



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

DANIEL GURGEL FERNANDES TÁVORA

ALTERAÇÕES DO SONO E COGNITIVAS E AVALIAÇÃO DE
ESTRUTURAS CEREBRAIS ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA E MORFOMETRIA BASEADA EM VOXEL NA DOENÇA
DE PARKINSON

FORTALEZA

2013

DANIEL GURGEL FERNANDES TÁVORA

ALTERAÇÕES DO SONO E COGNITIVAS E AVALIAÇÃO DE ESTRUTURAS
CEREBRAIS ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E MORFOMETRIA
BASEADA EM VOXEL NA DOENÇA DE PARKINSON

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Doenças neurodegenerativas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin

FORTALEZA

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- T237a Távora, Daniel Gurgel Fernandes.
 Alterações do sono e cognitivas e avaliação de estruturas cerebrais através de
 ressonância magnética e morfometria baseada em voxel na Doença de Parkinson/
 Daniel Gurgel Fernandes Távora. – 2013.
 128 f. : il.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina.
 Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2013.
 Área de Concentração: Doenças neurodegenerativas.
 Orientação: Prof.^a Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin.
1. Doença de Parkinson. 2. Transtornos do Sono. 3. Transtornos Cognitivos. I.
 Título.
-

CDD 616.833

DANIEL GURGEL FERNANDES TÁVORA

ALTERAÇÕES DO SONO E COGNITIVAS E AVALIAÇÃO DE ESTRUTURAS
CEREBRAIS ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E MORFOMETRIA
BASEADA EM VOXEL NA DOENÇA DE PARKINSON

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas, da
Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Ceará, como requisito parcial
para a obtenção do título de Mestre.

Aprovada em: 10/05/2013

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Pedro Braga Neto
Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. José Daniel Vieira de Castro
Universidade Federal do Ceará

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin, pela orientação, pelos valiosos ensinamentos e dedicação intensa desde a idealização do projeto e durante a realização de todas as etapas deste trabalho.

Ao Dr. Pedro Felipe Carvalhedeo de Bruim, pela valiosa contribuição durante a elaboração desta dissertação.

Aos Drs. Pedro Braga Neto e José Daniel Vieira de Castro, pela cuidadosa revisão e sugestões ao presente trabalho.

Ao Dr. Romulo Lopes Gama, pela amizade e por toda a sua fundamental ajuda em todas as etapas deste trabalho, principalmente na análise de morfometria baseada em voxel e na interpretação dos resultados.

A Débora Melo Karbage, pelo apoio irrestrito, companheirismo e incentivo.

RESUMO

O trabalho avalia em duas fases as alterações clínicas, alterações do sono, a alteração cognitiva e as alterações de estruturas cerebrais através de Ressonância Magnética (RM) e morfologia baseada em voxel (VBM) em pacientes com Doença de Parkinson. Foram estudados 100 pacientes (71% masculino), com idade entre 40 e 80 anos ($66,1 \pm 9,5$), recrutados do Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário Walter Cantídio. A amostra faz parte de uma coorte longitudinal (*Sleep-For-PD study*). Foram estudadas as alterações do sono e seus fatores associados e preditivos. A escala de sono da Doença de Parkinson (PDSS) que avalia alterações de sono na DP, a escala *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) que avalia a qualidade do sono, a escala *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) que avalia o grau subjetivo de sonolência e a escala *Unified Parkinson's Disease Scale* (UPDRS partes I, II, III e IV) que avalia a gravidade da doença foram estudados. Os sintomas depressivos foram avaliados através das escalas *Beck Depression Inventory* (BDI-II) e *Hospital Anxiety Depression* (HAD). Os pacientes foram submetidos ao Mini Exame do Estado Mental (MEEM) que avaliou o grau de alteração cognitiva e a escala de distúrbio comportamental do sono REM (RBD). A dose de levodopa (DEL) foi avaliada. Pacientes com alterações do sono (PDSS) apresentaram mais alucinações diurnas, mais alteração cognitiva, mais ansiedade, depressão e maior gravidade dos sintomas parkinsonianos ($p < 0,05$). Pacientes com má qualidade de sono (PSQI) tiveram mais sintomas depressivos. Os escores PDSS correlacionaram-se ainda com a função cognitiva (MEEM), os sintomas depressivos (BDI e HAD), a qualidade do sono (PSQI), a gravidade da doença e com a escala de RBD. Os escores PSQI correlacionaram-se com o MEEM, atividades de vida diária (UPDRS II) e sintomas de depressão/ansiedade (BDI e HAD). Gravidade de sintomas relacionados a atividades da vida diária ($p = 0,002$), sintomas depressivos ($p = 0,01$) e ansiedade ($p = 0,01$) foram fatores independentes preditivos das alterações do sono (PDSS). A DEL e o MEEM foram preditores da má qualidade do sono ($p = 0,02$). A escala RBD ($p = 0,002$) e a UPDRS I ($p = 0,02$) foram preditores do grau de sonolência. Concluímos que alterações de sono, má qualidade de sono e sonolência diurna excessiva são comuns na DP. As escalas PDSS, PSQI e ESS têm fatores associados e preditivos distintos. A escala PDSS apresenta maior abrangência na avaliação do sono na DP. Na segunda fase, foram avaliadas as

