical. Então, a iniciação da sequência craniocaudal de “retorno” fica prejudicada (VAN UEM *et al.*, 2016).

Em relação à fase da transferência de de-pé-para-assentado, os pacientes com DP gastam mais tempo que os controles e de forma menos consistente (maior variação). A perda de automatismo poderia ser a causa da menor consistência. O putâmen dorsal contribui para a memória de movimentos automáticos e a redução na dopamina nessa área induz a uma falha no acionamento de programas motores automatizados e como consequência, pacientes com DP têm que prestar maior atenção ao realizar movimentos automáticos, comparados a indivíduos controles, tornando o movimento mais inconsistente (VAN UEM *et al.*, 2016).

O TUG é um teste padronizado para população de idosos, sendo limitada a definição de valores de referencia, para o desempenho, em pacientes com DP (VERHEYDEN *et al.*, 2014). Morris e colaboradores (2001) realizaram estudo que sugere o TUG ser confiável e valido para indivíduos com DP e encontrou que o desempenho no teste varia entre a fase *on* e *off*. O trabalho de Nocera e colaboradores (2013) utilizou o TUG para avaliar o risco de queda em 2097 indivíduos com DP e encontrou que o TUG classificou corretamente 74% da amostra em “caidores ou não caidores” utilizando um ponto de corte de 11,5 segundos. Verheyden e colaboradores (2014) encontraram que os indivíduos com DP foram 38% mais lentos que controles saudáveis no TUG. O trabalho de Smulders e colaboradores (2012) encontrou que os pacientes com DP gastaram em média 9,51 segundos para completar o TUG.

4.2.7.3 Teste de Velocidade de Marcha de 10 metros (T10m)

O teste de velocidade de marcha de 10 metros é uma ferramenta simples e efetiva utilizada para avaliar a velocidade da marcha. Indivíduo percorre uma distância de 14 metros, sendo que, os dois metros iniciais e dois metros finais são desconsiderados, e registra-se os 10 metros intermediários. Foram realizadas três medidas em velocidade normal e três em velocidade rápida (caminhando rápido, mas sem correr). Posteriormente, era calculada a média da velocidade normal e rápida. O teste mede o tempo que o indivíduo leva para caminhar 10 metros em velocidade confortável e rápida (COMBS *et al.*, 2014).

De acordo com Combs e colaboradores (2014), pacientes com DP apresentaram média de velocidade de marcha confortável no T10m de 1,21 m/s e rápida de 1,76 m/s. Em outros estudos, indivíduos com DP apresentaram média de velocidade rápida de 1,24 m/s (BRUSSE *et al.*, 2005) e 1,47 m/s (STEFFEN & SENEY, 2008). Enquanto, estudo com indivíduos idosos saudáveis, com idade de 60-69 anos, aponta velocidade de 1,3 na velocidade confortável e de 1,77 na rápida (BOHANNON, 1997).

Um estudo encontrou que significativos declínios na velocidade de marcha ocorrem após os estágios iniciais da DP (HY I e II). Os indivíduos com HY I e II caminharam em velocidades comparáveis a de indivíduos idosos saudáveis (COMBS *et al.*, 2014). O desempenho em testes físicos é pior em pacientes em estágios mais avançados da DP e observa-se que esses pacientes caminham significativamente mais lentos, e que a velocidade de marcha correlaciona-se altamente com a gravidade da DP (DUNCAN *et al.*, 2017).

A velocidade mais lenta tem sido identificada como um fator de risco independente, de mortalidade em pessoas com DP (COMBS *et al.*, 2014). A avaliação de marcha é relevante porque as alterações de marcha na DP têm associação com o decréscimo da independência funcional, redução da qualidade de vida e aumento de quedas, além disso, a dificuldade de andar é considerada uma bandeira vermelha que pode resultar em incapacidade (DUNCAN *et al.*, 2017).

A velocidade de marcha, em curtas distâncias, pode discriminar entre pessoas com leve e moderado nível de gravidade da DP, e a progressão da hipocinesia, pode limitar a habilidade de sustentar um ritmo rápido de velocidade com a progressão da doença (DUNCAN *et al.*, 2017).

Cabe ressaltar que os testes físicos são menos influenciados por fatores culturais e educacionais, portanto, o uso de testes de performance funcional é vantajoso e diversos estudos incluem esses testes na sua metodologia (MEDIJAINEN *et al.*, 2015).

4.3 Coleta de Material Biológico e Mensuração da Concentração Sérica de BDNF

Foram coletados aproximadamente 10 mL de sangue venoso antes da aplicação dos testes para avaliação funcional. A coleta de material biológico foi realizada no mesmo horário para todos os participantes do estudo, para evitar variações circadianas do BDNF. Posteriormente, as amostras foram centrifugadas para separação do soro (2000 rpm por 10 minutos em temperatura de 4°C). Após a centrifugação o soro foi aliquoteado em 300 µl por *eppendorf* e as amostras foram armazenadas em um *freezer* -80°C.

A concentração sérica de BDNF foi mensurada por meio da técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA) no Laboratório de Neurobiologia do Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Os kits comerciais utilizados foram: *DuoSet*, *R&D Systems*, *Minneapolis, MN, USA*. O limite de detecção foi 10 pg/mL para a neurotrofina mensurada.

De acordo com as instruções do fabricante os kits foram preparados. No primeiro dia, as placas de ELISA foram sensibilizadas com 100 µL de anticorpo de captura por poço diluído em solução salina tamponada com fosfato (PBS) 1x. Em seguida, as placas foram vedadas e incubadas *overnight* em temperatura ambiente.

No dia seguinte, as placas foram lavadas três vezes utilizando solução de lavagem constituída de PBS – Tween para retirar o anticorpo de captura que não se aderiu à fase sólida. Posteriormente, foram adicionados 300 µL por poço de solução contendo PBS – Albumina de Soro Bovino (BSA) 1% em seguida as placas foram incubadas em temperatura ambiente por uma hora. Após esse período, as placas foram novamente lavadas três vezes.

As amostras foram previamente homogeneizadas e diluídas (30x) com PBS – BSA 0,1% (1:10) e um volume de 100 µL foi colocado por poço em duplicata. A neurotrofina BDNF foi diluída em várias concentrações para estabelecimento da curva padrão. Para controle da técnica, poços contendo somente tampão diluente foram também processados. As placas foram vedadas e incubadas por duas horas em temperatura ambiente.

Posteriormente, as placas foram lavadas três vezes com solução de lavagem e foram adicionados 100 µL por poço do anticorpo de detecção, diluído em PBS – BSA 0,1%. Em seguida, as placas foram incubadas em temperatura ambiente por duas horas. As placas foram lavadas três vezes e foram adicionados 100 µL por poço de solução estreptoavidina ligada a peroxidase e mantida em temperatura ambiente sob proteção da luz por 20 minutos.

As placas foram novamente lavadas e adicionados 100 μ l por poço da solução cromógeno/substrato contendo 4 mg/mL de solução substrato tetrametilbenzidina em 10 mL de tampão citrato e 2 μ l de H₂O₂, por 7 minutos, sob proteção da luz. A reação foi interrompida com a adição de 50 μ l por poço da solução *stop* (1M de H₂SO₄).

A leitura das placas foi realizada em leitor de ELISA com filtro de referência de 450 nm, sendo determinada a concentração dos marcadores a partir da curva-padrão através do programa *Softmax Pro*. A unidade que os resultados foram expressos foi em pg/mL.

4.4 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 DP e controle, 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.

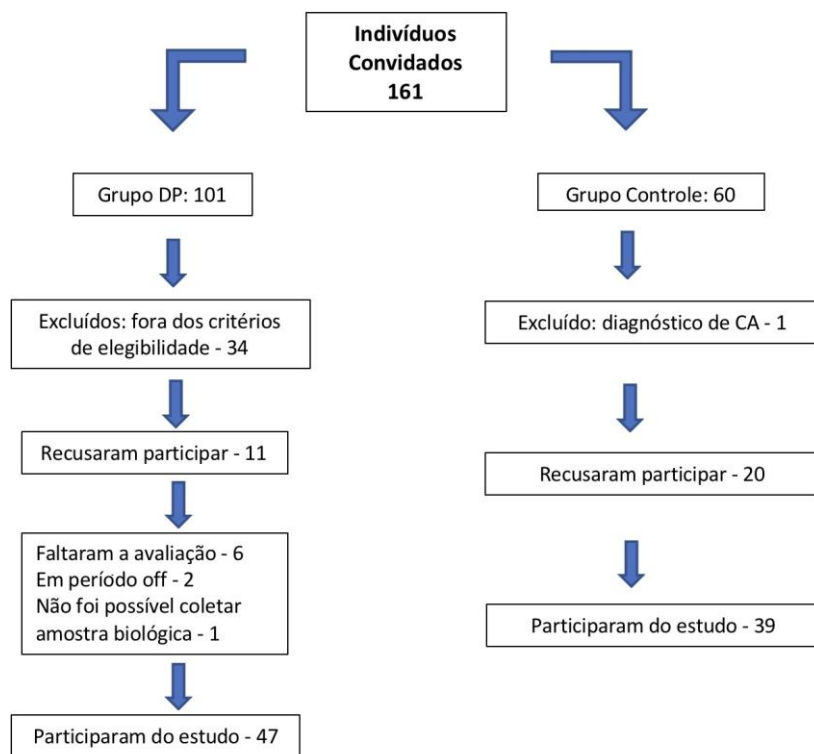
6 RESULTADOS

Um total de 101 indivíduos com parkinsonismo, para o grupo DP e 60 indivíduos hígidos, para o grupo controle, foram convidados a participar do estudo a partir de contato telefônico ou diretamente no CEM-BH, no período de outubro de 2015 a fevereiro de 2017 (**Figura 7**).

Em relação ao grupo DP, 34 (33,7%) pacientes foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade: 24 pacientes apresentavam outros diagnósticos diferenciais de DP, 5 apresentavam quadro demencial associado e 5 outras doenças neurológicas. Dos 67 (66,3%) pacientes que atendiam os critérios de inclusão, 11 não aceitaram participar do estudo. Dos 56 (55,4%) pacientes que aceitaram participar do estudo, 6 faltaram à avaliação clínica, 2 estavam sem efeito da medicação para DP e em 1 não foi possível coletar a amostra biológica. Dessa forma, participaram do estudo, 47 pacientes com DP.

Para o grupo controle, 1 indivíduo foi excluído por ter diagnóstico de câncer. Dos 59 indivíduos restantes, apenas 39 (65,0%) aceitaram participar do estudo. Os motivos de recusa para participar do estudo foram incompatibilidade com trabalho e falta de interesse.

