

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PARKINSON EM UMA COORTE
PROSPECTIVA: AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS CLÍNICAS E BIOMARCADORES**

NAYRON MEDEIROS SOARES

PORTO ALEGRE

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PARKINSON EM UMA COORTE
PROSPECTIVA: AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS CLÍNICAS E BIOMARCADORES**

**DISEASE PROGRESSION IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE IN A
PROSPECTIVE COHORT: CLINICAL VARIABLES AND BIOMARKERS
EVALUATION**

NAYRON MEDEIROS SOARES

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto de Mello
Rieder

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosa Maria Martins
de Almeida

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Área de concentração: Neurociências

PORTO ALEGRE

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Soares, Nayron Medeiros
PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PARKINSON EM UMA COORTE
PROSPECTIVA: AVALIAÇÃO DE VARIÁVEIS CLÍNICAS E
BIOMARCADORES / Nayron Medeiros Soares. -- 2021.
136 f.
Orientador: Carlos Roberto de Mello Rieder.

Coorientadora: Rosa Maria Martins de Almeida.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. doença de Parkinson. 2. sintomas motores. 3.
sintomas não motores. 4. ácido úrico. 5. cortisol. I.
Rieder, Carlos Roberto de Mello, orient. II. Almeida,
Rosa Maria Martins de, coorient. III. Título.

“Transportai um punhado de terra todos os dias e fareis uma montanha.”

Confúcio

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer ao meu orientador Professor Carlos Roberto de Mello Rieder pela confiança, dedicação e ensinamentos. Um profissional incrível, dedicado, sábio e humano. Foram anos de muito aprendizado, trabalho e amadurecimento, especialmente, na área dos distúrbios do movimento.

À Professora Rosa Maria Martins de Almeida, pelo acolhimento inicial, ensinamentos, incentivos, orientação e pela competência, que foram essenciais em toda a trajetória do meu doutorado e todas as fases desta tese, que além de grande amiga, atuou como minha co-orientadora.

Ao Professor Artur Schumacher Schuh, pela disponibilidade, ensinamentos e inúmeras contribuições nesta tese.

A todos os meus amigos que sempre me deram grande força, em especial, a Renata Italiano e Rosiêne Vieira pelo incentivo e companheirismo. Aos meus amigos(as) que o doutorado me proporcionou, Ana Carolina Leonardi Dutra, Bruno Elkfury Monticelli, Júlia Schneider Krimberg e a Nathalie Ribeiro Artigas, que além de participar das fases desta tese, pudemos compartilhar momentos incríveis. Também, agradeço à Débora Cardoso Corrêa e Henrique Oliveira que participaram como alunos de iniciação científica voluntária e não mediram esforços para ajudar nas coletas e fazer ciência. Agradeço a todos os envolvidos na Liga de Neurociências UFRGS/UFCSPA e aos colegas pesquisadores do Laboratório de Psicologia Experimental, Neurociências e Comportamento (LPNeC).

À minha amada Gabriela Magalhães Pereira, que sempre esteve comigo e me ajudou nesta longa jornada. Pelo carinho, respeito, amor, paciência, apoio e companheirismo de todas as horas e por quem eu tenho enorme admiração. Uma pessoa simplesmente incrível.

À minha família querida que sempre foi muito importante para mim. Agradeço a minha mãe Elizaete, pelo amor que sempre me incentivou e apoiou a alcançar os meus sonhos. Ao meu avô e minha avó, Manoel Clodoaldo (*in memoriam*) e Maria Dalva pelo carinho, amor, ensinamentos e a cada encontro reforçam meu alicerce. Às minhas queridas irmãs Nayara e Narrycia, pelo amor, amizade e apoio a busca de conhecimentos e sempre estarem presentes na minha vida. Ao meu querido sobrinho Fernando Mateus, pelas brincadeiras, descontrações, carinho e por todo amor.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), instituição pública, que proporcionou formação acadêmica de excelência e gratuita. Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), através do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE), pelo apoio

financeiro a este projeto e pela excelência e qualidade. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro a este projeto.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da UFRGS, pela oportunidade, pelo conhecimento facilitado, pela disponibilidade em ajudar e pelo empenho em zelar pela excelência.

Agradeço, especialmente, a todos os participantes deste estudo e contribuíram para o desenvolvimento da ciência.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que atinge cerca de 1 a 2% da população mundial acima dos 60 anos. A mesma possui uma heterogeneidade muito grande de manifestações motoras e não motoras. Fatores relacionados com as diferentes formas de apresentação e progressão da doença não são ainda bem esclarecidos. **OBJETIVO:** Avaliar fatores clínicos e marcadores bioquímicos associados com a progressão de sintomas motores e não motores na DP. **MÉTODOS:** Este estudo foi realizado com pacientes com diagnóstico de DP de acordo com o Banco de Cérebro de Londres e em seguimento no ambulatório de distúrbios do movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A avaliação clínica incluiu avaliação cognitiva, fluência verbal, gravidade dos sintomas, estágio da doença, qualidade de vida, presença de alterações depressivas e no controle de impulsos, avaliação do sono. Para isso foram aplicados respectivamente os seguintes questionários e escalas: MoCA, FAS, escala MDS-UDPRS, escala de Hoehn e Yahr, inventário de depressão de Beck II, escala QUIP-CS, PDQ8 e PDSS. Na avaliação bioquímica de marcadores foi realizado dosagem de ácido úrico e cortisol. **RESULTADOS:** Foram avaliados 81 pacientes no início do estudo, destes 66 foram acompanhados numa coorte prospectiva com seguimento longitudinal médio de 14 meses. Esta tese está apresentada com quatro artigos. **Artigo 1:** *“Cortisol levels, motor, cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease: a systematic review”*. Nesta revisão sistemática observou-se que níveis elevados de cortisol foram associados a piores escores funcionais avaliados pela UPDRS, depressão e comportamento de preferência de risco. As interações medicamentosas mostraram influência na regulação da liberação de cortisol, especialmente, a levodopa. **Artigo 2:** *“Low serum uric acid levels are related to levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease”*. Neste estudo, foi encontrado que os níveis séricos de ácido úrico foram menores no grupo com discinesia quando comparados ao grupo sem discinesia. A análise multivariada mostrou que níveis mais baixos de ácido úrico foram significativamente associados à discinesia (OR = 0,424; IC 95% [0,221-0,746], p = 0,005). **Artigo 3:** *“Predictors of cognitive impairment in Parkinson's disease: a prospective cohort study”*. Neste estudo avaliamos as diferenças entre os pacientes que apresentaram pioras no estado cognitivo em um ano de seguimento (definido como queda no MoCA em relação aos pacientes que se mantiveram relativamente estáveis. O fator mais importante relacionado com declínio cognitivo, definido como queda no MoCA ≥ 2 pontos em após um ano de seguimento foi a presença de maior prejuízo na avaliação inicial. (p <0,001). Os domínios em que houve maior declínio cognitivo no período de seguimento foi na memória

($p = 0,004$) e orientação ($p = 0,004$). Avaliando todos os pacientes como um único grupo não se encontrou uma piora significativa na cognição após 14 meses de seguimento. Embora um grupo de pacientes ($n = 19$) houve declínio cognitivo neste período de seguimento. Usando-se modelos estatísticos de previsão foi encontrado que os sintomas de fadiga e parkinsonismo com maior escores de rigidez estavam associados com maior risco de declínio cognitivo, respectivamente, $RR = 1,41$, IC 95%: 1,01-1,95, $p = 0,040$ e $RR = 1,10$, IC 95%: 1,02-1,20, $p = 0,015$. Em relação aos marcadores bioquímicos, houve uma redução nos níveis de cortisol sérico em pacientes com DP no acompanhamento ($p = 0,021$), mas esta não se mostrou relacionado com as alterações cognitivas. **Artigo 4:** “*Cortisol, uric acid and clinical assessment in a prediction model of motor decline in Parkinson’s Disease: one-year follow-up study.* Houve diminuição do cortisol no grupo sem declínio motor ($p = 0,006$). O ácido úrico não foi diferente entre os grupos com declínio motor ($p = 0,811$) e sem declínio motor ($p = 0,248$). A bradicinesia como sintoma inicial percebido aumentou o risco relativo em 4,7 vezes de apresentar declínio motor ($RR: 4,70$, IC 95%: 2,78-7,93, $p < 0,001$). O ácido úrico diminuiu após o acompanhamento no grupo com agravamento das discinesias ($p = 0,017$). O cortisol diminuiu no grupo sem flutuações motoras ($p = 0,026$). **CONCLUSÃO:** Há uma possível relação entre os níveis de cortisol e os sintomas na DP. O cortisol e o ácido úrico parecem desempenhar um papel importante nas complicações motoras na DP. Este estudo fornece um possível papel dos níveis séricos de AU na discinesia induzida por levodopa em pacientes com DP. Mudanças na cognição global após 14 meses são previstas em parte por algumas características clínicas como fadiga e rigidez motora na DP. A bradicinesia como o primeiro sintoma relatado parece ser um forte preditor de declínio motor.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, discinesia induzida por levodopa, sintomas motores, sintomas não motores, complicações motoras, cognição, ácido úrico, cortisol.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder that affects about 1 to 2% of the world population above 60 years. It has a very large heterogeneity of motor and non-motor manifestations. Factors related to the different forms of presentation and progression of the disease are still not well understood. **OBJECTIVE:** To assess clinical factors and biochemical markers associated with the progression of motor and non-motor symptoms in PD. **METHODS:** This study was carried out with patients diagnosed with PD according to the London Brain Bank and being followed up at the Movement Disorders Outpatient Clinic of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Clinical assessment included cognitive assessment, verbal fluency, symptom severity, disease stage, quality of life, presence of depressive and impulse control changes, sleep assessment. For this, the following questionnaires and scales were applied, respectively: MoCA, FAS, MDS-UDPRS scale, Hoehn and Yahr scale, Beck II depression inventory, QUIP-CS scale, PDQ8 and PDSS. In the biochemical evaluation of markers, uric acid and cortisol were measured. **RESULTS:** Eighty-one patients were evaluated at baseline, of which 66 were followed in a prospective cohort with a mean longitudinal follow-up of 14 months. This thesis is presented with four articles. **Paper 1:** *“Cortisol levels, motor, cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease: a systematic review”*. In this systematic review, it was observed that high levels of cortisol were associated with worse functional scores assessed by the UPDRS, depression and risk preference behavior. Drug interactions showed influence on the regulation of cortisol release, especially levodopa. **Paper 2:** *“Low serum uric acid levels are related to levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease”*. In this study, it was found that serum uric acid levels were lower in the group with dyskinesia when compared to the group without dyskinesia. Multivariate analysis showed that lower uric acid levels were significantly associated with dyskinesia (OR = 0,424; IC 95% [0,221-0,746], p = 0,005). **Paper 3:** *“Predictors of cognitive impairment in Parkinson's disease: a prospective cohort study”*. In this study, we evaluated the differences between patients who had worsening cognitive status within one year of follow-up (defined as a drop in MoCA versus patients who remained relatively stable. The most important factor related to cognitive decline, defined as a drop in MoCA ≥ 2 points in after one year of follow-up was the presence of greater impairment in the initial assessment. (p <0.001) The domains in which there was greater cognitive decline in the segment period were memory (p = 0.004) and orientation (p = 0.004). Assessing all patients as a single group, no significant worsening of cognition was found after 14 months of follow-up. Although one group of patients (n = 19) experienced

cognitive decline in this follow-up period. found that fatigue and parkinsonism symptoms with higher stiffness scores were associated with higher risk of cognitive decline, respectively, RR = 1,41, IC 95%: 1,01-1,95, p = 0,040 e RR = 1,10, IC 95%: 1,02-1,20, p = 0,015. Regarding biochemical markers, there was a reduction in serum cortisol levels in PD patients at follow-up (p = 0.021), but this was not related to cognitive alterations. **Paper 4:** “*Cortisol, uric acid and clinical assessment in a prediction model of motor decline in Parkinson’s Disease: one-year follow-up study*”. There was a decrease in cortisol in the group without motor decline (p = 0.006). Uric acid was not different between groups with motor decline (p = 0.811) and without motor decline (p = 0.248). Bradykinesia as a perceived initial symptom increased the relative risk by 4.7 times of presenting motor decline (RR: 4.70, 95% CI: 2.78-7.93, p <0.001). Uric acid decreased after follow-up in the group with worsening dyskinesias (p = 0.017). Cortisol decreased in the group without motor fluctuations (p = 0.026). **CONCLUSION:** There is a possible relationship between cortisol levels and symptoms in PD. Cortisol and uric acid appear to play an important role in motor complications in PD. This study provides a possible role for serum AU levels in levodopa-induced dyskinesia in patients with PD. Changes in global cognition after 14 months are predicted in part by some clinical features such as fatigue and motor stiffness in PD. Bradykinesia as the first reported symptom seems to be a strong predictor of motor decline.