estruturas cerebrais por RM, a presença de alterações cognitivas e fatores associados em 39 pacientes com DP e em 10 indivíduos controles pareados por idade. As imagens de RM foram processadas de acordo com o protocolo para processamento de VBM. A variável de desfecho usada foi o volume de substância cinzenta. Nossos dados evidenciaram que pacientes com DP apresentaram maior comprometimento cognitivo e maior ansiedade. Pacientes com DP e alterações cognitivas apresentaram maior gravidade da doença. Não houve diferença no volume de substância cinzenta entre os pacientes com DP com e sem alterações cognitivas. Estes achados provavelmente deveram-se a atrofia cerebral precoce nos pacientes cognitivamente intactos. Pacientes com DP, quando comparados aos controles, revelaram reduções de volume de substância cinzenta na ínsula esquerda e córtex pré-frontal esquerdo, demonstrando envolvimento assimétrico do cérebro na DP.

Palavras-Chave: Doença de Parkinson. Transtornos do Sono. Transtornos Cognitivos.

ABSTRACT

The present study evaluates clinical abnormalities, sleep disturbances, cognitive alterations and structural brain changes using Magnetic Resonance Imaging (MRI) with Voxel Based Morphometry (VBM) in patients with Parkinson's Disease (PD). In the first phase of the study one hundred patients (71% male), aged between 40 and 80 years ($66,1 \pm 9,5$) were studied. Patients were recruited from a movement disorders clinics at Walter Cantídio University Hospital. The study is part of a larger longitudinal cohort study (Sleep-For-PD study). Sleep abnormalities and their associated and predictive factors were scrutinized. Many clinical questionnaires were used, including the Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS) and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS part I, II, III e IV). Depressive symptoms were evaluated with Beck Depression Inventory (IDB-II) and Hospital Anxiety Depression scale (HAD). The Minimental state examination (Folstein) (MMSE) evaluated the extent of cognitive dysfunction. REM sleep symptoms were evaluated by the REM Sleep Behavior Disorder (RBD) Scale. The levodopa equivalent dose was evaluated (DEL). Patients with sleep abnormalities (PDSS) had more diurnal visual hallucinations, cognitive dysfunction, anxiety, depression and worse parkinsonian symptoms ($p < 0.05$). Patients with worse sleep quality (PSQI) had more depressive symptoms. PDSS scores were correlated with cognitive function (MEEM), depressive symptoms (BDI and HAD), sleep quality (PSQI), severity of PD and the RBD scale. PSQI scores were correlated with MMSE scores, activity of daily living symptoms (UPDRS II) and depression / anxiety (BDI e HAD). Activities of daily living ($p = 0.002$), depressive symptoms ($p = 0.01$) and anxiety ($p = 0.01$) were independent predictors of sleep abnormalities (PDSS). The levodopa equivalent dose and MMSE scores were independent predictors of worse sleep quality ($p = 0.02$). The RBD scale ($p = 0.002$) and UPDRS I ($p = 0.02$) were independent predictors of somnolence. We conclude that sleep disorders, disturbed sleep quality and excessive diurnal somnolence are common in PD. The PDSS, PSQI and ESS scales have distinct associated and predictive factors. PDSS scale is associated with a greater number of factors in PD patients. In the second phase of the study thirty-nine PD patients and ten control subjects were evaluated with regard to the presence of cognitive alterations. Structural brain abnormalities were also evaluated with MRI and VBM technique. The

Gray matter volume was used as the ending variable. PD patients had more cognitive impairment and more anxiety. Patients with PD and cognitive alterations had worse disease severity. We found no difference in the volume of gray matter between the subgroups of PD patients with and without cognitive alterations, probably due to early brain atrophy in the patients without cognitive abnormalities. A significant reduction in gray matter volume in the left insula and left prefrontal cortex was observed when comparing PD patients in relation to controls. These findings indicate an asymmetrical brain involvement in PD, the left hemisphere being more affected.