Figura 7 - Fluxograma da captação dos pacientes para o grupo DP e indivíduos para o grupo controle.



Os dados clínicos dos participantes do grupo DP estão ilustrados na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Dados clínicos dos participantes do grupo com doença de Parkinson.

Variáveis	Grupo DP (n=47)
UPDRS I	3,0 (\pm 2,4)
UPDRS II	15,8 (\pm 6,0)
UPDRS III	27,4 (\pm 11,7)
UPDRS Total	46,3 (\pm 17,1)
HY	2,5 (1 – 3)
SE	70 (50 – 100)
PFS-16	3,28 (\pm 0,99)

Abreviações: DP, doença de Parkinson; UPDRS, Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; HY, Escala de *Hoehn-Yahr*; SE, Escala de Atividades de Vida Diária de *Schwab and England*; PFS-16, Escala de Fadiga de Parkinson. Observações: Dados apresentados em média (desvio padrão) ou mediana (valor mínimo – valor máximo).

Em relação aos estágios de HY, 2 (4,3%) pacientes encontravam-se no estágio 1, 1 (2,1%) paciente no estágio 1,5, 17 (36,2%) pacientes no estágio 2, 8 (17,0%) pacientes no estágio 2,5 e 19 (40,4%) no estágio 3. Em relação ao nível de incapacidade avaliado pelo instrumento SE, 1 (2,1%) paciente enquadrou-se em 50%, 25 (53,2%) pacientes em 70%, 10 (21,3%) pacientes em 80%, 9 (19,1%) pacientes em 90% e apenas dois (4,3%) em 100%.

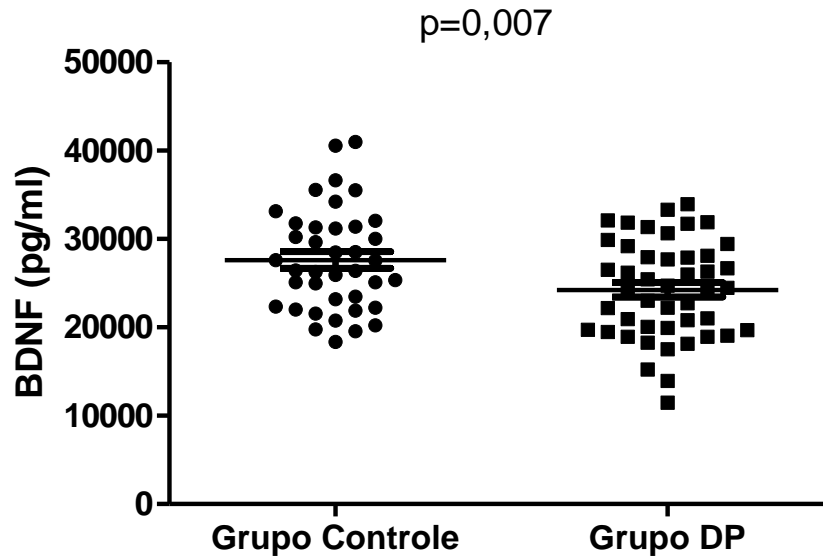
Na **Tabela 4**, estão ilustrados os dados demográficos e clínicos dos indivíduos do grupo DP e controle.

Tabela 4 - Dados demográficos e clínicos dos participantes do estudo.

Variáveis	Grupo Controle (n=39)	Grupo DP (n=47)	Valor de p
Idade	65,5 (±10,1)	67,4 (±10,1)	0,395
Sexo (homem/mulher) [§]	22/17	26/21	0,919
Faz atividade física [§]	27	31	0,718
IMC	26,1 (±3,2)	24,4 (±3,9)	0,05
Tempo de estudo (anos)	10,4 (±3,7)	8,4 (±4,8)	0,033
MEEM*	28 (13 – 30)	24 (14 – 30)	<0,001
BDI*	7 (0 – 26)	12 (2 – 38)	0,001
T10m confortável (m/seg)	1,28 (±0,25)	0,93 (±0,29)	<0,001
T10m rápida (m/seg)	1,71 (±0,35)	1,21 (±0,37)	<0,001
TC6m (metros)	510,1 (±124,6)	355,9 (±123,8)	<0,001
TUG direita (seg)*	9,5 (5,8 – 16,0)	13,3 (7,1 – 97,0)	<0,001
TUG esquerda (seg)*	9,1 (5,5 – 15,3)	12,7 (7,3 – 120,3)	<0,001
BDNF (pg/ml) [#]	920,8 (±192,3)	808,0 (±183,3)	0,007

Abreviações: DP, Doença de Parkinson; MEEM, Mini Exame do Estado Mental; BDI, Inventário de Depressão de Beck; T10m, Teste de Velocidade de Marcha de 10 metros; TC6m, Teste de Caminhada de 6 minutos; TUG, Teste *Timed-Up-and-Go*; BDNF, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro. Observações: Dados apresentados em média (desvio padrão) ou mediana (valor mínimo – valor máximo). [§]Teste do Qui-Quadrado, *Teste de *Mann-Whitney U*, restantes das variáveis teste t para amostras independentes. [#]n=46

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as variáveis idade, sexo e a frequência da prática de atividade física e índice de massa corporal. Entretanto, os indivíduos do grupo DP apresentaram menores escores para a função cognitiva, avaliada por meio do MEEM, e maiores escores para depressão, avaliada pelo BDI. Os resultados dos testes para avaliação da distância percorrida, velocidade de marcha e tempo de reação indicam pior capacidade funcional para os pacientes em relação aos indivíduos hígidos. Ainda, houve diferença estatisticamente significativa para a concentração sérica de BDNF, apresentando menores concentrações no grupo DP (**Figura 7**).

Figura 8 - Concentração sérica de BDNF (pg/ml) no grupo DP e controle.

Os resultados obtidos a partir do teste de correlação entre a concentração sérica de BDNF (pg/ml) e os escores nos testes de avaliação funcional estão ilustrados na **Tabela 5**. É possível observar que foram encontradas associações estatisticamente significativas apenas para o grupo controle.

Tabela 5 - Associação entre a concentração sérica de BDNF (pg/ml) e medidas de capacidade funcional para grupo DP e controle.

Variáveis	BDNF	
	Grupo Controle (n=39)	Grupo DP (n=46)
T10m confortável	0,414 (0,009)	0,246 (0,099)
T10m rápida	0,401 (0,011)	0,160 (0,287)
TC6m	0,353 (0,027)	0,156 (0,302)
TUG direita*	-0,459 (0,003)	-0,245 (0,100)
TUG esquerda*	-0,392 (0,014)	-0,215 (0,150)

Abreviações: BDNF, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro; DP, Doença de Parkinson; T10m, Teste de Velocidade de Marcha de 10 metros; TC6m, Teste de Caminhada de 6 minutos; TUG, Teste *Timed-Up-and-Go*. Observações: Dados apresentados em força de correlação e (*valor de p*). *Coeficiente de Correlação de Spearman (r_s), demais associações Teste de Correlação de Pearson (r).

Na **Tabela 6** estão ilustradas as associações entre a concentração sérica de BDNF (pg/ml) e variáveis clínicas da DP. Observa-se uma associação estatisticamente significativa entre a concentração de BDNF e o resultado obtido nos testes do BDI e UPDRS I. Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas para as variáveis MEEM, UPDRS II, UPDRS III e total, PFS-16.

Tabela 6 - Associação entre a concentração sérica de BDNF (pg/ml) e variáveis clínicas da doença de Parkinson.

Variáveis	BDNF	
	Correlação	Valor de p
MEEM*	-0,016	0,913
BDI*	-0,299	0,043
UPDRS I*	-0,415	0,004
UPDRS II	-0,279	0,060
UPDRS III	-0,118	0,434
UPDRS Total	-0,232	0,121
PFS-16	-0,167	0,266

Abreviações: BDNF, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro; DP, Doença de Parkinson; MEEM, Mini Exame do Estado Mental; BDI, Inventário de Depressão de Beck; UPDRS, Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; PFS-16, Escala de Fadiga de Parkinson. Observações: Dados apresentados em força de correlação (*valor de p*). *Coeficiente de Correlação de Spearman (r_s), demais associações Teste de Correlação de Pearson (r).

7 DISCUSSÃO

Nos últimos anos tem aumentado o interesse em estudar as alterações das concentrações de BDNF e suas implicações em diversas condições clínicas, tais como a esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e acidente vascular cerebral (LIN *et al.*, 2017; CHEN & CHEN, 2017; SCHUTTE *et al.*, 2016).

Na DP, estudos mostram a redução da concentração de BDNF e o impacto negativo em medidas clínicas, principalmente na função cognitiva e humor (KHALIL *et al.*, 2016) e sob o efeito do exercício físico (ZOLADZ *et al.*, 2014). Apesar de ser bem descrita na literatura a importância do BDNF em diversas funções biológicas, inclusive em regiões do sistema nervoso envolvidas com funções motoras (estriado e substância negra) (BAYDYUK & XU, 2014; BESUSSO *et al.*, 2013), existem poucos estudos que abordam a sua associação com parâmetros motores e de capacidade funcional (ANGELUCCI *et al.*, 2015; CARDENAS-MORALES *et al.*, 2014; SCALZO *et al.*, 2010a). Desse modo, o presente estudo teve como objetivo comparar a concentração sérica de BDNF entre indivíduos com DP e controle, associando-a aos resultados obtidos em medidas clínicas e de capacidade funcional.

Nossos resultados mostraram menores concentrações de BDNF, estatisticamente significativas, no grupo DP em relação ao grupo controle. Esse dado corrobora outros achados da literatura na DP (HOWELLS *et al.*, 2000; MURER *et al.*, 2001; CHEN & CHEN, 2017; MOGI *et al.*, 1999; PARAIN *et al.*, 1999; SCALZO *et al.*, 2010a; NAGAHARA & TUSZYNSKI, 2011), assim como acontece em outras doenças neurológicas quando comparando com indivíduos saudáveis (BINDER & SCHARFMAN 2014). Nossos resultados mostram a importância de aprofundar acerca do conhecimento das alterações dessa neurotrofina e suas implicações no quadro clínico de pacientes com DP.