Keywords: Parkinson's disease, uric acid, cortisol; levodopa-induced dyskinesia, motor symptoms, non-motor symptoms, motor complications, motor fluctuations.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Despigmentação da SN (painel direito) comparado com controle (painel esquerdo).
- Figura 2. Sistema de estadiamento de Braak da doença de Parkinson.
- Figura 3. Sintomas clínicos associados à progressão da doença de Parkinson.
- Figura 4. Via enzimática para a degradação das purinas.
- Figura 5. Regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal via feedback negativo.
- Figura 6. Marco conceitual.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia de busca utilizada na base de dados PubMed.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3N	Fibras do terceiro nervo
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AMP	Monofosfato de adenosina
AU	Ácido úrico
AVP	Arginina vasopressina
BDI-II	Inventário de Depressão de Beck II
CP	Pedúnculo cerebral
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i>
DP	Doença de Parkinson
FAS	Teste de fluência verbal
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GMP	Monofosfato de guanina
GR	Receptores de glicocorticoide
HPA	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
IMP	Inosina monofosfato
LID	Discinesia induzida por levodopa
MoCA	Avaliação Cognitiva Montreal
MR	Receptores de mineralocorticoide
PDQ-8	Questionário da Doença de Parkinson 8
PIGD	Instabilidade postural e dificuldade de marcha
PNP	Purina Nucleosídeo Fosforilase
QUIP-CS	Questionário para avaliação de distúrbios impulsivo-compulsivo na Doença de Parkinson - versão curta
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
RN	Núcleo vermelho
SN	Substância <i>nigra</i>
UPDRS	Escala Unificada de Avaliação na Doença de Parkinson
TD	Tremor dominante
WOF	<i>Wearing-OFF</i>

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	16
2.2 Doença de Parkinson.....	17
2.2.1 Epidemiologia.....	17
2.2.2 Etiologia e fisiopatologia.....	17
2.2.3 Sintomas clínicos e diagnóstico.....	19
2.2.4 Progressão.....	21
2.2.5 Tratamento.....	21
2.2.6 Ácido úrico e cortisol como biomarcadores prognósticos.....	22
2.2.6.1 Ácido úrico.....	22
2.2.6.2 Cortisol	24
3 MARCO CONCEITUAL	27
4 JUSTIFICATIVA	28
5 OBJETIVOS	29
5.1 Geral	29
5.2 Específicos	29
6 REFERÊNCIAS	30
7. RESULTADOS	36
7.1 ARTIGO 1	36
7.2 ARTIGO 2	56
7.3 ARTIGO 3	72
7.4 ARTIGO 4	95
8 Considerações finais.....	118
9 Perspectivas futuras	120
ANEXOS	121
ANEXO 1 - ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON (MDS-UPDRS)	122
ANEXO 2 - ESCALA "SCHWAB AND ENGLAND ACTIVITIES OF DAILY LIVING"	123
ANEXO 3 - AVALIAÇÃO COGNITIVA MONTREAL (MoCA)	124
ANEXO 4 – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK II (BDI-II)	125
ANEXO 5 – QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE DISTÚRBIOS IMPULSIVO-COMPULSIVO NA DOENÇA DE PARKINSON - Current Short (QUIP-CS)	127
ANEXO 6 - QUESTIONÁRIO DA DOENÇA DE PARKINSON (PDQ-8)	129
ANEXO 7 - Teste de Fluência Verbal (FAS)	130
ANEXO 8 - ESCALA DE SONO PARA DOENÇA DE PARKINSON (PDSS).....	131
APÊNDICES	132
APÊNDICE 1 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E SOCIODEMOGRÁFICA	133
APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	140

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo e afeta mais de 10 milhões de pessoas (Hemmerling e Wojcik-Pedziwiatr, 2020). A etiologia desta doença ainda continua em investigação, mas para maior parte dos casos parece ser multifatorial e dependente da interação entre a suscetibilidade genética e a exposição a insultos ambientais (Priyadarshi et al. 2001; Noyce et al. 2012). A doença é caracterizada por manifestações motoras decorrentes da perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra, embora haja degeneração de várias outras áreas do sistema nervoso central (Dauer e Przedborski, 2003; Demaagd e Philip, 2015) acarretando além das manifestações motoras uma série de manifestações não motoras

A DP é uma doença complexa e acompanhada por desafios clínicos, que incluem a incapacidade de fazer um diagnóstico definitivo nos estágios iniciais e dificuldades no manejo dos sintomas em estágios posteriores da doença (Kalia e Lang, 2015). O diagnóstico clínico baseia-se na presença obrigatória de bradicinesia, mais rigidez muscular e/ou tremor de repouso de baixa frequência (Hughes et al. 1992). O tratamento dos sintomas motores pode variar de acordo com o estágio da DP, mas a levodopa é o medicamento mais indicado, por ser um precursor dopaminérgico com excelente resposta motora (Rao et al. 2006). À medida que a doença progride, pode ocorrer o aparecimento de complicações relativas à medicação dopaminérgica, que são as discinesias e flutuações (Kim et al. 2019).

A DP apresenta tanto forma de apresentação como curso clínico heterogêneo. Tanto a gravidades dos sintomas motores, como dos sintomas não motores, variam muito entre os pacientes. Vários biomarcadores, clínicos e bioquímicos entre outros, têm sido investigados quanto a fatores relacionados com a apresentação e progressão da doença.

Entre marcadores bioquímicos o ácido úrico (AU) e o cortisol foram avaliados na DP em uma série de estudos. O AU é um potencial biomarcador que parece desempenhar um papel neuroprotetor importante na DP (Yu et al. 2017), de modo que, altas concentrações de urato plasmático parecem diminuir o risco dessa doença (Weisskopf et al. 2007). Além disso, há uma associação entre as complicações motoras e os níveis de AU na DP (Fukae et al. 2014; Jung et al. 2020). Outro marcador bioquímico importante é o cortisol, que parece ter uma possível relação entre a os sintomas na DP (Soares et al. 2019). Mas ainda não há um consenso sobre diferenças dos níveis de cortisol encontrados na DP, enquanto estudos relatam encontrar níveis elevados (Djamshidian et al. 2011; Breen et al. 2014; Ibrahimagic et al. 2016), outros estudos relatam encontrar níveis baixos (Müller et al. 2007; Müller e Muhlack, 2007).

Tem-se buscado estratégias para compreensão de fatores que possam facilitar o diagnóstico, monitorar a progressão da doença e avaliar respostas terapêuticas. Os estudos, apresentados nessa tese, propõem-se investigar o papel de biomarcadores clínicos e bioquímicos na progressão de sintomas motores e não motores na DP.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura teve foco nos aspectos motores e não motores da DP e marcadores bioquímicos. A busca foi realizada na base de dados *PubMed* em maio de 2021. Para identificação dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: “*Parkinson’s disease*”, “*motor symptoms*”, “*motor complications*”, “*non-motor symptoms*”, “*cognitive impairment*”, “*physiopathology*”, “*uric acid*”, “*urate*”, “*cortisol*”. Os resultados encontrados na busca são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégia de busca utilizada na base de dados PubMed.

Base	Busca Query	Resultados		
		Encontrados	Utilizados	
PUBMED	#17	Search: #1 AND #9	131	22
	#16	Search: #1 AND #8	290	18
	#15	Search: #1 AND #7	253	16
	#14	Search: #1 AND #6	26.617	10
	#13	Search: #1 AND #5	6.452	11
	#12	Search: #1 AND #4	3.309	07
	#11	Search: #1 AND #3	6.925	09
	#10	Search: #1 AND #2	18.319	22
	#9	Search: Cortisol	102.800	-
	#8	Search: Urate	44.333	-
	#7	Search: Uric acid	40.652	-
	#6	Search: Physiopathology	1.819.150	-
	#5	Search: Cognitive impairment	117.767	-
	#4	Search: Non-motor symptoms	4.048	-
	#3	Search: Motor complications	54.515	-
	#2	Search: Motor symptoms	219.944	-
	#1	Search: Parkinson’s disease	121.572	-

2.2 Doença de Parkinson

Cerca de duzentos anos depois a maioria das descrições feitas por James Parkinson sobre a síndrome neurológica em seu trabalho “*An Essay on the Shaking Palsy. 1817*” ainda resiste ao longo do tempo (Parkinson 2002; Poewe et al. 2017). A doença Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa complexa com amplo espectro de sintomas motores e não motores (Thenganatt e Jankovic, 2014). O conhecimento aprofundado sobre as características dessa doença é importante, e pode levar a maiores descobertas de novas modalidades de manejo e de tratamentos.

2.2.1 Epidemiologia

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente, que afeta 2–3% da população ≥ 65 anos de idade (De Lau e Breteler, 2006; Pringsheim et al. 2014; Hayes 2019). Possui uma distribuição universal e atinge a todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas, com discreta predominância no sexo masculino (Capriotti e Terzarkis, 2016). Uma revisão sistemática de estudos de incidência de DP encontrou uma taxa de incidência geral aproximadamente de 16-19 por 100.000 pessoas-ano (Twelves et al. 2003). No Brasil, um estudo de base populacional realizado na cidade Bambuí - MG, encontrou prevalência de 3,3% para DP idiopática entre indivíduos com 64 anos ou mais (Barbosa et al. 2006).

2.2.2 Etiologia e fisiopatologia

A etiologia da DP ainda continua em investigação. Embora em algumas formas seja genética com herança mendeliana, na maior parte dos pacientes parece ser multifatorial e dependente da interação entre a suscetibilidade genética e a exposição a insultos ambientais (Schapira 2006). Considerando que o envelhecimento é o fator de risco mais importante para a DP e podemos projetar um aumento progressivo da prevalência dessa doença. Resultados de meta-análises sugerem que além do envelhecimento, a exposição a pesticidas, habitação na zona rural e atividade na agricultura sejam fatores de risco para o desenvolvimento da DP (Priyadarshi et al. 2001), ao mesmo tempo em que o tabagismo, ingestão de café, uso de anti-inflamatórios, consumo de álcool e inibidores do canal de cálcio seriam possíveis fatores relacionados com menor risco de desenvolver a doença (Noyce et al. 2012).

A DP caracteriza-se pela morte seletiva de neurônios dopaminérgicos em estruturas dos núcleos da base, especificamente as vias nigroestriatais (Dauer e Przedborski, 2003) (Figura 1). A marca patológica da DP são os corpos de Lewy, um acúmulo intracelular contendo agregados de α -sinucleína (Armstrong e Okun, 2020). O conjunto dessas duas condições são

específicas para um diagnóstico definitivo da DP idiopática (Poewe et al. 2017). Uma provável explicação para esta morte seletiva de neurônios dopaminérgicos, pode ser relacionada à maior vulnerabilidade à insultos tóxicos decorrentes de falhas em processos bioquímicos e fisiológicos com a progressão da idade (Schapira e Jenner, 2011). A perda de dopamina no estriado leva a um aumento da excitação do circuito globo pálido interno e substância nigra reticulada, aumentando a inibição do tálamo devido a disfunção na liberação do ácido gama-aminobutírico (GABA) que, conseqüentemente, leva a uma diminuição da ativação do córtex frontal, resultando na diminuição da atividade motora da vista na DP (Demaagd e Philip, 2015).

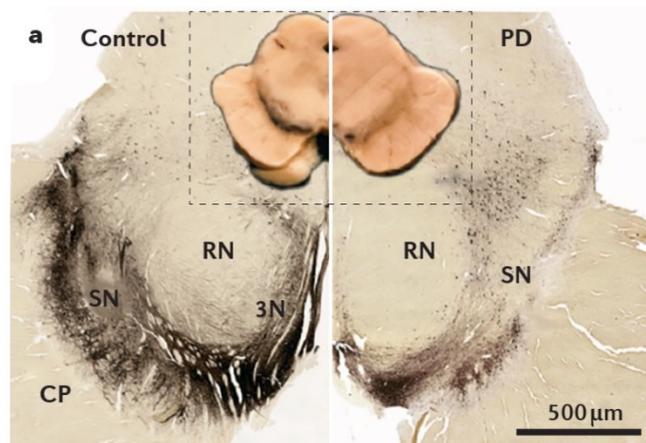


Figura 1. Despigmentação da SN (painel direito) comparado com controle (painel esquerdo) (adaptado de Poewe et al. 2017). Legenda: 3N = fibras do terceiro nervo; Control = controle; CP = pedúnculo cerebral; PD = Doença de Parkinson; RN = núcleo vermelho; SN = substância nigra.