Keywords: Parkinson Disease. Sleep Disorders. Cognition Disorders.

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Anisotropia Fracionada
AMS	Atrofia de Múltiplos Sistemas
AMS-c	Forma cerebelar da Atrofia de Múltiplos Sistemas
AMS-p	Forma Parkinsoniana da Atrofia de Múltiplos Sistemas
CDA	Coeficiente de Difusão Aparente
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Demência com Corpos de Lewy
DM	Difusividade Média
DP	Doença de Parkinson
DTBZ	Dihidrotetrabenazina
DWI	Imagem de Ressonância Magnética ponderada em Difusão (<i>Diffusion Weighted Imaging</i>)
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FD	6-(¹⁸ F)Fluoro-L-Dopa
FDA	Fluorodopamina
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
HAD	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HY	Hoehn e Yahr
IDB-II	Inventário de Depressão de Beck (<i>Beck Depression Inventory</i>)
MATLAB	<i>Matrix Laboratory</i>
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MNM	Manifestações não motoras

NREM	Movimentos oculares não rápidos (<i>Non-Rapid Eye Movement</i>)
PD	<i>Parkinson`s Disease</i>
PDP	Psicose associada à Doença de Parkinson
PDSS	Escala de sono da Doença de Parkinson (<i>Parkinson`s Disease Sleep Scale</i>)
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons (<i>Positron Emission Tomography</i>)
PSP	Paralisia Supranuclear Progressiva
PSQI	Índice de Qualidade de sono de Pittsburgh (<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>)
RBD	Distúrbio do Comportamento do sono REM (<i>REM sleep Behavior Disorder</i>).
REM	Movimentos oculares rápidos (<i>Rapid Eye Movement</i>)
RM	Ressonância Magnética
ROI	Regiões de interesse (<i>Region Of Interest</i>)
SAOS	Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>)
SPGR	<i>Spoiled Gradient Recalled Echo</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SPI	Síndrome das Pernas Inquietas
TD	Tensor de Difusão
TDA	Transportador de Dopamina

UPDRS	Escala unificada de avaliação da Doença de Parkinson (<i>Unified Parkinson`s Disease Rating Scale</i>)
VBM	Morfometria baseada em Voxel (<i>Voxel Based Morphometry</i>)
VMAT2	Transportador Vesicular de Monoamina Tipo 2

LISTA DE TABELAS

1. Estudos morfológicos de RM em pacientes com DP com algum grau de comprometimento cognitivo..... 35
2. Características clínicas demográficas, comorbidades, gravidade da DP, avaliação cognitiva, sintomas depressivos, sintomas de RBD e sonolência diurna, de acordo com a presença de distúrbios do sono (PDSS) e qualidade de sono prejudicada (PSQI)..... 45
3. Correlações entre escores PDSS, escores PSQI, variáveis clínicas e escalas comportamentais de 100 pacientes com DP 46
4. Resultados de análise de regressão logística múltipla de 100 pacientes com DP: medidas de desfecho foram distúrbios de sono (PDSS), qualidade de sono (PSQI) e sonolência diurna (ESS) e preditores foram derivados de análise prévia ($p \leq 0.2$) ou de dados históricos..... 47
5. Características clínicas, demográficas e escalas comportamentais de 39 pacientes com DP e 10 controles normais de acordo com alteração cognitiva 58
6. Análise de Morfologia Baseada em Voxel de pacientes com doença de Parkinson e controles..... 60

LISTA DE FIGURAS

1. Ilustração demonstrando o alinhamento de imagem durante a fase de normalização espacial da VBM, tendo como referências as comissuras cerebrais..... 31
2. Imagens de RM após a fase de segmentação por VBM, demonstrando os compartimentos de substância branca, substância branca e líquido céfalo-raquidiano 31
3. Imagens de RM após a fase de suavização por VBM 32
4. Gráficos de regressão, demonstrando sintomas depressivos no IDB-II, sintomas de ansiedade na escala HAD, e gravidade de sintomas relacionados a atividades de vida diária como fatores preditivos independentes para distúrbios do sono (PDSS)..... 48
5. Gráficos de regressão, demonstrando alterações cognitivas e dose de levodopa como fatores preditivos independentes para má qualidade de sono 49
6. Gráficos de regressão, demonstrando gravidade de sintomas relacionados a raciocínio e humor e sintomas de distúrbio comportamental do sono REM – escala RBD como fatores preditivos independentes para sonolência diurna excessiva pela escala ESS..... 50
7. Redução de volume de substância cinzenta em pacientes com DP com déficit cognitivo em comparação com controles..... 61
8. Redução de volume de substância cinzenta em pacientes com DP sem déficit cognitivo em comparação com controles..... 62