O BDNF atua no desenvolvimento normal do SNC e SNP, na diferenciação e manutenção de neurônios do hipocampo e córtex, proliferação, neurogênese, plasticidade sináptica, sobrevivência e diferenciação de neurônios dopaminérgicos (BINDER & SCHARFMAN, 2004; BAYDYUK & XU, 2014; CARDENAS-MORALES *et al.*, 2014). Essa neurotrofina atua fortalecendo sinapses excitatórias glutamatérgicas, enfraquecendo sinapses inibitórias gabaérgicas e estimulando a potenciação a longo prazo (KORTE *et al.*, 1995, 1996; PATTERSON *et al.*, 1996; KANG, 1997; XU *et al.*, 2003). Tem um papel chave na regulação das sinapses através da modificação da expressão das subunidades do receptor de glutamato e da expressão de proteínas reguladoras de cálcio, além de induzir a produção de enzimas

antioxidantes e de membros da família Bcl-2 que inibem a apoptose. O glutamato estimula a produção de BDNF, que por sua vez modifica a sensibilidade neuronal ao glutamato, a homeostase do cálcio e a plasticidade neural (GULYAEVA, 2017). Interessante destacar que tratamentos com drogas antidepressivas, induzem a expressão do gene que codifica o BDNF no hipocampo e córtex cerebral. Evidências indicam que o estresse crônico e uma *dowregulation* do BDNF são componentes chaves da patologia da depressão, mas os mecanismos responsáveis por isso ainda não são plenamente compreendidos (GULYAEVA, 2017).

Fatores tais como a prática de atividade física, obesidade, polimorfismo para BDNF e presença de depressão podem influenciar na concentração de BDNF (GULYAEVA, 2017; ZOLADZ *et al.*, 2014). Cabe ressaltar que a nossa amostra foi homogênea para os parâmetros de frequência da prática de atividade física e índice de massa corporal. No entanto, os pacientes apresentaram menores escores no MEEM e maiores escores no BDI, indicativos de prejuízo na função cognitiva e de depressão, respectivamente. Em relação ao polimorfismo para BDNF, o mais encontrado é polimorfismo de nucleotídeo Val66Met, o qual parece não estar associado com a suscetibilidade a DP, porém está associado com déficit cognitivo e da habilidade de planejamento. O alelo Met diminui a distribuição dos dendritos neuronais e diminui os alvos dos grânulos secretores e, assim, diminuem os níveis extracelulares de BDNF (ALTMANN *et al.*, 2016). O polimorfismo de BDNF Val66Met afeta a secreção do BDNF, estando o alelo Met relacionado à uma reduzida liberação de BDNF na sinapse (WARD *et al.*, 2015). Destaca-se que é possível que nossa amostra contenha indivíduos com polimorfismo e que isso tenha influenciado no desempenho cognitivo desses pacientes nos testes.

A concentração sérica de BDNF apresentou associação estatisticamente significativa com os resultados nos testes de medidas de capacidade funcional (velocidade de marcha, distância percorrida e tempo de reação) apenas no grupo controle. O BDNF é importante para a manutenção, sobrevivência e funcionamento dos neurônios estriatais. Esses neurônios recebem a neurotrofina por meio de transporte anterógrado pelas vias corticoestriatais aferentes (BESUSSO *et al.*, 2013) e também é proveniente de tálamo, substância negra compacta e amígdala (BESUSSO *et al.*, 2013; BAYDYUK & XU, 2014). Considerando que o estriado participa da via direta e indireta do circuito motor dos núcleos da base (HABER, 2016; BESUSSO *et al.*, 2013; BAYDYUK & XU, 2014), alterações na concentração de BDNF no SNC poderiam implicar em degeneração dos neurônios estriatais (BESUSSO *et al.*, 2013; BAYDYUK & XU, 2014) e resultar em déficits do desempenho motor em testes funcionais. Uma vez que o estriado não produz BDNF, mas depende dele para seu adequado

funcionamento, uma anormalidade no transporte anterógrado ou redução na síntese de BDNF nas áreas provedoras, podem causar uma disfunção neuronal e atrofia estriatal (BAYDYUK & XU, 2014). Cabe ressaltar que os estudos apontam que a concentração periférica do BDNF pode refletir a sua concentração no SNC (ZOLADZ *et al.*, 2014).

Contudo, os resultados do presente estudo apontam que não houve associação entre a concentração de BDNF e o desempenho nos testes funcionais para os indivíduos com DP. Ainda, não houve associação com as seções II e III, que estão relacionadas diretamente à avaliação da gravidade dos sinais motores da doença e aspectos funcionais. Há poucos estudos na literatura abordando essa associação na DP. Scalzo e colaboradores (2010) encontraram associação entre a concentração sérica de BDNF e o desempenho em testes funcionais em indivíduos com DP. Foi observado que menores concentrações de BDNF correlacionaram-se com pobre equilíbrio, maior tempo de reação, redução da velocidade de marcha e da distância percorrida.

A concentração de BDNF em humanos pode sofrer variação em função do ciclo luz/escuro, sendo que os níveis são significativamente maiores no período da manhã comparado com a noite e tendem a diminuir ao longo do dia, e até mesmo a queda entre o período da manhã e a tarde é significativa (BEGLIUOMINI *et al.*, 2008). Em nosso trabalho a o sangue foi coletado no período da tarde. No trabalho de Scalzo e colaboradores (2010), as coletas foram realizadas no período da manhã.

Além disso, esses dados podem divergir considerando as diferenças entre índice de massa corporal e nível de atividade física entre os participantes dos dois estudos. Em relação ao impacto da atividade física na concentração de BDNF, a literatura aponta que o exercício físico aumenta significativamente a dosagem de BDNF em humanos e animais (ZOLADZ & PILC, 2010; ZOLADZ *et al.*, 2014; AHLKOG, 2011). Deve-se destacar que a intensidade do exercício é um fator importante na indução da produção de BDNF (AHLKOG, 2011). O trabalho de Zoladz e colaboradores (2014) mostrou que a intensidade moderada a alta de exercício foi capaz de aumentar a dosagem de BDNF. Em humanos, parece existir uma relação linear entre a intensidade do exercício e a produção de BDNF, ou seja, as maiores concentrações dessa neurotrofina são reportadas nos protocolos de exercícios de alta intensidade (MARQUEZ *et al.*, 2015).

A nossa amostra foi constituída por indivíduos com DP do estágio leve a moderado, e em sua maioria, independentes, o que é usualmente encontrado em ambientes clínicos. Em relação à função cognitiva, os pacientes apresentaram baixos escores no MEEM, mas

compatíveis ao nível de escolaridade (BERTOLUCCI *et al.*, 1994; COELHO *et al.*, 2012; NESPOLLO *et al.*, 2017). Contudo ao comparar ao grupo controle, os pacientes apresentaram menores escores, estatisticamente significativos, no MEEM. A literatura aponta que na DP, a prevalência de déficit cognitivo, sem demência, é de 19% a 55% dos indivíduos. O déficit cognitivo leve é caracterizado por alterações cognitivas que não são aquelas relacionadas ao declínio normal associado à idade, sendo percebido pelos pacientes e familiares. Esse déficit aumenta o risco de demência na DP (BIUNDO *et al.*, 2014). O risco de demência é aumentado nessa doença, sendo sua prevalência de 22% a 48% dos indivíduos (BURDICK *et al.*, 2014). Cerca de 80% dos pacientes com DP vão desenvolver demência, no entanto, é importante destacar que podem existir diferentes perfis cognitivos, que não demência, na doença, como déficit cognitivo frontoestriatal, déficit cognitivo em lobo temporal ou déficit em ambos locais (JANVIN *et al.*, 2006). Estudo de Janvin e colaboradores (2003) encontrou que 50% dos indivíduos com DP (não demenciados) têm alguma forma de déficit cognitivo, 20% déficits de memória e 30% déficit de funções executivas.

Já na população geral, estudo aponta uma prevalência de déficit cognitivo leve de 5% a 36,7% (SACHDEV *et al.*, 2015). Algo importante a se destacar é que o MEEM pode apresentar um “efeito de teto” para indivíduos hígidos, ou seja, aumenta a probabilidade de que as pessoas em estágios de pré-demência pontuem dentro do intervalo normal (escores maior ou igual a 24) (TRZEPACZ *et al.*, 2015). Então, apresenta menor sensibilidade para distinguir o comprometimento cognitivo leve, devido a uma falta de complexidade, bem como a ausência de itens de função executiva (TRZEPACZ *et al.*, 2015). Em indivíduos com DP, também pode não ser sensível para capturar uma variedade de déficits cognitivos (que não demência) que podem estar presentes, pois o MEEM enfatiza mais as funções de localização e linguagem (BURDICK *et al.*, 2014). Dessa forma, o pior desempenho no MEEM do grupo DP pode ser resultado do risco elevado de demência e da variação no perfil de déficit cognitivo que ocorre na DP, além do possível efeito de teto nos indivíduos saudáveis.

Em relação ao BDI, 17 (36%) pacientes apresentaram escores indicativos de depressão. A literatura aponta uma prevalência de depressão entre 17% e 22% na DP (LEE & GILBERT, 2016). Essa diferença entre os nossos achados e a literatura pode ser resultado de diferentes instrumentos utilizados, bem como a experiência dos examinadores. Além disso, a frequência de pacientes nos diferentes estágios da doença pode influenciar tais achados.

Sabe-se que com a evolução, os sintomas motores e não motores da DP tornam-se prevalentes (ZHU *et al.*, 2017; QURESHI *et al.*, 2012; STARKSTEIN *et al.*, 1990;

CHAUDHURI & FUNG, 2016). A depressão pode afetar negativamente a cognição, funções motoras e atividades de vida diária em indivíduos com DP, e também reduz a qualidade de vida e aumenta a incapacidade e a mortalidade (QURESHI *et al.*, 2012). O estudo de Starkstein e colaboradores (1990) encontrou que indivíduos com DP com depressão apresentaram pior declínio cognitivo comparado a indivíduos com DP e sem depressão (em um *follow up* de três a quatro anos) e sugere que a depressão acelera o declínio cognitivo em pacientes com DP. As alterações de humor estão relacionadas aos distúrbios nas vias serotoninérgicas. Estudos mostram que ocorre uma redução da densidade da substância cinzenta no córtex orbitofrontal, envolvido com as vias serotoninérgicas e desordens de humor (BLONDER & SLEVIN, 2011; FELDMANN *et al.*, 2008) e lesões por corpos de Lewy têm sido encontradas no núcleo da rafe em estágios iniciais da DP (JELLINGER, 2015).