Os corpos de Lewy parecem ter um papel neurodegenerativo com diversos padrões de lesão em diferentes estágios da DP. A hipótese dos estágios de Braak (estágios 1 – 6) é o modelo mais citado para explicar a progressão neuropatológica da DP (Braak et al. 2003), onde inclusões de α -sinucleína ocorrem em neurônios do tronco encefálico em casos assintomáticos (estágios 1 e 2), infiltram neurônios no mesencéfalo e prosencéfalo basal em casos com presença de sintomas motores (estágios 3 e 4), e posteriormente com a progressão da doença são encontrados em regiões cerebrais límbicas e neocorticais (estágios 5 e 6) (Poewe et al. 2017), Figura 2. O aparecimento e piora dos sintomas motores e outros sintomas na DP está relacionada, pelo menos em um grupo de pacientes, com a progressão da patologia da α -sinucleína (Halliday e McCann, 2009).

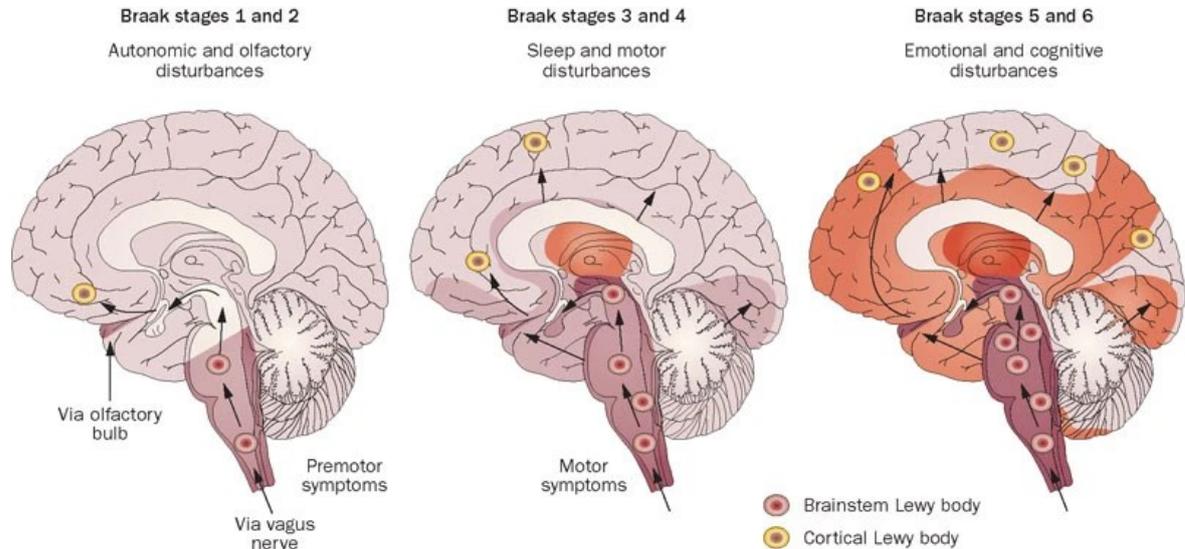


Figura 2. Sistema de estadiamento de Braak da doença de Parkinson (Doty 2012).

2.2.3 Sintomas clínicos e diagnóstico

As características clínicas da DP incluem sintomas motores e não-motores (Demaagd e Philip, 2015), Figura 3. Em estágios iniciais é comum o aparecimento da sintomatologia não-motora, que incluem disfunção olfatória, autonômica e distúrbios do sono REM que frequentemente surgem de maneira sutil, e podem iniciar até 10 anos antes do surgimento dos sintomas motores clássicos e seguir até o fim da doença (Jankovic 2008; Rana et al. 2015; Balestrino e Schapira, 2019). No entanto, no início da doença esses sintomas são difíceis de serem identificados e associados com a DP (Lee e Koh, 2015). Em estágio mais avançados da doença o declínio cognitivo é frequentemente encontrado (Aarsland et al. 2017).

Quando a doença progride, surgem os sintomas motores clássicos caracterizados como uma síndrome clínica universalmente conhecida como “parkinsonismo”, que incluem quatro sintomas cardinais: bradicinesia, rigidez muscular, tremor de repouso e instabilidade postural (Massano e Bhatia, 2012). Segundo Armstrong e Okun 2020, os sintomas podem ser definidos como: (1) bradicinesia, é o sintoma mais importante na DP, refere-se a lentidão e movimentos espontâneos voluntários progressivamente reduzidos; (2) rigidez muscular ocorre quando há resistência involuntária e independente da velocidade ao movimento passivo de uma articulação. (3) tremor de repouso ocorre em baixa frequência entre 4 a 6 Hz em um membro totalmente em repouso e não está presente durante o movimento. (4) instabilidade postural é marcada em fases tardias da doença e compromete a capacidade de uma pessoa de mudar ou manter posturas, como caminhar ou ficar em pé. Estes sintomas motores tornam-se evidentes

quando ocorre uma perda de 70-80% de neurônios pigmentados na substância *nigra pars compacta* (Herrero et al., 2015). Além disso, as alterações posturais são caracterizadas com posição de flexão cervical, de membros e quadril, que quando são exacerbadas, produzem flexões acentuadas do tronco (camptocormia), ou flexão lateral do tronco (síndrome de Pisa) (Balestrino e Schapira, 2019).

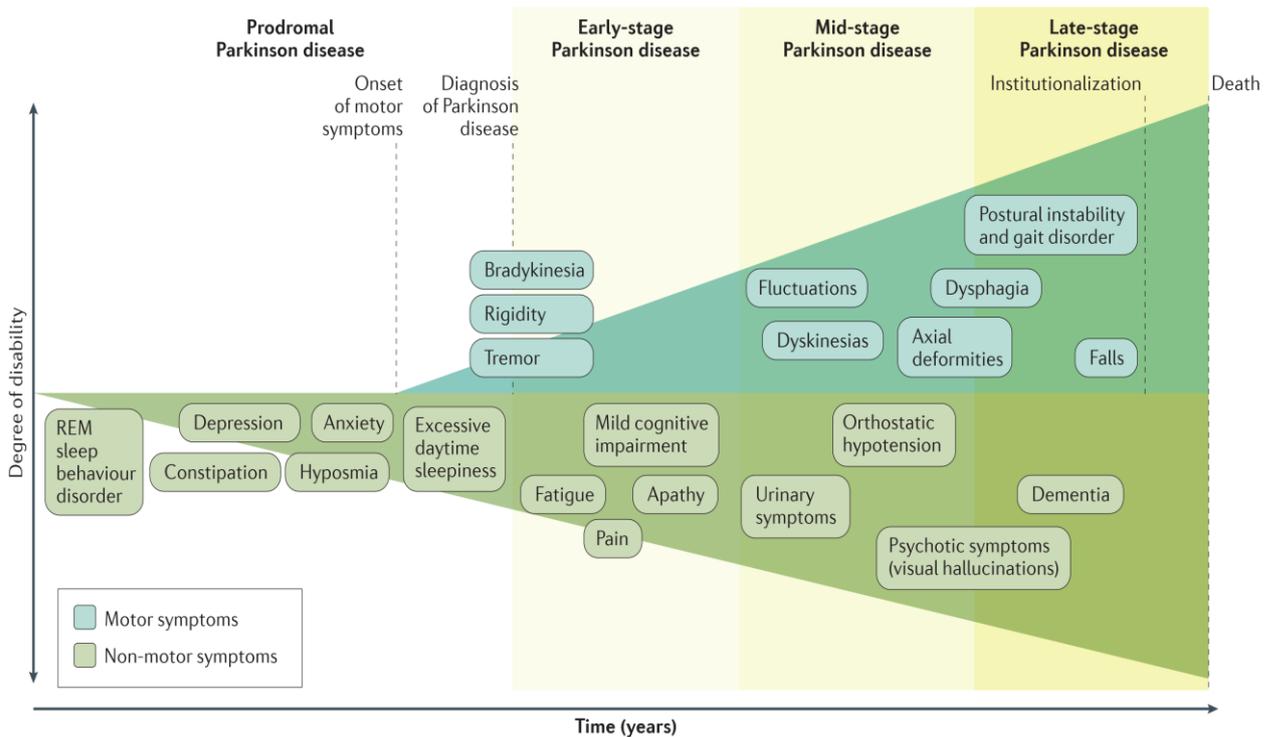


Figura 3. Sintomas clínicos associados à progressão da doença de Parkinson (Poewe et al. 2017).

Por se tratar de uma doença heterogênea, os casos de DP podem variar de acordo com o predomínio dos sintomas motores. De forma que os subtipos motores na DP podem ser classificados como: (1) Tremor dominante (TD), que apresenta usualmente um melhor prognóstico em termos de progressão; (2) Instabilidade postural e dificuldade de marcha (PIGD), que apresenta pior prognóstico e progressão mais rápida e (3) Misto ou Indeterminado, que apresenta características de ambos subtipos anteriores (Thenganatt e Jankovic, 2014).

A DP é uma doença complexa e acompanhada por desafios clínicos, incluem a incapacidade de fazer um diagnóstico definitivo nos estágios iniciais e dificuldades no manejo dos sintomas em estágios posteriores da doença (Kalia e Lang 2015). O diagnóstico baseia-se na avaliação dos sinais e sintomas clínicos, e só pode ser confirmado através de análise histológica pós-morte, onde se verifica a presença de corpos de *Lewy* e neuritos de *Lewy* em

neurônios e axônios residuais, respectivamente (Shults 2006). Embora não haja um teste específico para o diagnóstico da DP durante a vida, os critérios do branco do cérebro de Londres são usados para definir o diagnóstico clínico, e consiste em identificar a presença obrigatória de bradicinesia, mais rigidez muscular e/ou tremor de repouso de baixa frequência (Hughes et al. 1992). Há presença de um quadro inicial unilateral, que evolui de forma bilateral assimétrica com resposta à levodopa e surgimento de complicações motoras e não motoras (Balestrino e Schapira, 2019).

2.2.4 Progressão

À medida que a doença progride, ocorre uma piora dos sintomas, que antes apresentavam uma resposta controlada a medicação dopaminérgica (Connolly e Lang, 2014). De forma que, em estágios mais avançados é comum o aumento nas doses dos medicamentos, especialmente, da levodopa (Bhidayasiri e Truong, 2008). Porém, tem se evidenciado que, altas doses de levodopa ou a longa frequência do seu uso levam ao aparecimento de complicações dopaminérgicas, que dificultam o tratamento e afetam negativamente a qualidade de vida (Kim et al. 2019).

Dentre as complicações de longo prazo das terapias dopaminérgicas temos: (1) flutuações que incluem as “flutuações motoras” e “flutuações não motoras”, que ocorrem alterações entre períodos de bom controle dos sintomas (período *ON*) e períodos de controle reduzido dos sintomas (período *OFF*) (Kalia e Lang, 2015); (2) discinesias, onde ocorrem movimentos involuntários coreiformes ou distônicos e afetam cerca de 40% dos indivíduos com DP após 4 a 6 anos de tratamento com levodopa (Ahlskog e Muentner, 2001); (3) psicose induzida por drogas, ocorrem em 20-30% dos pacientes, onde podem desenvolver ilusões ou alucinações que incluem fenômenos menores, como sensação de presença ou alucinações de passagem; alucinações visuais bem formadas e menos comumente alucinações não visuais; ou outras características psicóticas como delírios (Kuzuhara 2001; Kalia e Lang 2015).

2.2.5 Tratamento

O tratamento dos sintomas motores pode ser feito com inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B), amantadina ou anticolinérgicos, agonista da dopamina ou com a levodopa que é o principal medicamento (Mouchaileh e Hughes, 2020). Além disso, os sintomas não-motores variam de modalidades terapêuticas e dependem da sintomatologia apresentada, por exemplo, ajustes ou descontinuação medicamentos antiparkinsonianos, aumento de ingestão de

fibras e líquidos (em horários adequados) e indicação de medicamentos específicos para a desordem apresentada (Rao et al. 2006).

A estimulação cerebral profunda ou *deep brain stimulation* (DBS) é uma alternativa terapêutica invasiva, consiste em fornecer uma estimulação elétrica contínua da estrutura do cérebro neural por meio de eletrodos implantados, conectados a um estimulador internalizado, geralmente programável em amplitude, largura de pulso e frequência (Benabid 2003). A estimulação do núcleo intermediário ventral do tálamo pode aliviar dramaticamente o tremor associado na DP e a estimulação do núcleo subtalâmico ou do segmento interno do globo pálido pode reduzir a bradicinesia, rigidez, tremor e dificuldades de marcha nessa doença (Perlmutter e Mink, 2006).