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	Doença de Parkinson – Aspectos Gerais.....	14
1.2	Quadro clínico e diagnóstico.....	15
1.3	Manifestações não motoras da Doença de Parkinson.....	19
1.3.1	Alterações cognitivas.....	21
1.3.2	Depressão.....	24
1.3.3	Transtornos do sono.....	25
1.4	Diagnóstico por Imagem na Doença de Parkinson.....	28
1.4.1	Neuroimagem estrutural – Ressonância Magnética.....	28
1.4.2	Morfometria Baseada em Voxel.....	29
1.4.3	Estudos utilizando VBM em Doença de Parkinson.....	32
1.4.4	Tensor de Difusão.....	36
1.4.5	Neuroimagem Funcional.....	37
2	JUSTIFICATIVA.....	39
3	FASE 1 - ALTERAÇÕES DO SONO NA DOENÇA DE PARKINSON: FATORES ASSOCIADOS E PREDITIVOS.....	40
3.1	Objetivos.....	40
3.2	Casuística e método.....	40
3.2.1	Delineamento do estudo.....	40
3.2.2	Características da amostra.....	40
3.2.3	Procedimentos.....	40
3.3	Análise estatística.....	43
3.4	Aspectos éticos.....	44
3.5	Resultados.....	44
3.6	Discussão.....	51
4	FASE 2 - ALTERAÇÃO COGNITIVA E AVALIAÇÃO DE ESTRUTURAS CEREBRAIS ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E MORFOMETRIA BASEADA EM VOXEL NA DP.....	53
4.1	Objetivos.....	53
4.2	Casuística e método.....	53
4.2.1	Delineamento do estudo.....	53
4.2.2	Características da amostra.....	53
4.2.3	Procedimentos.....	54
4.3	Análise estatística.....	56
4.4	Aspectos éticos.....	56
4.5	Resultados.....	57
4.6	Discussão.....	63
5	CONCLUSÕES.....	67
	REFERÊNCIAS.....	68
	ANEXOS.....	88

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Parkinson - Aspectos Gerais

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais encontrada, sendo menos freqüente apenas que a doença de Alzheimer. Foi originalmente descrita por James Parkinson em 1817. Estima-se que o risco de se desenvolver DP durante a vida seja de 1 em 40-50 (SCHAPIRA, 2006). A incidência anual, incluindo todas as idades, é de 1,5 a 22 por 100.000 habitantes/ano. Em pessoas acima de 55 anos, estudos demonstram uma incidência anual de 410 a 529 por 100.000. Tal incidência é maior em homens com uma razão masculino/feminino de 1,49. A maioria dos estudos revela uma prevalência em todas as faixas etárias entre 100 e 300 por 100.000 habitantes e essa prevalência aumenta com a idade (WIRDEFELDT et al., 2011). Há uma redução na expectativa de vida de pacientes com DP, em todas as idades; nos indivíduos jovens essa redução é mais importante (ISHIHARA et al., 2007). Diversos fatores contribuem para uma maior mortalidade e entre eles estão a gravidade da doença e a presença de demência (ROOS; JONGEN; VAN DER VELDE, 1996).

A principal característica patológica da DP é a perda de neurônios na substância negra na *pars compacta* e a presença de inclusões intra-celulares conhecidas como corpos de Lewy. Tais inclusões são compostos resultantes principalmente da agregação de α -sinucleína e ubiquitina. A perda de neurônios na substância negra e o déficit secundário de dopamina afetam o funcionamento do corpo estriado (OBESO et al., 2002). Na DP, a degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra e na suas projeções para o corpo estriado é um processo lento que leva décadas para se desenvolver. As projeções da substância negra para o putâmen degeneram-se mais cedo do que as projeções para os segmentos associativos e límbicos do corpo estriado. Por este motivo, sintomas motores na DP desenvolvem-se antes do que os sintomas não motores (GALVAN; WICHMANN, 2008). Tem sido observado que os sinais motores e não motores tornam-se evidentes quando ocorre degeneração de cerca de 70% dos neurônios nigroestriatais (BERNHEIMER et al., 1973).