No presente estudo também foram observadas associação da concentração de BDNF e os escores obtidos no BDI. Nossos achados vão ao encontro da literatura. Estudos de meta-análise encontraram menor concentração de BDNF no soro em pacientes com depressão, comparado a controles saudáveis e ainda que, os níveis de BDNF se normalizaram após tratamento com drogas antidepressivas (BRUNONI *et al.*, 2008; SEN *et al.*, 2008). O trabalho de Bus e colaboradores (2010), que analisou os potenciais determinantes da concentração sérica de BDNF, em uma amostra de 1230 indivíduos, com adultos de média idade a idosos, encontrou que os indivíduos com maior pontuação no BDI tiveram menor concentração estatisticamente significativa de BDNF no soro.

Apesar de não ter sido encontrada associação entre BDNF e os resultados obtidos no MEEM, houve associação com a seção I do UPDRS. Essa seção avalia aspectos relacionados à atividade mental, comportamento e humor. Estudos afirmam que o BDNF está implicado no potencial de longa duração (LTP), o qual é considerado a base neurofisiológica do aprendizado e memória (LYNCH, 2004; LU *et al.*, 2014; SAVITZ *et al.*, 2003). Outros trabalhos observaram que reduzida concentração de BDNF tem associação com declínio de função cognitiva, em indivíduos saudáveis e doentes (GUNSTAD *et al.*, 2008; LASKE *et al.*, 2011). O trabalho de KHALIL e colaboradores (2016) aponta que a função cognitiva e BDNF foram significativamente menores em indivíduos com DP comparado a controles. A falta de associação com o MEEM no nosso estudo pode ser explicado pelo fato de o instrumento não ter sido sensível para capturar variações de déficits cognitivos (que não demência) que podem estar presentes em indivíduos com DP (BURDICK *et al.*, 2014).

O presente estudo encontrou que 47% dos indivíduos com DP apresentavam fadiga. Isso corrobora os achados da literatura que indicam que a fadiga acomete cerca de 33% a 58% dos pacientes com DP (PEREIRA *et al.*, 2016). A causa da fadiga ainda não é clara, existindo diferentes fatores que poderiam contribuir para exacerbar os efeitos da fadiga como, reflexo da depressão, período *off* da medicação, distúrbio de sono, dentre outros. A fadiga tem impactos na qualidade de vida dos indivíduos e é relatado pelos pacientes como um dos piores sintomas da DP (BROWN *et al.*, 2005). A falta de associação entre as concentrações de BDNF e os escores de fadiga, pode ser justificado em função do instrumento utilizado, PFS-16. Esse instrumento dá maior ênfase aos aspectos físicos da fadiga em detrimento de aspectos emocionais e cognitivos (BROWN *et al.*, 2005).

Em relação aos sinais motores, na DP, ocorre um progressivo declínio na função motora. A taxa e gravidade do declínio varia entre os pacientes, mas em todos os casos a deterioração é inevitável, uma vez que ainda não existe terapêutica que possa prevenir o processo neurodegenerativo da doença. Alguns preditores para a progressão dos sintomas motores foram identificados, como a instabilidade postural, distúrbios de marcha, demência precoce e baixa pontuação em escalas de atividade de vida diária (RITZ *et al.*, 2012). Na DP, a rigidez e o tremor estão correlacionados com piora da destreza manual e a redução da habilidade com atividades rotineiras. Além disso, a dificuldade de marcha, congelamento e instabilidade postural aumentam o risco de quedas, afetando o desempenho funcional e a qualidade de vida. Esses fatores resultam em auto-restrição em atividades do cotidiano, diminuem outras atividades físicas levando ao sedentarismo e descondição (BRYANT *et al.*, 2016). BRYANT e colaboradores (2016) apontam que a gravidade da doença, déficits de marcha, congelamento da marcha, quedas e o medo de cair, estão associados com decréscimo em atividades físicas cotidianas em indivíduos com DP. Também observa que o comprometimento axial (instabilidade postural e dificuldade de marcha) são mais fortes preditores de futuras incapacidades funcionais do que o comprometimento dos membros. Os pacientes com maior comprometimento axial progridem mais rapidamente para incapacidades do que pacientes com baixo comprometimento axial (BRYANT *et al.*, 2016).

Um estudo que avaliou a progressão dos sinais motores e da incapacidade na DP, encontrou que a idade de início da DP é um importante preditor de declínio motor. Observou-se um aumento de cerca de 3% (por ano) na pontuação do UPDRS motor, ao longo de um *follow-up* de 6,5 anos. Também foi observada uma alteração na gravidade dos sinais motores de 3,1% a 3,6% (por ano), utilizando outros instrumentos de avaliação (HY e SE) (ALVES *et al.*, 2005).

Em relação às medidas funcionais, o grupo DP apresentou pior desempenho quando comparado ao grupo controle para todos os testes utilizados. De acordo com a hipótese de Braak, a patologia da alfa-sinucleína acomete múltiplos sistemas, os quais podem estar diferentemente comprometidos entre os indivíduos com DP. Então, pode-se pensar que o sistema motor, ao sofrer influência desses sistemas acometidos (dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos), poderia determinar um pior desempenho nos testes funcionais em pacientes com DP.

O sistema noradrenérgico é responsável pela inervação simpática do coração e sistema vascular, e quando comprometido, poderia resultar em menor eficiência cardiovascular, e por sua vez, afetar o desempenho motor em testes como TC6m e T10m. A síndrome noradrenérgica também pode resultar em hipotensão ortostática (TITOVA *et al.*, 2017).

O sistema colinérgico afetado resulta em disfunções intestinais, apatia e algum grau de demência. Esses sintomas poderiam ter impactos indiretos no desempenho motor. Na DP é reconhecido que ocorrem perdas neuronais no núcleo basal de Meynert e nos núcleos pedúnculo pontinos, produtores de acetilcolina no encéfalo (HIRSCH *et al.*, 1987). Considerando que o núcleo pedúnculo pontino tem uma relação próxima com o sistema motor extrapiramidal, alguns estudos sugerem que pode haver uma relação entre perdas neuronais nesse núcleo e os sintomas motores. Esse núcleo está localizado em uma área motora mesencefálica e pode ter conexões com os núcleos da base e com o colículo superior, apesar de ainda não ser claro qual o grau de participação nessa conexão. Desta forma, não se descarta a possibilidade de interferência no desempenho em testes motores funcionais (HIRSCH *et al.*, 1987).

O sistema serotoninérgico afetado resulta em sonolência, fadiga e discinesias (TITOVA *et al.*, 2017) e esses fatores poderiam afetar a capacidade do indivíduo em gerar o melhor desempenho nos testes motores. O trabalho de HALLIDAY e colaboradores (1990), em modelos animais, sobre os neurônios serotoninérgicos do tronco encefálico, mostrou que os neurônios dos núcleos da rafe se distinguem em duas populações. Os neurônios da rafe medial tem largos axônios mielinizados que se ramificam terminalmente para formar grandes fibras varicosas que fazem repetidos contatos com os neurônios alvo do prosencéfalo. Essas fibras têm rápidos efeitos sobre seus neurônios alvo. Em contraste, os neurônios dorsais da rafe tem pequenos axônios amielínicos que se ramificam profusamente em fibras finas e que não tem um alvo particular de neurônios e forma um sistema de condução mais lento e com larga distribuição. Na DP, parece que os neurônios de rápido efeito, dirigidos para o prosencéfalo são os mais afetados. Isso poderia explicar a lentificação no processamento cortical observado na

doença, em tarefas que demandam atenção (HALLIDAY *et al.*, 1990). Dessa forma, os pacientes de nossa amostra, ao serem submetidos a situações-teste inesperadas, que demandariam algum grau de atenção, podem ter tido um processamento cortical mais lento que resulta em menor capacidade de gerar o melhor desempenho motor.

O presente estudo tem como limitações a falta de avaliação mais específica do nível de atividade física e a diferença do nível de escolaridade e função cognitiva entre os grupos. Sabe-se que a realização de exercício físico (intensidade e frequência), bem como o nível de atividade física e função cognitiva, são fatores que podem interferir nas concentrações basais de BDNF. Outro ponto importante, é que se trata de um estudo transversal, o que não permite a inferência de causa-efeito. Dessa forma, propõe-se a realização de um estudo longitudinal no qual seria avaliada a mudança da concentração de BDNF prospectivamente e seu impacto na evolução das alterações motoras e não motoras dos pacientes.

No entanto, os resultados são interessantes mostrando a falta de associação entre as concentrações séricas de BDNF e a limitação funcional para a amostra avaliada, mas a sua associação com os aspectos não motores da doença, como a depressão e aspectos mentais e comportamentais. Esses dados abrem um possível campo para investigação da eficácia do exercício físico na melhora desses aspectos em função do aumento da concentração dessa neurotrofina. É bem descrito na literatura que o exercício físico, principalmente o treino aeróbico em intensidade moderada, causa aumento na concentração de BDNF. Considerando que o tratamento farmacológico das alterações não motoras da DP ainda é bem limitado e nem sempre há sucesso, a abordagem por meio de exercício seria uma ferramenta potencial para aumentar a concentração de BDNF e causar impacto positivo no quadro clínico do paciente.

8 CONCLUSÃO

Os nossos resultados mostram a redução estatisticamente significativa da concentração de BDNF em indivíduos com DP quando comparados aos indivíduos do grupo controle. No entanto, a associação entre essa concentração e as medidas de capacidade funcional ocorreu apenas para o grupo controle. Apesar de o BDNF ser uma importante neurotrofina para o funcionamento de estruturas neuroanatômicas envolvidas com o comportamento motor, como o estriado que participa das vias direta e indireta dos núcleos da base e envolvido com a programação motora, a sua concentração não parece ser importante para influenciar o desempenho funcional em indivíduos com DP. No entanto, houve associação com os aspectos não motores da doença (depressão avaliada pelo BDI e alterações comportamentais avaliadas pelo UPDRS seção I).

Sugere-se a realização de estudos longitudinais no qual seria avaliada a mudança da concentração de BDNF prospectivamente e seu impacto na evolução das alterações motoras e não motoras dos pacientes. Ainda, a realização de estudos que avaliem a eficácia do exercício físico no aumento da concentração periféricas dessa neurotrofina e o impacto disso no quadro clínico da DP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADACHI, N.; NUMAKAWA, T.; RICHARDS, M.; NAKAJIMA, S.; KUNUGI, H. New insight in expression, transport, and secretion of brain-derived neurotrophic factor: Implications in brain-related diseases. **World J Biol Chem.** 5, 4, 409-428, 2014.

AHLSSKOG, J.E. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? **Neurology.** 77, 288-294, 2011.

ALVES, G.; WENTZEL-LARSEN, T.; AARSLAND, D.; LARSEN, J.P. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. **Neurology.** 65, 9, 1436-1441, 2005.