2.2.6 Ácido úrico e cortisol como biomarcadores prognósticos

Biomarcadores ou marcadores biológicos são parâmetros que podem ser medidos experimentalmente e indicam a ocorrência de um determinado fenômeno. Os mesmos podem ser usados como marcadores da evolução de uma condição clínica. Nesse caso são chamados de biomarcadores prognósticos e podem indicar as chances de uma condição clínica apresentar um melhor ou pior desfecho. Vários biomarcadores bioquímicos foram estudados na DP. Abaixo está apresentado uma breve revisão de dois biomarcadores estudados na DP, o ácido úrico e o cortisol.

2.2.6.1 Ácido úrico

O ácido úrico (AU) é o produto enzimático final do metabolismo das purinas, considerado um importante antioxidante natural (Sautin e Johnson, 2008; El Ridi e Tallima, 2017), e tem um significado importante na eliminação de radicais livres como os radicais superóxido, hidroperoxila e hidroxila e o peróxido de hidrogênio (Ames et al. 1981).

Segundo Maiuolo et al. 2016, diversas enzimas atuam na conversão da adenina e guanina em ácido úrico, em um primeiro estágio, o monofosfato de adenosina (AMP) é convertido em inosina através da remoção de um grupo amino pela desaminase, formando o monofosfato de inosina (IMP), seguido pela desfosforilação com nucleotidase que forma a inosina, ou através da remoção do grupo fosfato pela nucleotidase para formar a adenosina que é seguida pela desaminação que forma a inosina. Já o monofosfato de guanina (GMP) converte-se em guanosina através da nucleotidase, de forma que os nucleosídeos, inosina e guanosina, são convertidos em purina base hipoxantina, que é oxidada pela xantina-oxidase e torna-se

xantina; e guanina, que é desaminada pela guanina desaminase para tornar-se xantina; respectivamente, através da purina nucleosídeo fosforilase (PNP). A xantina é oxidada pela xantina oxidase e forma o produto final, o ácido úrico (Maiuolo et al. 2016; El Ridi e Tallima, 2017), Figura 4.

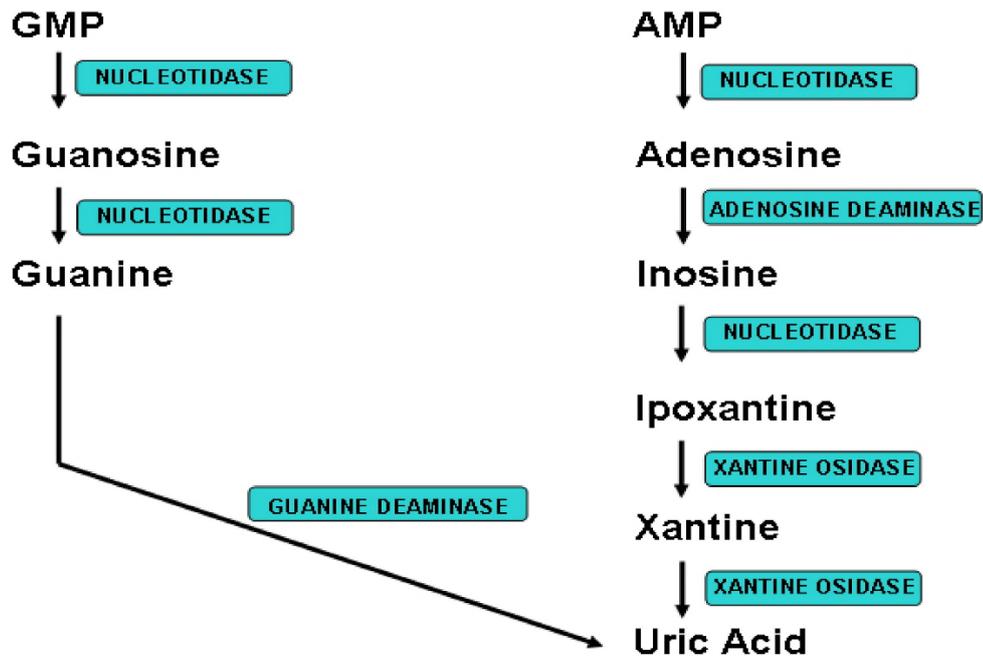


Figura 4. Via enzimática para a degradação das purinas (Maiuolo et al. 2016).

A concentração anormal de AU pode estar associada a muitas doenças (Wang et al. 2020). O AU pode atuar na redução do estresse oxidativo, *in vivo*, por meio de suas ações como necrófago de radicais livres e quelante de ferro (Hink et al. 2002). O estresse oxidativo, por sua vez, contribui para a degeneração dos neurônios dopaminérgicos na DP (Weisskopf et al. 2007).

Na DP, o AU parece desempenhar um papel neuroprotetor (Yu et al. 2017). Altas concentrações de urato plasmático parecem diminuir o risco de DP (Weisskopf et al. 2007). Um estudo de base populacional com 4.695 participantes observou que os níveis séricos mais elevados de ácido úrico foram associados a um risco significativamente reduzido de DP (De Lau et al. 2005). Uma meta-análise mostrou que concentrações de AU sérico são significativamente menores em pacientes com DP comparados aos controles, e essa relação se manteve significativa quando os grupos foram dividido por sexo (Wen et al. 2017). Além de parecer ligado a ocorrência da doença, evidências apontam para uma associação AU e a progressão da DP (Schwarzschild et al. 2011; Gao et al. 2016).

Um estudo com média de 21,4 meses, buscou investigar os efeitos neuroprotetor relacionados as taxas de progressão da DP, e observaram uma relação significativamente inversa entre o AU e a progressão da doença em homens, e uma tendência fraca não significativa entre as mulheres (Schwarzschild et al. 2008). Além disso, níveis séricos de AU diminuíram com o aumento do estadiamento de Hoehn e Yahr, porém, a pontuação da escala unificada de avaliação da DP (UPDRS) parte III não afetaram significativamente as concentrações séricas de AU (Andreadou et al. 2009). Em pacientes com DP, à medida que a doença progride, tem-se encontrado níveis séricos de ácido úrico mais baixos quando comparados com controles (Sun et al. 2012).

Quando o estadiamento da DP avança, podem surgir complicações dopaminérgicas (Balestrino e Schapira, 2019). Um estudo buscou examinar a associação entre a concentração sérica de AU e a ocorrência de flutuação *wearing-off* (WOF) em 123 pacientes japoneses com DP, e mostrou que a concentração sérica de AU foi inversamente correlacionada com o desenvolvimento de WOF (Fukae et al. 2014). Por outro lado, um estudo investigou os níveis basais de AU e o risco de discinesia induzida por levodopa (LID) na DP, e demonstrou que níveis mais elevados de AU estão associados a um maior risco de ocorrência de LID em pacientes do sexo masculino com DP (Jung et al. 2020).

2.2.6.2 Cortisol

O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) tem sido amplamente estudado como chave na resposta ao estresse (Smith e Vale, 2006; Pereira et al. 2018). Em resposta ao estresse, neurônios da região parvocelular medial do núcleo paraventricular do hipotálamo estimulam a produção e secreção de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e da arginina vasopressina (AVP), que desencadeia a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela glândula pituitária, levando a produção de glicocorticóides pelo córtex adrenal (Lupien et al 2009). Os glicocorticóides regulam a liberação de ACTH e CRH via feedback negativo, pela ativação de receptores de glicocorticoide (GR) e mineralocorticoide (MR) no hipocampo (Hyman 2009) (Figura 5).

O estresse pode ter efeitos diferenciados e pode causar mudanças estruturais em diferentes partes do cérebro (Lupien et al. 2009). Além de preparar um indivíduo para as consequências agudas de situações perigosas ou ameaçadoras (ou seja, resposta de luta-fuga) e o retorno à homeostase, elevações agudas de glicocorticoides aumentam significativamente a memória para informações emocionais (Lupien et al. 2005; Roozendaal e McGaugh 2011). Por

outro lado, o estresse crônico pode levar à atrofia da massa e diminuição do peso cerebral (Sarahian et al., 2014).

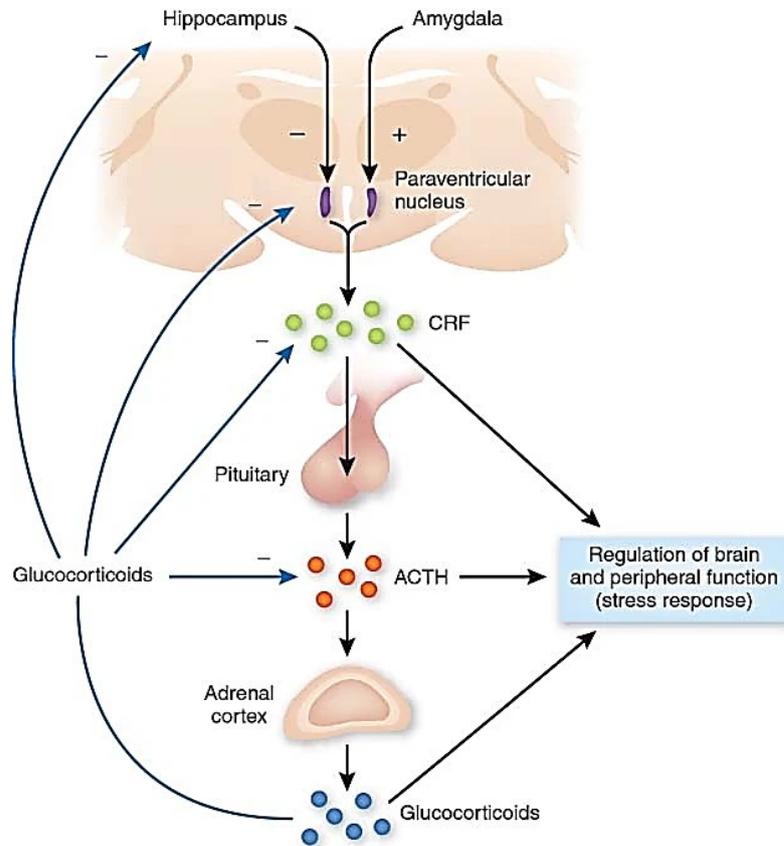


Figura 5. Regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal via feedback negativo (Hyman 2009).

Acredita-se que há uma possível relação entre os níveis de cortisol e os sintomas na DP, indicando uma disfunção do eixo HPA (Soares et al. 2019). No entanto, ainda não há um consenso sobre diferenças dos níveis de cortisol encontrados na DP. Enquanto estudos relatam encontrar níveis elevados (Djamshidian et al. 2011; Gruden et al. 2011; Breen et al. 2014; Ibrahimagic et al. 2016), outros estudos relatam encontrar níveis baixos (Bellomo et al. 1991; Müller et al. 2007; Müller e Muhlack, 2007). Essa diferença pode estar associada ao desenho metodológico do estudo, visto que o cortisol é um hormônio que varia ao longo do dia (Adam et al. 2006). Acredita-se que a levodopa possa reduzir significativamente os níveis de cortisol nesta população (Müller et al. 2007; Müller e Muhlack, 2007). Além disso, níveis baixos de cortisol foram encontrados após implante DBS do núcleo subtalâmico (Novakova et al. 2011; Růžicka et al. 2015).

Níveis baixos de cortisol foram associados com pontuações altas na UPDRS total (Müller e Muhlack 2007) e níveis altos de cortisol foram relacionados com alterações na função motoras avaliada pela UPDRS III (Håglin e Backman, 2016). Estudos não encontraram mudanças significativas dos níveis de cortisol com a progressão da doença (Müller e Muhlack, 2007; Müller et al. 2007; Gruden et al. 2011; Breen et al. 2014; Håglin e Backman, 2016).

Em relação as funções cognitivas, estudos sugerem não haver correlação entre os níveis de cortisol, o estado cognitivo geral e as funções executivas (Menza et al. 2010; Cash e Lageman, 2015; Håglin e Backman, 2016). Os sintomas depressivos estiveram relacionados positivamente com os níveis de cortisol (Seifried et al. 2013). Os traços de ansiedade foram relacionados a níveis mais baixos de cortisol 17 meses após o início com DBS (Růžička et al. 2015). Além disso, os níveis elevados de cortisol foram relacionados ao a DP sem comportamento impulsivo compulsivo, quando comparados aos controles (Djamshidian et al. 2011).

3 MARCO CONCEITUAL

A DP apresenta sintomas motores e não motores que progridem a medida que a doença avança. Apresentações clínicas e biomarcadores podem ser potenciais marcadores para avaliação da progressão da doença. Por este motivo, estudamos manifestações clínicas e as dosagens de ácido úrico e cortisol com potenciais marcadores de progressão de sintomas motores e não motores na DP (Figura 6).