A etiologia da DP não é ainda completamente esclarecida. Controvérsias ainda existem relacionadas à contribuição relativa de fatores ambientais e genéticos. A descoberta de neurotoxinas ambientais, tais como, a protoxina n-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) como causadoras de DP em seres humanos e em outros animais favorece a hipótese de causa ambiental. Porém, a recente descoberta de formas herdadas de DP enfatiza a importância de fatores genéticos. Entre as diferentes formas genéticas de DP, maior atenção tem sido dada a mutações envolvendo o gene codificador da α -sinucleína (STEECE-COLLIER; MARIES; KORDOWER, 2002).

1.2 Quadro clínico e diagnóstico

O diagnóstico de DP continua sendo através dos sinais e sintomas. Há quatro sinais cardinais que caracterizam a DP: Tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural.

O tremor de repouso é o sinal clínico mais evidente. Geralmente inicia-se unilateralmente em uma extremidade e piora com fatores precipitantes como estresse. Tem uma frequência característica de 3 a 6 Hz, mas que pode variar durante a evolução da doença (GADOTH, 2002). Pode ser diferenciado do tremor essencial por ocorrer predominantemente em repouso (BAUMANN, 2012). Tremores nas mãos são descritos como em supinação-pronação. O tremor em repouso na DP pode também envolver os lábios, mandíbula e afetar a voz. Mais raramente o tremor envolve a cabeça ou o pescoço, o que contribui para diferenciar do tremor essencial. Um estudo prospectivo revelou que quase todos os pacientes com DP desenvolvem tremor durante o curso da doença (RAJPUT; ROZDILSKY; RAJPUT, 1991).

A bradicinesia é outro sintoma importante, observado inicialmente pelos pacientes que com frequência relatam lentidão para a realização de atividades da vida diária (CAMARA MAGALHAES et al., 2005). Caracteriza-se por dificuldade no planejamento, início e execução de movimentos e na realização de tarefas simultâneas seqüenciais (BERARDELLI et al., 2001). Outras manifestações da bradicinesia incluem uma diminuição dos gestos e dos movimentos espontâneos, perda da mímica facial, olhar fixo, diminuição do piscar, além de sialorréia por redução da deglutição (BAGHERI et al., 1999; MONTE et al., 2005). A escrita torna-

se progressivamente micrográfica e a fala monotônica e desarticulada (BAKHEIT,1995).

A instabilidade postural decorre da perda de reflexos posturais. Geralmente, é uma manifestação mais tardia na evolução da doença e associa-se a maior gravidade. É uma das causas de quedas na DP, aumentando o risco de fraturas (WILLIAMS; WATT; LEES, 2006). As quedas em pacientes com DP ocorrem mais tardiamente em relação a outras síndromes parkinsonianas, como na Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) e Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS) (WILLIAMS; WATT; LEES, 2006).

Outro sinal cardinal é a rigidez. Tal sintoma caracteriza-se por uma resistência aumentada observada no movimento passivo dos segmentos corporais durante toda a amplitude do movimento, seja de rotação, extensão ou flexão (GUTTMAN; KISH; FURUKAWA, 2003). Pode ocorrer tanto nos segmentos proximais (nos quadris e ombros), quanto nos distais (tornozelos, cotovelos, punhos). A rigidez é usualmente acompanhada de dor, o que pode ser confundida com artrite, bursite ou tendinite (DE LAU et al., 2006). Pode ainda ocorrer rigidez axial, determinando posturas anormais. As deformidades posturais, que resultam da flexão patológica do pescoço e do tronco, geralmente manifestam-se mais tardiamente.

A marcha na DP com freqüência apresenta um padrão característico com passos curtos e arrastados, notando-se redução dos movimentos associados dos braços e postura em flexão. É descrita como festinante quando o paciente inclina-se para frente para iniciar a marcha e os movimentos tornam-se rápidos e curtos. A redução da velocidade da marcha deve-se principalmente à redução da amplitude dos passos (ROIZ RDE et al., 2010). Observa-se dificuldade não somente em iniciar a marcha como também para as mudanças de direção e isso potencialmente predispõe a quedas. Na DP, de forma característica, períodos de acinesia súbita durante o movimento ocasionam a incapacidade transitória de mover-se e são denominados “freezing” ou congelamento (SNIJDERS et al., 2011). O congelamento manifesta-se como paralisia súbita e repentina das pernas durante a marcha, mas pode afetar também os membros superiores. O congelamento contribui para a incapacidade social e pode ter conseqüências clínicas, associando-se também a aumento na freqüência de quedas (BLOEM et al., 2004).