ALTMANN, V.; SCHUMACHER-SCHUH, A.F.; RIECK, M.; CALLEGARI-JACQUES, S.M.; RIEDER, C.R.; HUTZ, M.H. Val66Met BDNF polymorphism is associated with Parkinson's disease cognitive impairment. **Neurosci Lett.** 615, 88-91, 2016.

ANGELUCCI, F.; PIERMARIA, J.; GELFO, F.; SHOFANY, J.; TRAMONTANO, M.; FIORE, M.; CALTAGIRONE, C.; PEPPE, A. The effects of motor rehabilitation training on clinical symptoms and serum BDNF levels in Parkinson's disease subjects. **Can J Physiol Pharmacol.** 94, 4, 455-461, 2016.

ASCHERIO, A.; SCHWARSCHILD, M. A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. **Lancet Neurol.** 15, 12, 1257-1272, 2016.

BARBOSA, M.T.; CARAMELLI, P.; MAIA, D.P.; CUNNINGHAM, M.C.; GUERRA, H.L.; LIMA-COSTA, M.F.; CARDOSO, F. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). **Mov Disord.** 21, 6, 800-808, 2006.

BARDE, Y.A.; EDGAR, D.; THOENEN, H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. **The EMBO Journal.** 1, 5, 549-553, 1982.

BAYDYUK, M.; XU, B. BDNF signaling and survival of striatal neurons. **Front Cell Neurosci.** 8, 254, 2014.

Begliuomini, S.; Lenzi, E.; Ninni, F.; Casarosa, E.; Merlini, S.; Pluchino, N.; Valentino, V.; Luisi, S.; Luisi, M.; Genazzani, A.R. Plasma brain derived neurotrophic factor daily variations in men: correlation with cortisol circadian rhythm. **Journal of Endocrinology.** 197, 429-435, 2008.

BEITZ, J.M. Parkinson's disease: a review. **Frontiers in Bioscience**. S6, 65-74, 2014. <https://www.bioscience.org/2014/v6s/af/S415/fulltext.htm>

BENRAISS, A.; CHMIELNICKI, E.; LERNER, K.; ROH, D.; GOLDMAN, S.A. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. **J Neurosci**. 21, 17, 6718-6731, 2001.

BESUSSO, D.; GEIBEL, M.; KRAMER, D.; SCHNEIDER, T.; PENDOLINO, V.; PICCONI, B.; CALABRESI, P.; BANNERMAN, D.M.; MINICHELLO, L. BDNF–TrkB signaling in striatopallidal neurons controls inhibition of locomotor behavior. **Nat Commun**. 4, 2031, 2013.

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

BESSIS, A.; CÉCHADE, C.; BERNARD, D.; ROUMIER, A. Microglial control of neuronal death and synaptic properties. **Glia**. 55, 3, 233-238, 2007.

BINDER, D.K.; SCHARFMAN, H.E. Brain-derived Neurotrophic Factor. **Growth Factors**. 22, 3, 123–131, 2004.

BIUNDO, R.; WEIS, L.; FACCHINI, S.; FORMENTO-DOJOT, P.; VALLELUNGA, A.; PILLERI, M.; ANTONINI, A. Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. **Parkinsonism Relat Disord**. 20, 4, 394-399, 2014.

BLONDER, L.X.; SLEVIN, J.T. Emotional dysfunction in Parkinson's disease. **Behav Neurol**. 24, 3, 201-217, 2011.

BOVOLENTA, T.M.; FELICIO, A.C. How do demographic transitions and public health policies affect patients with Parkinson's disease in Brazil? **Clinical Interventions in Aging**. 12, 197–205, 2017.

BOHANNON, R.W. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20–79 years: reference values and determinants. **Age Ageing**. 26, 15–19, 1997.

BRAAK, H.; DEL TREDICI, K.; RÜB, U.; DE VOS, R.A.; JANSEN STEUR, E.N.; BRAAK, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiol Aging**. 24, 2, 197-211, 2003.

BRYANT, M.S.; HOU, J.G.; COLLINS, R.L.; PROTAS, E.J. Contribution of Axial Motor Impairment to Physical Inactivity in Parkinson Disease. **Am J Phys Med Rehabil.** 95, 5, 348-354, 2016.

BROWN, R.G.; DITTNER, A.; FINDLEY, L.; WESSELY, S.C. The Parkinson fatigue scale. **Parkinsonism Relat Disord.** 11, 1, 49-55, 2005.

BRUCKI, S.M.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P.H.; OKAMOTO, I.H. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr.** 61, 3B, 777-781, 2003

BRUNONI, A.R.; LOPES, M.; FREGNI, F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. **Int J Neuropsychopharmacol.** 11, 1169-1180, 2008.

BUDRYS, V. Parkinson's disease before Parkinson, Vilnius 1814. **J R Soc Med.** 98, 4, 178-179, 2005.

BURDICK, D.J.; CHOLERTON, B.; WATSON, G.S.; SIDEROWF, A.; TROJANOWSKI, J.Q.; WEINTRAUB, D.; RITZ, B.; RHODES, S.L.; RAUSCH, R.; FACTOR, S.A.; WOOD-SIVERIO, C.; QUINN, J.F.; CHUNG, K.A.; SRIVATSAL, S.; EDWARDS, K.L.; MONTINE, T.J.; ZABETIAN, C.P.; LEVERENZ, J.B. People with Parkinson's disease and normal MMSE score have a broad range of cognitive performance. **Mov Disord.** 29, 10, 1258-1264, 2014.

BUS, B.A.; TENDOLKAR, I.; FRANKE, B.; DE GRAAF, J.; DEN HEIJER, M.; BUITELAAR, J.K.; OUDE VOSHAAR, R.C. Serum brain-derived neurotrophic factor: Determinants and relationship with depressive symptoms in a community population of middle-aged and elderly people. **World J Biol Psychiatry.** 1, 39-47, 2012.

BRUSSE, K.J.; ZIMDARS, S.; ZALEWSKI, K.R.; STEFFEN, T.M. Testing functional performance in people with Parkinson disease. **Phys Ther.** 85, 134-141, 2005.

CALNE, D. A definition of Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord.** 11, S39-S40, 2005.

CANNING, C.G.; ADA, L.; JOHNSON, J.J.; MCWHIRTER, S. Walking capacity in mild to moderate Parkinson's disease. **Arch Phys Med Rehabil.** 87, 371-375, 2006.

CARDENAS-MORALES, L.; GRO'N, G.; SIM, E-J.; STINGL, J.C.; KAMMER, T. Neural Activation in Humans during a Simple Motor Task Differs between BDNF Polymorphisms. **PLoS ONE.** 9, 5, e96722, 2014.

CHAUDHURI, K.R.; FUNG, V.S.C. **Fast Facts: Parkinson's Disease**. Ed: Health Press Limited Health Press Limited, Elizabeth House, Queen Street, Abingdon, Oxford OX14 3LN, UK. Fourth edition, 2016. Disponível em: http://www.fastfacts.com/_files/samplefiles/FF_Parkinsons-Disease-4e_sample.pdf.

CHEN, K.W.; CHEN, L. Epigenetic Regulation of BDNF Gene during Development and Diseases. **Int J Mol Sci**. 6, 18, 3, pii: E571, 2017.

CHO, K.; CHOI, G.-E. Microglia: Physiological Functions Revealed through Morphological Profiles. **Folia Biologica (Praha)**. 63, 85-90, 2017.

CIERI, D.; BRINI, M.; CALÌ, T. Emerging (and converging) pathways in Parkinson's disease: keeping mitochondrial wellness. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. 483, 1020-1030, 2017.

COELHO, F.G.M.; VITAL, T.M.; NOVAIS, I.P.; COSTA, G.A.; STELLA, F.; SANTOS-GALDUROZ, R.F. Desempenho cognitivo em diferentes níveis de escolaridade de adultos e idosos ativos. **Rev Bras Geriatr Gerontol**. 15, 1, 7-15, 2012.

COMBS, S.A.; DIHEL, M.D.; FILIP, J.; LONG, E. Short-distance walking speed tests in people with Parkinson disease: Reliability, responsiveness, and validity. **Gait & Posture**. 39, 2, 784-788, 2014.

DA COSTA, R.O.; GADELHA-FILHO, C.V.J.; DA COSTA, A.E.M.; FEITOSA, M.L.; DE ARAÚJO, D.P.; DE LUCENA, J.D.; DE AQUINO, P.E.A.; LIMA, F.A.V.; NEVES, K.R.T.; DE BARROS VIANA, G.S. The Treadmill Exercise Protects against Dopaminergic Neuron Loss and Brain Oxidative Stress in Parkinsonian Rats. **Oxid Med Cell Longev**. 2017, 2138169, 2017.

DAVIE, C.A. A review of Parkinson's disease. **British Medical Bulletin**. 86, 109-127, 2008.

DORSEY, E.R.; CONSTANTINESCU, R.; THOMPSON, J.P. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. **Neurology**. 68, 5, 384-386, 2007.

DUNCAN, R.P.; COMBS-MILLER, S.A.; MCNEELYA, M.E.; LEDDYD, A.L.; CAVANAUGH, J.T.; DIBBLEF, L.E.; ELLISG, T.D.; FORDH, M.P.; FOREMANF, K.B.O.; EARHARTA, G.M. Are the average gait speeds during the 10 meter and 6 minute walk tests redundant in Parkinson disease? **Gait & Posture**. 52, 178-182, 2017.

EGAN, M.F.; KOJIMA, M.; CALLICOTT, J.H.; GOLDBERG, T.E.; KOLACHANA, B.S.; BERTOLINO, A.; ZAITSEV, E.; GOLD, B.; GOLDMAN, D.; DEAN, M.; LU, B.; WEINBERGER, D.R. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 112, 2, 257–269, 2003.

FAHN, S.; ELTON, R.L. **UPDRS Development Committee**. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. 2nd edn Macmillan Healthcare Information; Florham Park, NJ: 1987. pp. 153–163, pp. 293–304.

FALAKI, A.; HUANG, X.; LEWIS, M.M.; LATASH, M.L. Impaired Synergic Control of Posture in Parkinson's Patients without Postural Instability. *Gait & Posture*. 44, 209–215, 2016.

FALVO, M. J.; EARHART, G.M. Six-minute walk distance in persons with parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 90, 6, 1004-1008, 2009.

FELDMANN, A.; ILLES, Z.; KOSZTOLANYI, P.; ILLES, E.; MIKE, A.; KOVER, F.; BALAS, I.; KOVACS, N.; NAGY, F. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord*. 23, 42–46, 2008.