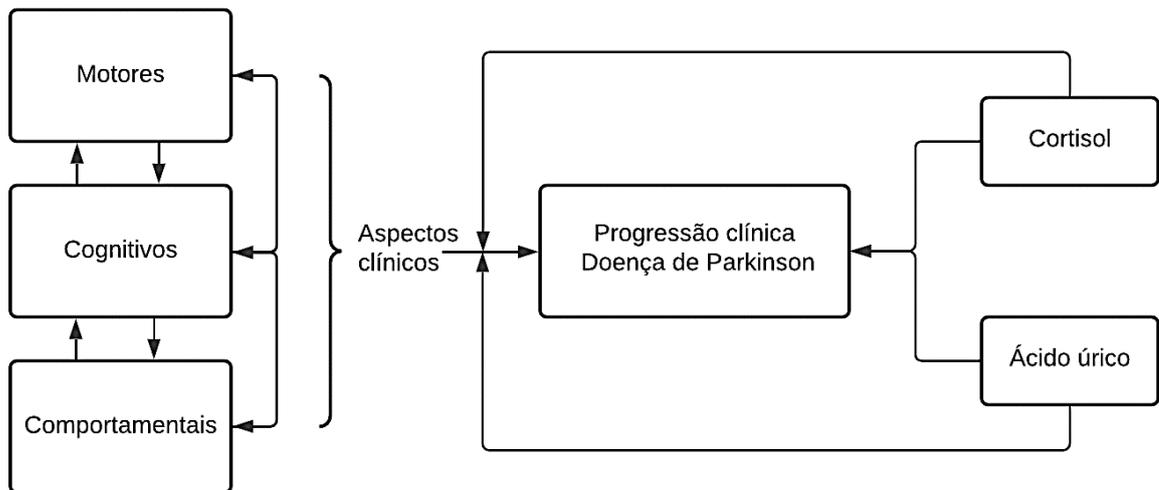


Figura 6. Marco conceitual

4 JUSTIFICATIVA

Marcadores prognósticos são parâmetros que quando encontrados ou mensurados servem para identificar, em pacientes, o seu risco para um resultado específico. Há muitas razões para se estudar os fatores prognósticos de uma determinada condição. A identificação de informações clínico-biológicas que possam nos dar informações prognósticas é algo muito relevante tanto para pesquisa quanto para prática clínica.

Definir a evolução de uma doença através de marcas clínicas ou de medidas bioquímicas auxilia no desenvolvimento de novos modelos de intervenção, tanto por meio de tratamentos ou de novas maneiras de prevenir complicações. Por este motivo, propôs-se investigar os marcadores bioquímicos e a progressão de sintomas motores e não motores na DP.

5 OBJETIVOS

5.1 Geral

Avaliar marcadores clínicos e bioquímicos na progressão média de 14 meses de sintomas motores e não motores na doença de Parkinson.

5.2 Específicos

- Traçar o perfil evolutivo dos sintomas clínicos em uma coorte média de 14 meses de pacientes com DP;
- Verificar os potenciais preditores clínicos de progressão dos sintomas motores em uma coorte média de 14 meses de pacientes com DP;
- Investigar a relação entre os níveis séricos de ácido úrico e a presença de complicações motoras da DP;
- Avaliar os níveis de cortisol sérico e verificar potenciais preditores de comprometimento cognitivo no acompanhamento dos pacientes com DP;
- Avaliar o impacto dos níveis séricos de ácido úrico e do cortisol nos sintomas motores e nas complicações motoras dos pacientes com DP.

6 REFERÊNCIAS

Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 Apr;13(4):217-231. doi: 10.1038/nrneurol.2017.27.

Adam EK, Hawkley LC, Kudielka BM, Cacioppo JT. Day-to-day dynamics of experience--cortisol associations in a population-based sample of older adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Nov 7;103(45):17058-63. doi: 10.1073/pnas.0605053103.

Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16(3):448-458. doi:10.1002/mds.1090

Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6858– 6862.

Andreadou E, Nikolaou C, Gournaras F, Rentzos M, Boufidou F, Tsoutsou A, Zournas C, Zissimopoulos V, Vassilopoulos D. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Nov;111(9):724-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.06.012.

Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020;323(6):548–560. doi:10.1001/jama.2019.22360

Balestrino R, Schapira AH V. Parkinson Disease: A Review For The General Neurologist. *Eur J Neurol*. 2019;20(Oct). doi:10.1111/ene.14108

Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MC, Guerra HL, Lima-Costa MF, Cardoso F. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord*. 2006 Jun;21(6):800-8. doi: 10.1002/mds.20806. PMID: 16482566.

Bellomo G, Santambrogio L, Fiacconi M, Scarponi AM, Ciuffetti G. Plasma profiles of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, growth hormone and prolactin in patients with untreated Parkinson's disease. *J Neurol*. 1991 Feb;238(1):19-22. doi: 10.1007/BF00319704.

Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol*. 2003 Dec;13(6):696-706. doi: 10.1016/j.conb.2003.11.001.

Bhidayasiri R, Truong DD. Motor complications in Parkinson disease: Clinical manifestations and management. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008;266(1-2), 204–215. doi:10.1016/j.jns.2007.08.028

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211. doi:10.1016/S0197-4580 (02)00065-9

- Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, Fisher K, Shneerson JM, Reddy AB, Barker RA (2014) Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol* 71(5):589–595. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.65>
- Cash TV, Lageman SK (2015) Randomized controlled expressive writing pilot in individuals with Parkinson's disease and their caregivers. *BMC Psychol* 3:44.
- Capriotti T, Terzakis K. Parkinson Disease. *Home Healthc Now*. 2016;34(6):300-7.
- Connolly BS, Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2014;311(16):1670–1683. doi:10.1001/jama.2014.3654
- Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003;39(6):889–909.
- De Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):797-800.
- De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. junho de 2006;5(6):525–35.
- Demaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. *PT*. 2015;40(8):504-532.
- Djamshidian A, O'Sullivan SS, Papadopoulos A, Bassett P, Shaw K, Averbeck BB, Lees A. Salivary cortisol levels in Parkinson's disease and its correlation to risk behaviour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1107–1111.
- Doty, R. L. (2012). Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 8(6), 329–339.
- El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):487-493.
- Fukae J, Ishikawa K, Hatano T, Yoritaka A, Takanashi M, Shimo Y, Tsugawa J, Tsuboi Y, Hattori N. Serum uric acid concentration is linked to wearing-off fluctuation in Japanese Parkinson's disease patients. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(3):499-505.
- Gao X, O'Reilly ÉJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Ascherio, Prospective study of plasma urate and risk of Parkinson disease in men and women. *Neurology*. 2016;86:520–526.
- Gruden MA, Sewell RD, Yanamandra K, Davidova TV, Kucheryanu VG, Bocharov EV, Bocharova OA, Polyschuk VV, Sherstnev VV, Morozova-Roche LA (2011) Immunoprotection against toxic biomarkers is retained during Parkinson's disease progression. *J Neuroimmunol* 233(1–2):221–227. <https://doi.org/10.1016/j.jneur.2010.12.001>
- Håglin L, Bäckman L (2016) Covariation between plasma phosphate and daytime cortisol in early Parkinson's disease. *Brain Behav* 6(12):e00556. <https://doi.org/10.1002/brb3.556>

Halliday, G. M., & McCann, H. (2009). The progression of pathology in Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184(1), 188–195. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05118.x

Hayes, M. T. (2019). Parkinson's Disease and Parkinsonism. *American Journal of Medicine*, 132(7), 802–807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>

Herrero MT, Estrada C, Maatouk L, Vyas S. Inflammation in Parkinson's disease: role of glucocorticoids. *Front Neuroanat*. 2015;2:9:32.

Hemmerling, D., & Wojcik-Pedziwiatr, M. (2020). Prediction and Estimation of Parkinson's Disease Severity Based on Voice Signal. *Journal of Voice*. doi:10.1016/j.jvoice.2020.06.004

Hink HU, Santanam N, Dikalov S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1402–1408.

Hyman SE. How adversity gets under the skin. *Nat Neurosci*. 2009 Mar;12(3):241-3. doi: 10.1038/nn0309-241. PMID: 19238182.

Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., and Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55, 181–184. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181

Ibrahimagic OC, Jakubovic AC, Smajlovic D, Dostovic Z, Kunic S, Iljazovic A (2016) Psychological stress and changes of hypothalamic–pituitary–adrenal axis in patients with “De Novo” Parkinson's disease. *Med Arch* 70(6):445–448. <https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.445-448>

Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:4368-376.

Jung J, Chung S, Yoo H, Lee Y, Baik K, Ye B, Sohn Y, Lee P (2020) Sex-specific association of urate and levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 27:1948-1956.

Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25904081.

Kim, H., Mason, S., Foltynie, T., Winder-Rhodes, S., Barker, R. A., & Williams-Gray, C. H. (2019). Motor complications in Parkinson's disease: 13-year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Movement Disorders*. doi:10.1002/mds.27882

Kuzuhara S. Drug-induced psychotic symptoms in Parkinson's disease. Problems, management and dilemma. *J Neurol*. 2001 Sep;248 Suppl 3:III28-31. doi: 10.1007/pl00007823. PMID: 11697685.

Lee HM, Koh S-B. Many Faces of Parkinson's Disease: Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2015;8(2):92-97.

Lupien, S. J. et al. Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology* 30, 225–242 (2005).

Lupien, S., McEwen, B., Gunnar, M. et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 10, 434–445 (2009).
<https://doi.org/10.1038/nrn2639>

Massano J, Bhatia KP. *Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(6): a008870.

Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213:8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26316329.

Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Bienfait K, Dicke A, Kusnekov A (2010) The role of inflammatory cytokines in cognition and other non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Psychosomatics* 51:474–479. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.51.6.474>

Mouchaileh, N. and Hughes, A.J. (2020), Pharmacological management of Parkinson's disease in older people. *J. Pharm. Pract. Res.*, 50: 445-454. <https://doi.org/10.1002/jppr.1683>

Müller T, Muhlack S (2007) Acute levodopa intake and associated cortisol decrease in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 30:101–106.
<https://doi.org/10.1097/01.WNF.0000240954.72186.91>

Müller T, Welnic J, Muhlack S (2007) Acute levodopa administration reduces cortisol release in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 114:347–350.
<https://doi.org/10.1007/s00702-006-0552-0>

Novakova L, Haluzik M, Jech R, Urgosik D, Ruzicka F, Ruzicka E (2011) Hormonal regulators of food intake and weight gain in Parkinson's disease after subthalamic nucleus stimulation. *Neuro Endocrinol Lett* 32:437–441

Noyce A, Bestwick J, Silveira-Moriyama et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of Neurology*. 2012;72:893–901.

Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Spring;14(2):223-36; discussion 222. doi: 10.1176/jnp.14.2.223. PMID: 11983801.

Pereira GM, Soares NM, Souza AR, Becker J, Finkelsztejn A, Almeida RMM. Basal cortisol levels and the relationship with clinical symptoms in multiple sclerosis: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Sep;76(9):622-634. doi: 10.1590/0004-282X20180091. PMID: 30365626.

Perlmutter JS, Mink JW. Deep brain stimulation. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:229-57. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112824.

Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 23;3:17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583–90.

Priyadarshi A, Khuder S, Sadik A, EA Schaub, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a meta-analysis. *Environmental Research Section A*. 2001;86:122-127.

Rana AQ, Ahmed US, Chaudry ZM, Vasani S. Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(5):549-62, 2015.

Rao SS, Hofmann LA, Shakil A. Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2006 Dec 15;74(12):2046-54. PMID: 17186710.

Roosendaal B, McGeagh JL (2011) Memory modulation. *Behav Neurosci* 125:797–824

Růžička F, Jech R, Nováková L, Urgošik D, Bezdiček O, Vymazal J, Růžička E (2015) Chronic stress-like syndrome as a consequence of medial site subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Psychoneuroendocrinology* 52:302–310. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.12.001>

Sarahian N, Sahraei H, Zardooz H, Alibeik H, Sadeghi B. Effect of memantine administration within the nucleus accumbens on changes in weight and volume of the brain and adrenal gland during chronic stress in female mice. *Modares J Med Sci: Pathobiology*. 2014;17:71–82.

Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):608-619. doi:10.1080/15257770802138558

Schapira AH. Etiology of Parkinson's disease. *Neurology*. 2006 May 23;66(10 Suppl 4):S10-23. doi: 10.1212/wnl.66.10_suppl_4.s10. PMID: 16717248.

Schapira AH, Jenner P. Etiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2011; 26(6):1049-55.

Schwarzschild MA, Marek K, Eberly S, Oakes D, Shoulson I, Jennings D, Seibyl J, Ascherio A; Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Serum urate and probability of dopaminergic deficit in early "Parkinson's disease". *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc*. 2011;26:1864–1868.