FERNANDES, B.S. (2009). **Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no transtorno bipolar: uma metanálise**. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre).

FRIEDMAN, J.H.; ALVES, G.; HAGELL, P.; MARINUS, J.; MARSH, L.; MARTINEZ-MARTIN, P.; GOETZ, C.G.; POEWE, W.; RASCOL, O.; SAMPAIO, C.; STEBBINS, G.; SCHRAG, A. 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.

FUKUOKA, T.; KONDO, E.; DAI, Y.; HASHIMOTO, N.; NOGUCHI, K. Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *J Neurosci*. 21, 13, 4891-4900, 2001.

GARBER, C.E.; FRIEDMAN, J.H. Effects of fatigue on physical activity and function in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 60, 1119-1124, 2003.

GELOSO, M.C.; CORVINO, V.; MARCHESE, E.; SERRANO, A.; MICHETTI, F.; D'AMBROSI, N. The Dual Role of Microglia in ALS: Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Front Aging Neurosci*. 9, 242, 2017.

GILAT, M.; BELLB, P.T.; MARTENSA, K.A.E.; GEORGIADESA, M.J.; HALLA, J.M.; WALTONA, C.C.; LEWISA, S.J.G.; SHINEC, J.M. Dopamine depletion impairs gait automaticity by altering cortico-striatal and cerebellar processing in Parkinson's disease. **NeuroImage**. 152, 207–220, 2017.

GOETZ, C.G. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. **Cold Spring Harb Perspect Med**. 1, 1, a008862, 2011.

GULYAEVA, N.V. Interplay between Brain BDNF and Glutamatergic Systems: A Brief State of the Evidence and Association with the Pathogenesis of Depression. **Biochemistry**. 82, 3, 301-307, 2017.

GUNSTAD, J.; BENITEZ, A.; SMITH, J.; GLICKMAN, E.; SPITZNAGEL, M.B.; ALEXANDER, T.; JUVANCIC-HELTZEL, J.; MURRAY, L. Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. **J. Geriatr. Psychiatry Neurol**. 21, 3, 166-170, 2008.

GUSTOT, A.; GALLEA, J.I.; SARROUKH, R.; CELEJ, M.S.; RUYSSCHAERT, J.M.; RAUSSENS, V. Amyloid fibrils are the molecular trigger of inflammation in Parkinson's disease. **Biochem. J**. 471, 323–333, 2015.

HALLIDAY, G.M.; BLUMBERGS, P.C.; COTTON, R.G.; BLESSING, W.W.; GEFFEN, L.B. Loss of brainstem serotonin-and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. **Brain Res**. 510, 1, 104–107, 1990.

HABER, S.N. Corticostriatal circuitry. **Dialogues Clin Neurosci**. 18, 1, 7-21, 2016.

HASBI, AHMED.; FAN, T.; ALIJANIARAM, M.; NGUYEN, T.; PERREAULT, M.L.; O'DOWD, B.F.; GEORGE, S.R. Calcium signaling cascade links dopamine D1-D2 receptor heteromer to striatal BDNF production and neuronal growth. **PNAS**. 106, 50, 21377-21382, 2009.

HIRSCH, E.C.; GRAYBIEL, A.M.; DUYCKAERTS, C.; JAVOY-AGID, F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. **Proc Natl Acad Sci USA**. 84, 16, 5976–5980, 1987.

HOEHN, M.M.; YAHR, M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**. 17, 5, 427-442, 1967.

HOWELLS, D.W.; PORRITT, M.J.; WONG, J.Y.; BATCHELOR, P.E.; KALNINS, R.; HUGHES, A.J.; DONNAN, G.A. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. **Exp Neurol**. 166, 1, 127-135, 2000.

HUANG, T.; LARSEN, K.T.; RIED-LARSEN, M.; MOLLER, N.C.; ANDERSEN, L.B. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. **Scand J Med Sports**. 24, 1-10, 2013.

HUGHES, A.J.; DANIEL, S.E.; KILFORD, L.; LEES, A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. **JNNP**. 55, 181-184, 1992.

JAHANSHAHI, M.; OBESO, I.; ROTHWELL, J.C.; OBESO, J.A. A fronto–striato–subthalamic–pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. **Nature Reviews | Neuroscience**. 16, 719-732, 2015.

JANKOVIC, J.; MCDERMOTT, M.; CARTER, J.; GAUTHIER, S.; GOETZ, C.; GOLBE, L.; HUBER, S.; KOLLER, W.; OLANOW, C.; SHOULSON, I. et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. **Neurology**. 40, 10, 1529–1534, 1990.

JANVIN, C.; AARSLAND, D.; LARSEN, J.P.; HUGDAHL, K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. **Dement Geriatr Cogn Disord**. 15, 3, 126-131, 2003.

JANVIN, C.C.; LARSEN, J.P.; AARSLAND, D.; HUGDAHL, K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. **Mov Disord**. 21, 9, 1343-1349, 2006.

JELLINGER, K.A. Overview of morphological changes in Parkinson's disease. **Adv Neurol**. 45, 1–18, 1987.

JELLINGER, K.A. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. **J Neural Transm**. 122, 1429–1440, 2015.

KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSEL, T.M.; SIEGELBAUM, S.A.; HUDSPETH, A.J. **Princípios de Neurociências**. Editora: McGraw-Hill, 5ª ed., cap. 43, 852-866, 2014.

KANG, H.; WELCHER, A.A.; SHELTON, D.; SCHUMAN, E.M. Neurotrophins and time: different roles for TrkB signaling in hippocampal long-term potentiation. **Neuron**. 19, 653–664, 1997.

KHALIL, H.; ALOMARI, M.A.; KHABOUR, O.F.; AL-HIESHAN, A.; BAJWA, J.A. Relationship of circulatory BDNF with cognitive deficits in people with Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**. 362, 217–220, 2016.

KHAN, M.A.; QUADRI, S.A.; TOHID, H.B. A comprehensive overview of the neuropsychiatry of Parkinson's disease: A review. **Menninger Clin**. 81, 1, 53-105, 2017.

KORTE, M.; CARROL, P.; WOLF, E.; THOENEN, H.; BONHOEFFER, T. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. **Proc Natl Acad Sci USA**. 92, 8856–8860, 1995.

KORTE, M.; GRIESBECK, O.; GRAVEL, C.; CARROL, P.; STAIGER, V.; THOENEN, H.; BONHOEFFER, T. Virus-mediated gene transfer into hippocampal CA1 region restores long-term potentiation in brain-derived neurotrophic factor mutant mice. **Proc Natl Acad Sci USA**. 93, 12547–12552, 1996.

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. Neurol. Scand**. 123, 2, 130-136, 2011.

LASKE, C.; STELLOS, K.; HOFFMANN, N.; STRANSKY, E.; STRATEN, G.; ESCHWEILER, G.W.; LEYHE, T. Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. **Int. J. Neuropsychopharmacol**. 14, 3, 399–404, 2011.

LEAVY, B.; KWAK, L.; HAGSTRÖMER, M.; FRANZÉN, E. Evaluation and implementation of highly challenging balance training in clinical practice for people with Parkinson's disease: protocol for the HiBalance effectiveness-implementation trial. **BMC Neurology**. 17, 27, 2017.

LEE, A.; GILBERT, R.M. Epidemiology of Parkinson Disease. **Neurol Clin**. 34, 955–965, 2016.

LEE, H.K.; ALTMANN, L.J.P.; MCFARLAND, N.; HASS, C.J. The relationship between balance confidence and control in individuals with Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**. 26, 24-28, 2016.

LEENTJENS, A.F.; VERHEY, F.R.; LUIJCKX, G.J.; TROOST, J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. **Mov Disord**. 15, 1221–1224, 2000.

LESSMANN, V.; GOTTMANN, K.; MALCANGIO, M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. **Progress in Neurobiology**. 69, 5, 341–374, 2003.

LIN, C.C.; HUNG, Y.Y.; TSAI, M.C.; HUANG, T.L. Increased serum brain-derived neurotrophic factor in male schizophrenic patients with metabolic syndrome. **Medicine**. 96, 22, e7089, 2017.

LINNARSSON, S.; BJÖRKLUND, A.; ERNFORS, P. Learning deficit in BDNF mutant mice. **Eur J Neurosci**. 9, 12, 2581-2687, 1997.

LINDHOLM, B.; NILSSON, M.H.; HANSSON, O.; HAGELL, P. External validation of a 3-step falls prediction model in mild Parkinson's disease. **J Neurol**. 263, 12, 2462–2469, 2016.

LU, B.; NAGAPPAN, G.; LU, Y. BDNF and Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Dysfunction. **Neurotrophic Factors**. 223–250, 2014.

LYNCH, M. Long-term potentiation and memory. **Physiol. Rev.** 84, 1, 87–136, 2004.

MACHADO, A.B.M.; HAERTEL, L.M. **Neuroanatomia funcional**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2006, cap. 24, 235-240.

MARQUEZ, C.M.S.; VANAUDENAERDE, B.; TROOSTERS, T.; WENDEROTH, N. High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. **Journal of Applied Physiology**. 119, 12, 1363-1373, 2015.

MEDIJAINEN, K.; PAASUKE, M.; LUKMANN, A.; TABA, P. Functional Performance and Associations between Performance Tests and Neurological Assessment Differ in Men and Women with Parkinson's Disease. **Behavioural Neurology**. Article ID 519801, 7 p., 2015.

MICHEL, P.P.; HIRSCH, E.C.; HUNOT, S. Understanding Dopaminergic Cell Death Pathways in Parkinson Disease. **Neuron**. 90, 675-691, 2016.

MOGI, M.; TOGARI, A.; KONDO, T.; MIZUNO, Y.; KOMURE, O.; KUNO, S.; ICHINOSE, H.; NAGATSU, T. Brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. **Neurosci. Lett**. 270, 45-48, 1999.

MORRIS, S.; MORRIS, E.; IANSEK, R. Reliability of measurements obtained with the Timed "Up and Go" Test in people with Parkinson's disease. **Phys Ther**. 81, 810-817, 2001.

MURER, M.G.; YAN, Q.; RAISMAN-VOZARI, R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. **Prog. Neurobiol.** 63, 71–124, 2001.

NESPOLLO, A.M.; MARCON, S.R.; LIMA, N.V.P.; DIAS, T.L.; MARTÍNEZ ESPINOSA, M. Health Conditions and Memory Performance: a study with older adult women. **Rev Bras Enferm.** 70, 3, 640-646, 2017.

NAGAHARA, A.H.; TUSZYNSKI, M.H. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. **Nature Reviews Drug Discovery.** 10, 209-219, 2011.

NOCERA, J.R.; STEGENOLLER, E.I.; MALATY, I.A.; OKUN, M.S.; MARSISKE, M.; HASS, C.J.; NATIONAL PARKINSON FOUNDATION QUALITY IMPROVEMENT INITIATIVE INVESTIATORS. Using the timed up & go test in a clinical setting to predict falling in Parkinson's disease. **Arch Phys Med Rehabil.** 94, 1300-1305, 2013.

PAN, W.A.; 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.

PARKHURST, C.N.; YANG, G.; NINAN, I.; SAVAS, J.N.; YATES, J.R.3rd, LAFAILLE, J.J.; HEMPSTEAD, B.L.; LITTMAN, D.R.; GAN, W.B. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. **Cell.** 155, 7, 1596-15609, 2013.

PATTERSON, S.L.; ABEL, T.; DEUEL, T.A.S.; MARTIN, K.C.; ROSE, J.C.; KANDEL, E.R. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. **Neuron.** 16, 6, 1137–1145, 1996.

PARAIN, K.; MURER, M.G.; YAN, Q.; FAUCHEUX, B.; AGID, Y.; HIRSCH, E.; RAISMAN-VOZARI, R.. Reduced expression of BDNF protein in Parkinson's disease substantia nigra. **NeuroReport.** 10, 557-561, 1999.

PEDERSEN, B.K.; PEDERSEN, M.; KRABBE, K.S.; BRUUNSGAARD, H.; MATTHEWS, V.B.; FEBBRAIO, M.A. Role of exercise-induced brains-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy hemeostasis in mammals. **Exp Physiol.** 94, 12, 1153-1160, 2009.

PENCEA, V.; BINGAMAN, K.D.; WIEGAND, S.J.; LUSKIN, M.B. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. **J Neurosci.** 21, 17, 6706-6717, 2001.

PEREIRA, J.R.; DOS SANTOS, L.V.; SANTOS, R.M.S.; CAMPOS, A.L.F.; PIMENTA, A.L.; DE OLIVEIRA, M.S.; BACHETI, G.G.; ROCHA, N.P.; TEIXEIRA, A.L.; CHRISTO, P.P.; SCALZO, P.L. IL-6 serum levels are elevated in Parkinson's disease patients with fatigue compared to patients without fatigue. **Journal of the Neurological Sciences**. 370, 153–156, 2016.

PODUSLO J, CURRAN G. Permeability at the blood–brain and blood–nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. **Mol. Brain Res**. 36, 280–286, 1996.

POSTUMA, R.B.; BERG, D.; STERN, M.; POEWE, W.; OLANOW, C.W.; OERTEL, W.; OBESO, J.; MAREK, K.; LITVAN, I.; LANG, A.E.; HALLIDAY, G.; GOETZ, C.G.; GASSER, T.; DUBOIS, B.; CHAN, P.; BLOEM, B.R.; ADLER, C.H.; DEUSCHL, G. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. **Movement Disorders**. 30, 12, 1591-1599, 2015.

PRINGSHEIM, T.; JETTE, N.; FROLKIS, A.; STEEVES, T.D.L. The Prevalence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **Movement Disorders**. 29, 13, 1583-1590, 2014.

QURESHI, S.U.; AMSPOKER, A.B.; CALLEO, J.S.; KUNIK, M.E.; MARSH, L. Anxiety disorders, physical illnesses, and health care utilization in older male veterans with Parkinson disease and comorbid depression. **J Geriatr Psychiatry Neurol**. 25, 4, 233-239, 2012.

REICHARDT, L.F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. **Phil. Trans. R. Soc. B**. 361, 1545–1564, 2006.

REYES-IZQUIERDO T¹, NEMZER B, SHU C, HUYNH L, ARGUMEDO R, KELLER R, PIETRZKOWSKI Z. Modulatory effect of coffee fruit extract on plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in healthy subjects. **Br J Nutr**. 2013 Aug 28;110(3):420-5. doi: 10.1017/S0007114512005338. Epub 2013 Jan 14.

RIETDIJK, C.D.; PEREZ-PARDO, P.; GARSSSEN, J.; VAN WEZEL, R.J.; KRANEVELD, A.D. Exploring Braak's Hypothesis Of Parkinson's Disease. **Front Neurol**. 8, 37, 1-9, 2017.

RITZ, B.; RHODES, S.L.; BORDELON, Y.; BRONSTEIN, J. α -Synuclein genetic variants predict faster motor symptom progression in idiopathic Parkinson disease. **PLoS One**. 7, 5, e36199, 2012.

SACHDEV, P.S.; LIPNICKI, D.M.; KOCHAN, N.A.; CRAWFORD, J.D.; THALAMUTHU, A.; ANDREWS, G.; BRAYNE, C.; MATTHEWS, F.E.; STEPHAN, B.C.; LIPTON, R.B.; KATZ, M.J.; RITCHIE, K.; CARRIÈRE, I.; ANCELIN, M.L.; LAM, L.C.; WONG, C.H.; FUNG, A.W.; GUAITA, A.; VACCARO, R.; DAVIN, A.; GANGULI, M.; DODGE, H.;

HUGHES, T.; ANSTEY, K.J.; CHERBUIN, N.; BUTTERWORTH, P.; PIN NG, T.; GAO, Q.; REPPERMUND, S.; BRODATY, H.; SCHUPF, N.; MANLY, J.; STERN, Y.; LOBO, A.; LOPEZ-ANTON, R.; SANTABÁRBARA, J.; COHORT STUDIES OF MEMORY IN AN INTERNATIONAL CONSORTIUM (COSMIC). The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. **PLoS One**. 10, 11, e0142388, 2015.

SAUERBIER, A.; JENNER, P.; TODOROVA, A.; CHAUDHURI, K.R. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 22, 1, 41–46, 2016.

SAVITZ, J.; SOLMS, M.; RAMESAR, R. The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. **Genes Brain Behav**. 5, 4, 311–328, 2006.

SCARIOT, V.; CLAUDINO, R.; CRISTHINA, E.; LOURDES, J.; SANTOS, M. Anticipatory and compensatory postural adjustments during catching a ball in condition of postural instability and stability. **Fisioter Pesq**. 19, 3, 228-235, 2012.

SCALZO, P., KUMMER, A., BRETAS, T.L., CARDOSO, F., TEIXEIRA, A.L. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. **P J Neurol**. 257, 4, 540-545, 2010a.

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

SCHENKMAN, M.; CUTSON, T.; KUCHIBHATLA, M.; CHANDLER, J.; PIEPER, C. Reliability of impairment and physical performance measures for persons with Parkinson's disease. **Phys Ther**. 77, 19-27, 1997.

SCHUTTE, C.E.; MALAN, L.; SCHEEPERS, J.D.; OOSTHUIZEN, W.; COCKERAN, M.; MALAN, N.T. Cortisol:brain-derived neurotrophic factor ratio associated with silent ischaemia in a black male cohort: the SA BPA study. **Cardiovasc J Afr**. 27, 6, 387-391, 2016.

SEN, S.; DUMAN, R.; SANACORA, G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. **Biol Psychiatry**. 64, 527-532, 2008.

SILBERMAN, C.D.; LAKS, J.; CAPITAO, C.F.; RODRIGUES, C.S.; MOREIRA, I.; ENGELHARDT, E. Recognizing depression in patients with Parkinson's disease: accuracy and specificity of two depression rating scale. **Arq Neuropsiquiatr**. 64, 407–411, 2006.

SMULDERS, K.; VAN NIMWEGEN, M.; MUNNEKE, M.; BLOEM, B.R.; KESSELS, R.P.; ESSELINK, R.A. Involvement of specific executive functions in mobility in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord.** 19, 1, 126-128, 2013.

STARKSTEIN, S.E.; BOLDUC, P.L.; MAYBERG, H.S.; PREZIOSI, T.J.; ROBINSON, R.G. Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 53, 7, 597-602, 1990.

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. **Phys Ther.** 88, 733-746, 2008.

SUBRAMANIAM, S.R.; FEDEROFF, H.J. Targeting Microglial Activation States as a Therapeutic Avenue in Parkinson's Disease. **Front. Aging Neurosci.** 9, 176, 1-18, 2017.

SZUHANY, K.L.; BUGATTI, M.; OTTO, M.W. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. **J Psychiatr Res.** 60, 56-64, 2015.

TITOVA, N.; PADMAKUMAR, C.; LEWIS, S.J.G.; CHAUDHURI, K.R. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? **J Neural Transm.** 124, 8, 907-914, 2017.

TOMBAUGH, T.N.; MCINTYRE, N.J. The mini-mental state examination: a comprehensive review. **J Am Geriatr Soc.** 40, 9, 922-935, 1992.

TROOSTERS, T.; GOSSELINK, R.; DECRAMER, M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. **Eur Respir J.** 14, 270-274, 1999.

TRZEPACZ, P.T.; HOCHSTETLER, H.; WANG, S.; WALKER, B.; SAYKIN, A.J. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. **BMC Geriatr.** 15, 107, 2015.

UUTELA, M.; LINDHOLM, J.; LOUHIVUORI, V.; WEI, H.; LOUHIVUORI, L.M.; PERTOVAARA, A.; AKERMAN, K.; CASTRÉN, E.; CASTRÉN, M.L. Reduction of BDNF expression in Fmr1 knockout mice worsens cognitive deficits but improves hyperactivity and sensorimotor deficits. **Genes Brain Behav.** 11, 5, 513-523, 2012.

VAN UEM, J.M.T.; WALGAARD, S.; AINSWORTH, E.; HASMANN, S.E.; HEGER, T.; NUSSBAUM, S.; HOBERT, M.A.; MICÓ-AMIGO, E.M.; VAN LUMMEL, R.C.; BERG, D.; MAETZLER, W. Quantitative Timed-Up-and-Go and Cognitive Parameters and HRQoL in PD. **PLOS ONE.** 11, 4, e0151997, 2016.

VENTRIGLIA, M.; ZANARDINI, R.; BONOMINI, C.; ZANETTI, O.; VOLPE, D.; PASQUALETTI, P.; GENNARELLI, M.; BOCCHIO-CHIAVETTO, L. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases. **Biomed Res Int.** 2013, 901082, 2013.

VERHEYDEN, G.; KAMPSHOFF, C.; BURNETT, M.; CASHELL, J.; MARTINELLI, L.; NICHOLAS, A.; STACK, E.; ASHBURN, A. Psychometric Properties of 3 Functional Mobility Tests for People With Parkinson Disease. **Phys Ther.** 94, 2, 230-239, 2014.