Schwarzschild MA, Schwid SR, Marek K, Watts A, Lang AE, Oakes D, Shoulson I, Ascherio A; Parkinson Study Group PRECEPT Investigators, Hyson C, Gorbold E, Rudolph A, Kieburtz K, Fahn S, Gauger L, Goetz C, Seibyl J, Forrest M, Ondrasik J. Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson disease, *Arch. Neurol*. 2008;65:716–723.

Shults CW. Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(6):1661-1668.

Seifried C, Boehncke S, Heinzmann J, Baudrexel S, Weise L, Gasser T, Eggert K, Fogel W, Baas H, Badenhop K, Steinmetz H, Hilker R (2013) Diurnal variation of hypothalamic function and chronic subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuroendocrinology* 97:283–290.

Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(4):383-395.
doi:10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith

Soares NM, Pereira GM, Altmann V, de Almeida RMM, Rieder CRM. Cortisol levels, motor, cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neural Transm (Vienna).* 2019 Mar;126(3):219-232. doi: 10.1007/s00702-018-1947-4. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30374595.

Sun CC, Luo FF, Wei L, Lei M, Li GF, Liu ZL, LE WD, Xu PY. Association of serum uric acid levels with the progression of Parkinson's disease in Chinese patients. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(4):583-7.

Thenganatt, M. A., & Jankovic, J. (2014). Parkinson Disease Subtypes. *JAMA Neurology*, 71(4), 499. doi:10.1001/jamaneurol.2013.6233

Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2007;16(2):183-194.

Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:19-31.

Wen M, Zhou B, Chen YH, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173731. Published 2017 Mar 20.
doi:10.1371/journal.pone.0173731

Wang Q, Wen X, Kong J. Recent Progress on Uric Acid Detection: A Review. *Crit Rev Anal Chem.* 2020;50(4):359-375.

Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Plasma Urate and Risk of Parkinson's Disease, *American Journal of Epidemiology*, Volume 166, Issue 5, 1 September 2007, Pages 561–567, <https://doi.org/10.1093/aje/kwm127>

Yu, Z., Zhang, S., Wang, D., Fan, M., Gao, F., Sun, W., ... Li, S. (2017). The significance of uric acid in the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Medicine*, 96(45), e8502.
doi:10.1097/md.00000000000008502

7. RESULTADOS

7.1 ARTIGO 1

7.2 ARTIGO 2

7.3 ARTIGO 3

7.4 ARTIGO 4

8 Considerações finais

Estes estudos foram realizados dentro de uma linha de pesquisa voltada a avaliar fatores relacionados com a evolução e prognóstico de pacientes com a doença de Parkinson. Neste sentido avaliamos se algumas apresentações clínicas e biomarcadores bioquímicos (ácido úrico e cortisol) poderiam ser úteis na identificação de pacientes com pior evolução clínica, avaliada através da progressão de sintomas motores e não motores na DP, em uma coorte de um ano (média 14 meses).

Os resultados que compõem esta tese de doutorado são compostos por 04 artigos, sendo apresentados em estudo de revisão sistemática, estudo transversal e dois estudos de coorte (aspectos motores e cognitivos na DP).

No primeiro artigo, foi encontrado uma possível relação entre os níveis de cortisol e sintomas na DP. No segundo artigo, evidências indicam um possível papel dos níveis séricos de AU nas discinesias induzidas por levodopa em pacientes com DP. No terceiro artigo, foi encontrado que mudanças na cognição global após 14 meses são previstas em parte por algumas características clínicas como fadiga e rigidez motora. Os pacientes que declinaram no MoCA após o acompanhamento sofrem maiores alterações nos domínios cognitivos, especialmente a fluência verbal, evocação e orientação. No quarto artigo, mostrou que a bradicinesia como o primeiro sintoma relatado parece ser um forte preditor de declínio motor. O cortisol e o AU parecem desempenhar um papel importante nas complicações motoras na DP.

Este estudo tem algumas limitações. Embora o AU sérico seja um biomarcador confiável, ele pode desempenhar várias funções biológicas e contribuir para a fisiopatologia de diferentes doenças. Nossa amostra é constituída por uma única parte da população de pacientes em DP na região sul do Brasil em tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Em nossa amostra, a maioria dos participantes era caucasiana, com escolaridade e nível socioeconômico médios, dificultando a expansão para toda a população brasileira, visto que o Brasil possui uma distribuição socioeconômica amplamente desigual, o que afeta diretamente o estado nutricional e o acesso aos medicamentos antiparkinsonianos. Este estudo teve um tamanho de amostra relativamente pequeno e desigual dos grupos e isso limita a generalização de nossos achados. Embora o LEDD tenha sido coletado do prontuário e confirmado pelos pacientes durante a consulta, uma pequena fração dos pacientes relatou o uso de diferentes doses, o que poderia influenciar no LEDD geral. Além disso, embora as amostras de sangue tenham sido coletadas à tarde, o cortisol é um hormônio que varia ao longo do dia, então mais de uma coleta diária poderia ter sido feita e uma média ponderada entre elas poderia ter sido considerada na linha de

base e no acompanhamento. No entanto, um ponto forte é o desenho longitudinal do estudo. No entanto, outros estudos de coorte com seguimento mais longo são sugeridos.

9 Perspectivas futuras

O conhecimento aprofundado sobre as características da DP é importante, e pode levar a maiores descobertas de novas modalidades de manejo e de tratamento da doença. Assim, propõe-se dar continuidade com novos estudos buscando avaliar alterações longitudinais na DP, através de estudos de neuroimagem e de sangue.

ANEXOS

ANEXO 1 - ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON (MDS-UPDRS)

Nome do paciente ou ID do sujeito	ID do Local	(dd-mm-aaaa) Data da Avaliação	Iniciais do Investigator

Folha de pontuações da MDS UPDRS

1.A	Fonte da informação	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.3b	Rigidez – MSD	
			3.3c	Rigidez – MSE	
Parte I			3.3d	Rigidez – MID	
1.1	Disfunção cognitivo		3.3e	Rigidez – MIE	
1.2	Alucinações e psicoses		3.4a	Bater dos dedos das mãos – Mão direita	
1.3	Humor depressivo		3.4b	Bater dos dedos das mãos – Mão esquerda	
1.4	Ansiedade		3.5a	Movimentos das mãos – Mão direita	
1.5	Apatia		3.5b	Movimentos das mãos – Mão esquerda	
1.6	Aspectos da SDD		3.6a	Movimentos de Pronação- supinação – Mão dir.	
1.6a	Quem preenche o questionário	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.6b	Movimentos de Pronação- supinação – Mão esq.	
			3.7a	Bater dos dedos dos pés – Pé direito	
1.7	Problemas de sono		3.7b	Bater dos dedos dos pés – Pé esquerdo	
1.8	Sonolência diurna		3.8a	Agilidade das pernas – Perna direita	
1.9	Dor e outras sensações		3.8b	Agilidade das pernas – Perna esquerda	
1.10	Problemas urinários		3.9	Levantar-se da cadeira	
1.11	Problemas de obstrução intestinal		3.10	Marcha	
1.12	Tonturas ao se levantar		3.11	Bloqueio na marcha (Freezing)	
1.13	Fadiga		3.12	Estabilidade postural	
Parte II			3.13	Postura	
2.1	Fala		3.14	Espontaneidade global de movimento	
2.2	Saliva e baba		3.15a	Tremor postural – Mão direita	
2.3	Mastigação e deglutição		3.15b	Tremor postural – Mão esquerda	
2.4	Tarefas para comer		3.16a	Tremor cinético – Mão direita	
2.5	Vestir		3.16b	Tremor cinético – Mão esquerda	
2.6	Higiene		3.17a	Amplitude tremor repouso – MSD	
2.7	Escrita		3.17b	Amplitude tremor repouso – MSE	
2.8	Passatempos e outras actividades		3.17c	Amplitude tremor repouso – MID	
2.9	Virar na cama		3.17d	Amplitude tremor repouso – MIE	
2.10	Tremor		3.17e	Amplitude tremor repouso – Lábio/Mandíbula	
2.11	Sair da cama, carro e cadeira baixa		3.18	Persistência do tremor de repouso	
2.12	Marcha e equilíbrio			Discinesias estiveram presentes?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
2.13	Bloqueios na marcha			Interferiram com as pontuações?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
3a	O paciente toma medicação?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		Estadiamento Hoehn e Yahr	
3b	Estado clínico do paciente	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On	Parte IV		
3c	O paciente toma Levodopa?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	4.1	Tempo com discinesias	
3.C1	Se sim, minutos desde a última dose:		4.2	Impacto funcional das discinesias	
Parte III			4.3	Tempo em OFF	
3.1	Fala		4.4	Impacto funcional das flutuações	
3.2	Expressão facial		4.5	Complexidade das flutuações motoras	
3.3a	Rigidez – Pescoço		4.6	Distonia dolorosa do período OFF	

ANEXO 2 - ESCALA “SCHWAB AND ENGLAND ACTIVITIES OF DAILY LIVING”

100%	Completamente independente. Capaz de realizar atividades rotineiras sem lentidão, dificuldade ou prejuízo. Não percebe dificuldades. Essencialmente normal.
90%	Completamente independente. Capaz de realizar atividades rotineiras, porém, com algum grau de lentidão, dificuldade e prejuízo funcional. Pode tomar o dobro do tempo. Começar perceber suas dificuldades.
80%	Independente para maioria das atividades rotineiras. Toma cerca do dobro do tempo na realização das mesmas. Consciente das dificuldades e lentidão.
70%	Não é completamente independente. Maior dificuldade na realização de atividades rotineiras. Algumas atividades rotineiras tomam 3-4x mais tempo. Pode tomar grande parte do dia para realização dessas atividades.
60%	Algum grau de independência. Pode realizar a maioria das atividades rotineiras, porém, com muita lentidão, dificuldade e prejuízo funcional. Erros; alguns atividades são impossíveis.
50%	Mais dependente. Necessita auxílio na metade das atividades rotineiras. Dificuldade em todas atividades.
40%	Muito dependente. Pode auxiliar nas atividades rotineiras, porém, necessitando auxílio em quase todas.
30%	Com esforço ocasionalmente (porém não sempre) realiza ou inicia algumas atividades sozinho. Necessita de muito auxílio.
20%	Não realiza nada sozinho. Pode auxiliar muito pouco em algumas atividades da rotina.
10%	Totalmente dependente, incapaz de auxiliar em atividades rotineiras.
0%	Funções vegetativas, tais como, deglutição e controle vesical e intestinal não são funcionais. Restrito ao leito.

ANEXO 4 – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK II (BDI-II)

Instruções:

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Por favor, leia cada uma delas cuidadosamente. Depois, escolha uma frase de cada grupo, a que melhor descreva o modo como você tem se sentido nas **duas últimas semanas, incluindo o dia de hoje**. Faça um círculo em volta do número (0,1,2,ou 3), correspondente à afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação em um grupo lhe parecer igualmente apropriada, escolha a de número mais alto neste grupo. Verifique se não marcou mais de uma afirmação por grupo, incluindo o item 16 (Alterações no padrão de sono) e o item 18 (Alterações de apetite).

<p>1. Tristeza 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste grande parte do tempo. 2 Estou triste o tempo todo. 3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2. Pessimismo 0 Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro. 1 Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume. 2 Não espero que as coisas dêem certo para mim. 3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.</p> <p>3. Fracasso passado 0 Não me sinto um(a) fracassado(a). 1 Tenho fracassado mais do que deveria. 2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos. 3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total.</p> <p>4. Perda de prazer 0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas de que eu gosto. 1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir. 2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar. 3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar.</p> <p>5. Sentimentos de culpa 0 Não me sinto particularmente culpado(a). 1 Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou que deveria ter feito. 2 Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo. 3 Eu me sinto culpado(a) o tempo todo.</p>	<p>6. Sentimentos de punição 0 Não sinto que estou sendo punido(a). 1 Sinto que posso ser punido(a). 2 Eu acho que serei punido(a). 3 Sinto que estou sendo punido(a).</p> <p>7. Auto-estima 0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a). 1 Perdi a confiança em mim mesmo(a). 2 Estou desapontado(a) comigo mesmo(a). 3 Não gosto de mim.</p> <p>8. Autocrítica 0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual. 1 Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser. 2 Eu me critico por todos os meus erros. 3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.</p> <p>9. Pensamentos ou desejos suicidas 0 Não tenho nenhum pensamento de me matar. 1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10. Choro 0 Não choro mais do que chorava antes. 1 Choro mais agora do que costumava chorar. 2 Choro por qualquer coisinha. 3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo.</p>
--	--

11. Agitação

- 0 Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.
- 1 Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.
- 2 Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a).
- 3 Estou tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.

12. Perda de interesse

- 0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades.
- 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar.
- 2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas.
- 3 É difícil me interessar por alguma coisa.