XIONG, J.Y.; LI, S.C.; SUN, Y.X.; ZHANG, X.S.; DONG, Z.Z.; ZHONG, P.; SUN, X.R. Long-term treadmill exercise improves spatial memory of male APP^{swe}/PS1^{dE9} mice by regulation of BDNF expression. And microglia activation. **Biol Sport.** 32, 4, 295-300, 2015.

WARD, D.D.; SUMMERS, M.J.; SAUNDERS, N.L.; RITCHIE, K.; SUMMERS, J.J.; VICKERS, J.C. The BDNF Val66Met polymorphism moderates the relationship between cognitive reserve and executive function. **Transl Psychiatry.** 5, e590, 2015.

XU, X.; JI, H.; LIU, G.; WANG, Q.; LIU, H.; SHEN, W.; LI, L.; XIE, X.; ZHOU, W.; DUAN S. A significant association between BDNF promoter methylation and the risk of drug addiction. **Gene.** 584, 1, 54-59, 2016.

ZOLADZ, J.A.; PILC, A. The Effect of Physical Activity on the Brain Derived Neurotrophic Factor: From animal to human studies. **Journal of Physiology and Pharmacology.** 61, 5, 533-541, 2010.

ZOLADZ, J.A.; MAJERCZAK, J.; ZELIGOWSKA, E.; MENCEL, J.; JASKOLSKI, A.; JASKOLSKA, A.; MARUSIAK, J. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in parkinson's disease patients. **Journal of Physiology and Pharmacology.** 65, 3, 441-448, 2014.

ZHU, K.; VAN HILTEN, J.J.; MARINUS, J. Onset and evolution of anxiety in Parkinson's disease. **European Journal of Neurology.** 24, 404-411, 2017.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “IMPACTO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA, DA CAPACIDADE FUNCIONAL E EXERCÍCIO AGUDO NOS NÍVEIS PERIFÉRICOS DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E FATORES NEUOTRÓFICOS EM INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO E 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 da pesquisa que pretende avaliar o nível de atividade física e da capacidade funcional (capacidade de andar durante seis minutos), assim como realizar uma sessão aguda de atividade física, além de ter o sangue coletado para avaliar algumas substâncias no sangue. Se decidir participar dela, é importante que leia estas informações sobre o estudo e o seu papel nesta pesquisa. Você foi selecionado por ter sofrido acidente vascular encefálico ou por ter a doença de Parkinson e por ser capaz de permanecer em pé e caminhar. 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 avaliar o nível de atividade física e da capacidade funcional (através de testes que avaliam a marcha) e avaliar substâncias a partir da coleta do sangue que podem estar relacionadas com a doença antes e após a realização de uma sessão aguda de atividade física monitorada por fisioterapeutas. Também serão avaliados seu nível de independência funcional e sintomas depressivos.

3) Procedimentos do Estudo

Se concordar em participar deste estudo você será solicitado a responder algumas perguntas e realizar alguns testes para avaliar o nível de atividade física, a capacidade e independência funcional, depressão e realizar uma sessão de aguda de atividade física (30 minutos de caminhada), assim como a coleta de sangue antes e após a sessão.

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. Todo o material coletado será enviado para o Laboratório de Neurobiologia do Departamento de Morfologia do ICB-UFMG. Durante a sessão aguda de atividade física, 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 qualidade de vida. As informações obtidas por meio desse estudo poderão ser importantes para incrementar o diagnóstico, monitoramento da doença (acidente vascular encefálico ou doença de Parkinson) e a melhora da intervenção fisioterapêutica.

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 – QUESTIONÁRIO CLÍNICO

ROTEIRO DE AVALIAÇÃO

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

Nome: _____ Sexo: () F () M

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

Naturalidade: _____ Moradia nos últimos 10 anos: _____

Moradia atual: _____

Telefone: _____

HÁBITOS DE VIDA:

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

Faz atividade física? () sim () não

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

ELEGIBILIDADE

Critério de inclusão:

1-Compreende os comandos verbais () sim () não

Critério de Exclusão:

1-Doenças crônicas (ex. autoimunes) () não () sim Qual?

2-Doenças agudas (ex.: infecções) () não () sim Qual?

3- Fez uso de antiinflamatórios ou corticóides no último mês?

() não () sim Qual? _____

Quer participar do estudo? () sim () não

Motivo: _____

Está em uso de medicamento para dor? () sim () não

Qual ? _____

Elegível para o estudo

Grupo DP com dor () não () sim

Grupo DP sem dor () não () sim

Se o paciente for elegível (marcou sim para os critérios de inclusão e não para os de exclusão), iniciar

69

o procedimento de leitura e de assinatura do Termo de Consentimento do estudo.

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 _____

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) _____

Faz uso de medicamentos para Dor? () Sim () Não

Quais? (nome, dose, horário) _____

Doenças associadas: () sim () não

Quais? _____

OUTRAS OBSERVAÇÕES:

ANEXO 1 – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA

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

Projeto: CAAE – 31097014.9.0000.5149

**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 28 de agosto de 2014, o projeto de pesquisa intitulado "**Impacto do nível de atividade física, capacidade funcional e exercício agudo nos níveis periféricos de mediadores inflamatórios e fatores neurotróficos em indivíduos com diagnóstico de acidente vascular encefálico e 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.


Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO 2 – MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

Nome:

Data de avaliação: _____ Avaliador: _____

Orientação

- | | |
|--|-----|
| 1) Dia da Semana (1 ponto) | () |
| 2) Dia do Mês (1 ponto) | () |
| 3) Mês (1 ponto) | () |
| 4) Ano (1 ponto) | () |
| 5) Hora aproximada (1 ponto) | () |
| 6) Local específico (andar ou setor) (1 ponto) | () |
| 7) Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) | () |
| 8) Bairro ou rua próxima (1 ponto) | () |
| 9) Cidade (1 ponto) | () |
| 10) 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) ()

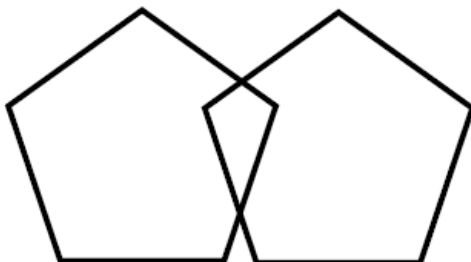
Solettrar a palavra mundo de trás para frente (O-D-N-U-M)

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

ESCALA DE AVALIAÇÃO UNIFICADA PARA A 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 deixar 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 gastrotomia.

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 = Frequentemente tem edema, formigamento ou dor, não preocupantes.
3 = Frequentes sensações dolorosas.
4 = Dor muito intensa.

III. EXPLORAÇÃO MOTORA

18) Linguagem falada

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

19) Expressão facial

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

20) Tremor em repouso

- 0 = Ausente.
1 = Leve e pouco 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 levemente 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.

IV. COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

A. DISCINESIAS

32) Duração: Qual a proporção do dia em que as discinesias estão presentes (Informações obtidas por história clínica)

- 0 = Ausentes.
1 = 1 a 25% do dia.
2 = 26 a 50% do dia.
3 = 51 a 75% do dia.
4 = 76 a 100% do dia.

33) Incapacidade: Qual o grau de incapacidade causado pelas discinesias? (Informação obtida pela história clínica, que pode se modificar durante o exame)

- 0 = Não são incapacitantes.
1 = Ligeiramente incapacitantes.
2 = Moderadamente incapacitantes.
3 = Gravemente incapacitantes.
4 = Produzem incapacidade total.

34) Discinesias dolorosas: Qual é a intensidade da dor?

- 0 = Discinesia não dolorosa.
1 = Leve.
2 = Moderada.
3 = Grave.
4 = Intensa.

35) Presença de distonia matinal (Informação obtida pela história clínica)

- 1 = Não.
2 = Sim.

B. FLUTUAÇÕES CLÍNICAS

36) Aparecem períodos "off" de forma previsível depois de uma dose de medicamento?

- 1 = Não.
2 = Sim.

37) Aparecem períodos "off" de forma imprevisível depois de uma dose de medicamento?

- 1 = Não.
2 = Sim.

38) Aparecem períodos "off" subitamente, por exemplo em poucos segundos?

- 1 = Não.
2 = Sim.

39) Que parte do dia o paciente passa em fase "off" em média?

- 0 = Ausentes.
1 = 1 a 25% do dia.
2 = 26 a 50% do dia.
3 = 51 a 75% do dia.
4 = 76 a 100% do dia.

C. OUTRAS COMPLICAÇÕES

40) O paciente sofre anorexia, náuseas ou vômitos?

- 1 = Não.
2 = Sim.

41) O paciente sofre algum transtorno de sono, por exemplo insônia ou hipersonia?

- 1 = Não.
2 = Sim.

42) O paciente tem sintomas de hipotensão postural?

- 1 = Não.
2 = Sim.

ANEXO 4 - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

Nome: _____

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

0. Não me sinto triste.
 1. Eu me sinto triste.
 2. Estou sempre triste e não consigo sair disto.
 3. Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar
-
0. Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
 1. Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
 2. Acho que nada tenho a esperar.
 3. Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
-
0. Não me sinto um fracasso.
 1. Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
 2. Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
 3. Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
-
0. Tenho tanto prazer em tudo como antes.
 1. Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
 2. Não encontro um prazer real em mais nada.
 3. Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
-
0. Não me sinto especialmente culpado.
 1. Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
 2. Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
 3. Eu me sinto sempre culpado.
-
0. Não acho que esteja sendo punido.
 1. Acho que posso ser punido.
 2. Creio que serei punido.
 3. Acho que estou sendo punido.
-
0. Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
 1. Estou decepcionado comigo mesmo.
 2. Estou enjoado de mim.
 3. Eu me odeio.
-
0. Não me sinto, de qualquer modo, pior que os outros.
 1. Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
 2. Eu me culpo sempre por minhas falhas.
 3. Eu me odeio.
-
0. Não tenho qualquer 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 irrito 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.

ANEXO 5 - ESCALA DE FADIGA DA DOENÇA DE PARKINSON

PFS-16

Parkinson's Disease Fatigue Scale (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>
Eu tenho que descansar durante o dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minha vida é limitada pela fadiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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"/>
A fadiga é um dos meus 3 piores sintomas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu me sinto completamente exausto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A fadiga me deixa relutante a me socializar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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"/>
Eu tenho a sensação de peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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"/>
Tudo que faço é um esforço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu me sinto cansado a maior parte do tempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eu me sinto totalmente esgotado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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"/>
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"/>
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"/>
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"/>