13. Indecisão

- 0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes.
- 1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes.
- 2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes.
- 3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.

14. Desvalorização

- 0 Não me sinto sem valor.
- 1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes.
- 2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas.
- 3 Eu me sinto completamente sem valor.

15. Falta de energia

- 0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive.
- 1 Tenho menos energia do que costumava ter.
- 2 Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa.
- 3 Não tenho energia suficiente para nada.

16. Alterações no padrão de sono

- 0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono.
- 1a Durmo um pouco mais do que o habitual.
- 1b Durmo um pouco menos do que o habitual.
- 2a Durmo muito mais do que o habitual.
- 2b Durmo muito menos do que o habitual.
- 3a Durmo a maior parte do dia.
- 3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.

17. Irritabilidade

- 0 Não estou mais irritado(a) do que o habitual.
- 1 Estou mais irritado(a) do que o habitual.
- 2 Estou muito mais irritado(a) do que o habitual.
- 3 Fico irritado(a) o tempo todo.

18. Alterações de apetite

- 0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite.
- 1a Meu apetite está um pouco menor do que o habitual.
- 1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual.
- 2a Meu apetite está muito menor do que antes.
- 2b Meu apetite está muito maior do que antes.
- 3a Não tenho nenhum apetite.
- 3b Quero comer o tempo todo.

19. Dificuldade de concentração

- 0 Posso me concentrar tão bem quanto antes.
- 1 Não posso me concentrar tão bem como habitualmente.
- 2 É muito difícil para mim manter a concentração em alguma coisa por muito tempo.
- 3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada.

20. Cansaço ou fadiga

- 0 Não estou mais cansado(a) ou fadigado(a) do que o habitual.
- 1 Fico cansado(a) ou fadigado(a) mais facilmente do que o habitual.
- 2 Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer.
- 3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.

21. Perda de interesse por sexo

- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
- 1 Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava estar.
- 2 Estou muito menos interessado(a) em sexo agora.
- 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

Subtotal página 2

Subtotal página 1

Pontuação total

ANEXO 5 – QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE DISTÚRBIOS IMPULSIVO-COMPULSIVO NA DOENÇA DE PARKINSON - Current Short (QUIP-CS)

Relatado por: _____ Paciente _____ Informante* _____ Paciente e informante

Nome do paciente: _____

Data: _____

*Se as informações forem fornecidas por um terceiro: responda às questões com base no seu conhecimento sobre o paciente.

Responda a TODAS AS PERGUNTAS com base nos COMPORTAMENTOS EXIBIDOS DURANTE UM EPISÓDIO DE DP COM DURAÇÃO MÍNIMA DE 4 SEMANAS

A. JOGOS DE AZAR

1. Você ou outras pessoas acham que você tem (teve) algum problema com excessiva participação em jogos de azar (tais como cassinos, apostas pela internet, loterias raspadinhas, pôquer, caça-níqueis)? ()Sim ()Não

2. Você tem (teve) alguma dificuldade em controlar seu comportamento com relação a jogos de azar (como, por exemplo, jogar cada vez mais com o passar do tempo ou ter dificuldades em reduzir ou parar)? ()Sim ()Não

B. SEXO

1. Você ou outras pessoas acham que você tem (teve) algum problema relacionado com seu comportamento sexual (tal como exigir sexo de seus parceiros, promiscuidade, prostituição, mudança da orientação sexual, masturbação, atividades sexuais pela internet ou telefone ou pornografia)? ()Sim ()Não

2. Você pensa (ou já pensou) demais sobre comportamentos sexuais (tais como não conseguir tirar o assunto da cabeça ou se sentir culpado)? ()Sim ()Não

C. COMPRAS

1. Você ou outras pessoas acham que você tem (teve) algum problema relacionado com compras excessivas (tal como comprar um produto em excesso ou comprar coisas que não necessita ou não usa)? ()Sim ()Não

2. Você se envolve (se envolveu) em atividades especificamente com o propósito de continuar com o comportamento relacionado com compras (tais como esconder o que está (estava) fazendo, mentir, esconder os produtos, pedir empréstimos, acumular débitos, roubar ou se envolver em atividades ilegais)? ()Sim ()Não

D. ALIMENTAÇÃO

1. Você ou outras pessoas acham que você tem (teve) algum problema relacionado com comer excessivamente (tais como passar a comer quantidades maiores ou tipos diferentes de alimentos, mais rapidamente que o normal, até se sentir desconfortavelmente cheio ou comer quando não está com fome)?

()Sim ()Não

2. Você tem (teve) o desejo incontrolável de exercitar algum hábito alimentar que você acredita (acreditava) ser excessivo ou que possa (pudesse) causar incômodo (incluindo inquietação, irritabilidade, sempre que não consegue realizar o desejo)?

()Sim ()Não

E. OUTROS COMPORTAMENTOS

Você ou outras pessoas acham que você passa (passava) tempo demais...

1. em tarefas específicas, passatempos ou outras atividades organizadas (tais como escrever, pintar, cuidar do jardim, consertar ou desmontar objetos, fazer coleções, usar o computador, trabalhar em projetos etc.)? ()Sim ()Não

2. repetindo certas atividades motoras simples (tais como limpar, arrumar, examinar objetos, classificá-los, organizá-los, etc)? ()Sim ()Não

3. andando ou dirigindo sem um destino ou objetivo específico?)?

()Sim ()Não

F. USO DE MEDICAMENTOS

1. Você ou outras pessoas (incluindo o seu médico) acham que você constantemente toma (tomava) seu remédio para a doença de Parkinson em quantidade excessiva?

()Sim ()Não

2. Você tem (teve) alguma dificuldade em controlar o seu uso dos medicamentos para Parkinson (tal como sentir um desejo intenso de tomar mais remédio ou sentir-se mal-humorado ou desmotivado ao tomar uma dosagem mais baixa)?

()Sim ()Não

ANEXO 6 - QUESTIONÁRIO DA DOENÇA DE PARKINSON (PDQ-8)

Por causa da Doença de Parkinson,
Quantas vezes você apresentou durante o último mês...

	Nunca	Ocasionalmente	As vezes	Frequentemente	Sempre
1. Teve dificuldade de andar em público?	[]	[]	[]	[]	[]
2. Teve dificuldade de se vestir?	[]	[]	[]	[]	[]
3. Sentiu-se deprimido?	[]	[]	[]	[]	[]
4. Teve problema com seus relacionamentos pessoais próximos?	[]	[]	[]	[]	[]
5. Teve problemas com sua concentração, ex. quando ler ou assiste TV?	[]	[]	[]	[]	[]
6. Sentiu-se incapaz de comunicar-se com pessoas corretamente?	[]	[]	[]	[]	[]
7. Teve câimbras ou espasmos musculares dolorosos?	[]	[]	[]	[]	[]
8. Sentiu-se envergonhado em público devido ter Doença de Parkinson?	[]	[]	[]	[]	[]

Por favor, verifique se você marcou todas as questões.

Pontuação: _____

ANEXO 7 - Teste de Fluência Verbal (FAS)

Instrução: Falar todos os animais que conhece em 1 minutos:
Categórico

Instruções:

Falar todas as palavras com F A S em 1 minuto (cada) não vale nome próprio e nem conjugar verbo (anotar palavras). Verbos conjugados valem uma vez só.

F	A	S

ANEXO 8 - ESCALA DE SONO PARA DOENÇA DE PARKINSON (PDSS)

Como você gradue os seguintes itens baseado na sua experiência durante a última semana.

Marque um “x” no item apropriado de acordo com a escala.

1. A qualidade total de seu sono noturno é:



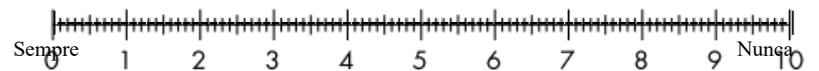
2. Você tem dificuldade em pegar no sono a cada noite?



3. Você tem dificuldade em permanecer dormindo?



4. Você tem inquietude das pernas ou dos braços à tardinha ou à noite, causando interrupção do sono?



5. Você se remexe na cama?



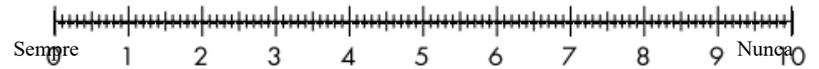
6. Você sofre de sonhos perturbadores à noite?



7. Você sofre de alucinações perturbadoras à noite (ver ou ouvir coisa que te falaram que não existe)?



8. Você acorda à noite para urinar?



9. Você tem incontinência urinária porque fica incapaz de se mover devido aos sintomas “off” (perda da ação dos remédios)?



10. Você sente dormência ou formigamento nos seus braços ou nas pernas que te acordam à noite?



11. Você tem câimbras musculares dolorosas nos seus braços ou pernas enquanto dorme à noite?



12. Você acorda cedo pela manhã numa posição dolorosa de pernas ou braços?



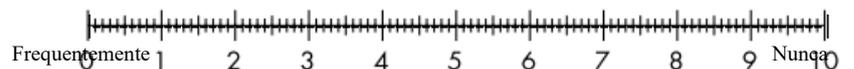
13. Você tem tremor ao acordar?



14. Você se sente cansado ou sonolento depois de caminhar de manhã?



15. Você já adormeceu inesperadamente durante o dia?



APÊNDICES

APÊNDICE 1 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E SOCIODEMOGRÁFICA

	AVALIAÇÃO CLÍNICA E SOCIODEMOGRÁFICA	____ / ____ / ____
---	---	--------------------

IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE			
Nome:			Código:
DN:	Idade:	Sexo:	
Telefone:	Estado Civil:		
Cidade onde vive:			
Atividade laboral atual: Ocupação/Profissão: _____			
Cor declarada: <input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> Pardo <input type="checkbox"/> Indígena <input type="checkbox"/> Amarelo <input type="checkbox"/> Outro _____			
Tempo sem atividade profissional, após diagnóstico de DP:			
Mudança de função ou emprego após diagnóstico de DP:			
Nº de pessoas que vive:		Nº de filhos:	
Escolaridade: <input type="checkbox"/> não lê e não escreve <input type="checkbox"/> 1º incompleto <input type="checkbox"/> 1º completo <input type="checkbox"/> 2º incompleto <input type="checkbox"/> 2º completo <input type="checkbox"/> Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior Completo <input type="checkbox"/> Outros _____			

CRITÉRIOS DA PESQUISA
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO Ambos os grupos: <input type="checkbox"/> Ter idade igual ou superior 45 anos; <input type="checkbox"/> Concordar em participar da pesquisa. Grupo clínico: <input type="checkbox"/> Ter diagnóstico clínico de DP de acordo com os critérios do Banco do Cérebro de Londres há pelo menos 2 anos (Hughes et al. 1992); <input type="checkbox"/> Ter pontuação na Escala de Hoehn e Yahr entre 1 a 4 pontos.
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO Ambos os grupos: <input type="checkbox"/> Possuir comorbidades neurológicas associadas; <input type="checkbox"/> Possuir limitações físicas de origem trauma-ortopédica ou reumatológica; <input type="checkbox"/> Alterações visuais graves, não corrigidas, que dificulte a realização da pesquisa; <input type="checkbox"/> Dependência química ou etilista. Grupo clínico: <input type="checkbox"/> Utilizar Deep Brain Stimulation - DBS

Estudo COPA - Coorte Parkinson

Primeira Avaliação Neurológica

Dados Históricos

- 1) Idade na data de avaliação:
- 2) Idade do início dos sintomas:
- 3) Ano de início dos sintomas:
- 4) Idade na data do diagnóstico:
- 5) Primeiro sintoma percebido:
 - A) *Tremor*
 - B) *Rigidez*
 - C) *Bradicinesia*
 - D) *Instabilidade postural*
 - E) *Não lembra*
- 6) Localização dos sintomas iniciais:
 - A) *MSD*
 - B) *MSE*
 - C) *MID*
 - D) *MIE*
 - E) *Início simétrico*
 - F) *Axial*
 - G) *Não lembra*
- 7) Alguém na família apresenta doença de Parkinson:
 - A) *Não*
 - B) *Sim*
 - C) *Possivelmente*
 - D) *Não sabe*

Se “Sim” ou “Possivelmente”, preencher tabela de História Familiar.
- 8) Demência na família?
 - A) *Não*
 - B) *Sim*
 - C) *Possivelmente*
 - D) *Não sabe*
- 9) Tremor essencial na família?
 - A) *Não*
 - B) *Sim*
 - C) *Possivelmente*
 - D) *Não sabe*

Tratamento Passado

- 10) O primeiro tratamento utilizado foi:
 - A) *Agonista Dopaminérgico*
 - B) *Levodopa*
 - C) *Inibidor da MAO*
 - D) *Amantadina*
 - E) *Anticolinérgico*
 - F) *Outro:.....*
 - G) *Não lembra*
- 11) Resposta motora inicial ao primeiro tratamento:
 - A) *Melhora total*
 - B) *Melhora parcial*
 - C) *Pouca melhora*
 - D) *Nenhuma melhora*
 - E) *Não tolerou*
 - F) *Não lembra*
- 12) Já usou levodopa no passado e suspendeu o uso?

- A) *Não*
 B) *Sim*
- 1) Ano e mês de início do uso de levodopa:
 - 2) Resposta motora inicial ao uso de levodopa:
 - (a) *Melhora total*
 - (b) *Melhora parcial*
 - (c) *Pouca melhora*
 - (d) *Nenhuma melhora*
 - (e) *Não tolerou*
 - (f) *Não lembra*
 - 3) Ano e mês da suspensão do uso:
- 13) Uso passado de antipsicóticos:
- A) *Não*
 B) *Sim*
- 1) *Qual?*
 - (a) *Quetiapina*
 - (b) *Clozapina*
 - (c) *Outros:.....*
- 14) Realizou cirurgia ablativa para doença de Parkinson?
- A) *Não*
 B) *Sim*
- 1) *Ano:*
 - 2) *Alvo:*
 - 3) *Lado:*
 - (a) *Esquerdo*
 - (b) *Direito*
 - (c) *Bilateral*
- 15) Realizou cirurgia de implante de estimulador cerebral profundo (DBS)?
- A) *Não*
 B) *Sim*
- 1) *Ano:*
 - 2) *Alvo:*
 - 3) *Lado:*
 - (a) *Esquerdo*
 - (b) *Direito*
 - (c) *Bilateral*

Tratamento atual

- 16) Usa levodopa atualmente?
- A) *Não*
 B) *Sim*
- 1) Ano e mês de início de uso:
 - 2) Há quanto tempo?
 - 3) Dose diária de levodopa padrão (em mg): *Considerar dose de Stalevo*
 - 4) Dose diária de levodopa de liberação lenta (mg):
 - 5) Número de tomadas diárias de levodopa:
 - 6) Resposta motora inicial ao uso de levodopa:
 - (a) *Melhora total*
 - (b) *Melhora parcial*
 - (c) *Pouca melhora*
 - (d) *Nenhuma melhora*
 - (e) *Não tolerou*
 - (f) *Não lembra*
 - 7) Efeitos colaterais agudos da levodopa (pode mais de um):

- (a) *Nenhum*
 - (b) *Intolerância gástrica*
 - (c) *Tontura*
 - (d) *Outros:.....*
- 17) Uso atual de agonista dopaminérgico:
- A) *Não*
 - B) *Sim*
 - 1) *Qual:*
 - (a) *Bromocriptina*
 - (b) *Pramipexol*
 - (c) *Piribedil*
 - 2) *Ano de início de uso:*
 - 3) *Dose diária:*
 - 4) *Tempo de uso:*
- 18) Uso atual de inibidor da COMT:
- A) *Não*
 - B) *Sim*
 - 1) *Qual?*
 - (a) *Entacapone*
 - (b) *Tolcapone*
 - 2) *Dose diária:*
 - 3) *Ano de início de uso:*
 - 4) *Tempo de uso:*
- 19) Uso atual de inibidor da MAOB:
- A) *Não*
 - B) *Sim*
 - 1) *Qual?*
 - (a) *Selegelina*
 - (b) *Rasagilina*
 - 2) *Dose diária:*
 - 3) *Ano de início de uso:*
 - 4) *Tempo de uso:*
- 20) Uso atual de amantadina
- A) *Não*
 - B) *Sim*
 - 1) *Dose diária:*
 - 2) *Ano de início de uso:*
 - 3) *Tempo de uso:*
- 21) Uso atual de anticolinérgicos
- A) *Não*
 - B) *Sim*
 - 1) *Qual?*
 - (a) *Biperideno*
 - (b) *Triexifenidil*
 - 2) *Dose diária:*
 - 3) *Ano de início de uso:*
 - 4) *Tempo de uso:*
- 22) Resposta motora ao atual esquema farmacológico:
- A) *Melhora total*
 - B) *Melhora parcial*
 - C) *Pouca melhora*
 - D) *Sem melhora*
 - E) *Não tolerou*
- 23) Uso atual de antipsicóticos:
- A) *Não*

- B) *Sim*
- 1) *Qual?*
 - (a) *Quetiapina*
 - (b) *Clozapina*
 - (c) *Outros:.....*
 - 2) *Dose:*
 - 3) *Ano de início de uso:*
 - 4) *Tempo de uso:*
- 24) *Uso atual de antidepressivos:*
- A) *Não*
- B) *Sim*
- 1) *Qual?.....*
 - 2) *Dose:*
 - 3) *Ano de início de uso:*
 - 4) *Tempo de uso:*
- 25) *Uso atual de benzodiazepínicos:*
- A) *Não*
- B) *Sim*
- 1) *Qual?.....*
 - 2) *Dose:*
 - 3) *Ano de início de uso:*
 - 4) *Tempo de uso:*

Complicações Motoras (*apenas se em uso atual de levodopa*)

- 26) *Paciente apresenta períodos refratários à levodopa (momentos em que medicação parece não fazer efeito)? Considerar presença de flutuação se o paciente utiliza mais de 3 tomadas diárias por razões de controle motor.*
- A) *Não*
- B) *Não sabe*
- C) *Sim*
- 1) *Há quanto tempo (meses):*
- 27) *Apresenta fenômeno wearing-off (period off ao final do efeito de uma dose; deterioração de fim de dose)*
- A) *Não*
- B) *Não sabe*
- C) *Sim:*
- 1) *Há quanto tempo (meses):*
- 28) *Apresenta efeito on-off (períodos refratários imprevisíveis, podendo ocorrer em qualquer momento, não guardando relação com o momento da ingestão das doses):*
- A) *Não*
- B) *Não sabe*
- C) *Sim*
- 1) *Há quanto tempo (meses):*
- 29) *Apresenta latência prolongada para efeito da levodopa (fenômeno no-on/delayed-on):*
- A) *Não*
- B) *Não sabe*
- C) *Sim:*
- 1) *Há quanto tempo (meses):*
- 30) *Discinesias (marque todas que precisar):*
- A) *Não apresenta*
- B) *Pico de dose*
- C) *Bifásica: usualmente distônicas, na fase de ausência de efeitos, no momento em que níveis estão aumentando e iniciando efeito e no término do efeito da dose*

- D) *Discinesias contínuas ou onda quadrada: surgem desde efeito da levodopa e se mantêm até final da mesma*
- E) *Distonia do período off: postura distônica, usualmente em membros inferiores, quando paciente está sem o efeito da medicação*
- F) *Discinesias inclassificáveis: formas que não é possível classifica-la. Vários tipos de discinesias.*

1) Há quanto tempo apresenta discinesias (meses):

Manifestações não-motoras

31) Você percebeu perda do olfato (cheiro das coisas)?

- A) Não
- B) Sim. Diminuição parcial
- C) Sim. Perda total

32) Você está com o sono agitado, faz gestos dormindo como se estivesse acenando, cumprimentando, chutando ou brigando?

- A) Não
- B) Sim > (*se sim, escala de RBD*)

33) Você ronca alto ou apresenta pausas na respiração durante o sono?

- A) Não
- B) Sim > (*se sim, encaminhar para PSG*)

Comorbidades

34) Revisão de Sistemas – listar todas outras doenças crônicas que o paciente apresente: *Utilize o verso da folha se necessário*

35) Revisão de Fármacos – listar todo e qualquer medicamento de uso crônico que não tenha sido abordado previamente neste questionário, a sua dose diária e tempo aproximado de uso em anos: *Utilize o verso da folha se necessário*

Outras avaliações/informações

36) Percepção subjetiva do estado de saúde (*como o Sr(a) avaliaria o seu estado de saúde em geral, atualmente?*)

- A) muito ruim
- B) ruim
- C) médio/moderado
- D) boa
- E) muito boa

37) Hoehn & Yahr:

38) Schwab & England:

39) Peso:

40) Altura:

41) Pressão arterial:

- A) Sentado:
- B) Em pé 1min:
- C) Em pé 3min:

FUMO

42 - Você fumou pelo menos 100 cigarros (ou 5 maços) durante toda a sua vida?

Sim Não

43 - Qual a média de cigarros que você fumou:

1- Menos de meio maço por dia por dia?

2- Entre meio e um maço por dia

3- Entre um e dois maços por dia

4- Dois ou mais maços por dia

44 - Com que idade começou a fumar?

45 - Você ainda fuma?

Sim Não

46 - Se não, com que idade parou de fumar?

CAFÉ/ CHIMARRÃO

47 - Quanto CAFÉ você bebe, ou bebeu, e durante quanto tempo?

0 – Nunca

1 - menos de 2 xícaras por semana

2 - entre 2 e 6 xícaras por semana

3 - entre 1 e 2 xícaras por dia

4 - entre 3 e 5 xícaras por dia

5 - mais de 6 xícaras por dia

48 - Com que idade aproximada você começou a beber café?

49 - Você ainda bebe café?

Sim Não

50 - Quanto CHIMARRÃO você bebe, ou bebeu, e durante quanto tempo?

0 – Nunca

1 - menos de 2 cuias por semana

2 - entre 2 e 6 cuias por semana

3 - entre 1 e 2 cuias por dia

4 - entre 3 e 5 cuias por dia

5 - mais de 6 cuias por dia

51 - Com que idade começou a beber CHIMARRÃO?

52 - Você ainda bebe CHIMARRÃO? Sim Não

APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nº do projeto GPPG: 67574217800005327

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS E SUA RELAÇÃO COM A PROGRESSÃO DOS SINTOMAS MOTORES, COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS NA DOENÇA DE PARKINSON.

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar marcadores bioquímicos (que estão no sangue) e sua relação com a progressão dos sintomas motores, cognitivos e comportamentais na Doença de Parkinson. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Ambulatório de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Se você aceitar participar da pesquisa realizará uma entrevista, a fim de conhecer as informações sobre seu estado de saúde e suas condições sociodemográficas. Em seguida, você passará por avaliação física, e precisará realizar movimentos pequenos com os membros superiores e inferiores, levantar e sentar em uma cadeira, como também realizar uma caminhada de 10 metros. Depois disso, você fará testes de memória, cálculo, escrever uma frase e copiar um desenho. Serão realizados questionários que avaliam a tristeza, desânimo, sentimento de culpa, choro, interesse em diferentes atividades, sentimentos ou traços de raiva, impulsividade, problemas com jogos de azar, problemas com compras ou alimentação, se ingere medicamentos além do prescrito e problemas relacionados a qualidade do sono. Será avaliada a qualidade de vida através de perguntas sobre atividades de vida diária, bem-estar emocional, suporte social, cognição, comunicação e desconfortos físicos. Além disso, será coletado um volume total de 20ml de sangue (4 colheres de chá) para avaliação de proteínas e hormônios relacionados a sintomas ou a progressão na doença. Esta consulta terá duração de aproximadamente uma hora e meia e será realizada no Centro de Pesquisa Clínica do CPC.

Após 12 e 18 meses da primeira avaliação, você será convidado realizar uma nova consulta, na qual serão realizados os mesmos procedimentos.

O material biológico coletado será armazenado de forma codificada. Após a realização das análises previstas neste projeto, as amostras serão armazenadas. Este material, além de ser utilizado neste estudo, poderá ser utilizado em outros estudos futuros do nosso grupo. Neste caso, um novo projeto de pesquisa será submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa e você será chamado para reconseguir com o uso do material.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa envolvem cansaço devido ao tempo de avaliação, fadiga muscular, constrangimento relacionado aos questionários, possibilidade de quedas em testes de caminhada e hematoma (mancha roxa) relacionada ao procedimento de coleta de sangue. Estes riscos serão minimizados pelo preparo e acompanhamento constante por parte do pesquisador responsável e equipe da pesquisa. Caso seja identificada alguma condição que necessite de acompanhamento mais detalhado, você será encaminhado para atendimento adequado.

Os benefícios diretos decorrentes da participação na pesquisa serão os resultados dos exames de sangue e das avaliações realizadas pelo pesquisador, que

serão disponibilizados individualmente para cada paciente, através de contato por telefone. Além disso, os benefícios indiretos de sua participação, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento a qualquer momento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta em publicações científicas, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvida, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Carlos Roberto de Mello Rieder ou com Nayron Medeiros Soares, pelo telefone (51) 3308-3738, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 3359 7640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Com relação às amostras biológicas armazenadas

() Autorizo o armazenamento do material biológico para pesquisas futuras.

() Não autorizo o armazenamento do material biológico para pesquisas futuras.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

_____, _____, _____
Local e data