Várias escalas são usadas clinicamente para avaliação das manifestações motoras na DP. A escala de Hoehn e Yahr (HY) é comumente usada e fornece dados para avaliação da progressão da doença, variando entre 0 (menor gravidade) a 5 (maior gravidade) (RAMAKER et al., 2002). A escala unificada de avaliação de Doença de Parkinson (UPDRS) é a mais utilizada para avaliar diversos aspectos e deficiências relacionadas a DP (GOETZ et al., 2007). Estudos demonstram que a progressão da DP não segue um curso linear, sendo a deterioração mais rápida no início da doença e em pacientes com maior instabilidade postural (LANG, 2007).

A diferenciação da DP com outras síndromes parkinsonianas atípicas pode ser bastante difícil, principalmente nos estágios iniciais da doença (LITVAN et al., 2003). Pacientes portadores de síndromes parkinsonianas com frequência são diagnosticados como DP (LITVAN et al., 1998). O diagnóstico correto é de importância, tanto para uma determinação do prognóstico quanto para o acompanhamento dos efeitos do tratamento. Na ausência de um marcador biológico disponível, o diagnóstico de certeza somente pode ser feito através do achado de depleção de neurônios pigmentados no tronco cerebral em estudo de autópsia. Estudos clinico-patológicos têm mostrado que a acurácia do diagnóstico clínico na DP atinge níveis inferiores a 80%. Já nos estágios avançados da doença, as comorbidades podem confundir a apresentação clínica (HUGHES et al., 1992). Estudos anátomo-patológicos têm revelado um diagnóstico equivocado de DP em até 35% dos casos (RAJPUT; ROZDILSKY; RAJPUT, 1991). Geralmente, o diagnóstico diferencial faz-se com outras síndromes parkinsonianas, tais como AMS, PSP, parkinsonismo vascular, Doença de Alzheimer (DA), parkinsonismo induzido por drogas ou demência com corpos de Lewy (DCL) (MCKEITH et al., 1996). O diagnóstico clínico das síndromes parkinsonianas é baseado na história clínica e no exame físico, de acordo com critérios diagnósticos definidos para a DP (SUCHOWERSKY et al., 2006), AMS (QUINN, 1989), PSP (LITVAN et al., 1996), tremor essencial (BAIN et al., 2000), DA (MCKHANN et al., 1984) ou DCL (MCKEITH et al., 1996). Mesmo utilizando os critérios validados, até 20% dos pacientes com diagnóstico clínico provável de DP não terão este diagnóstico confirmado no exame *post mortem* (HUGHES et al., 1992).

A caracterização clínica de formas específicas das síndromes parkinsonianas contribui para o diagnóstico. Dessa forma, no parkinsonismo induzido por drogas os

distúrbios da marcha são menos proeminentes, os membros superiores são acometidos de forma simétrica e geralmente ocorre melhora dos sintomas após a descontinuação da medicação (HASSIN-BAER et al., 2001).

O parkinsonismo vascular tem um início mais abrupto e uma deterioração gradual observando-se também uma bradicinesia simétrica. O parkinsonismo vascular é raramente diagnosticado e associa-se a manifestações de doença dos pequenos vasos (ZIJLMANS et al., 2004).

A PSP apresenta-se precocemente com instabilidade postural, quedas, rigidez de tronco e limitação do olhar vertical. Apresenta uma evolução mais rápida e mais grave que na DP. Cerca de 20 a 30% dos pacientes apresentam resposta inicial positiva a levodopa (LITVAN et al., 1996; TOLOSA; VALLDEORIOLA; MARTI, 1994).

A AMS caracteriza-se clinicamente pela presença de distúrbios autonômicos, tais como, hipotensão postural sintomática, incontinência urinária, incontinência fecal, disfunção erétil e retenção urinária. Observa-se também ataxia cerebelar, disfunção cortico-espinhal, rigidez inicial e flutuações motoras precoces. A evolução dos sintomas é mais grave e apesar de uma resposta menos satisfatória a Levodopa, cerca de 40% dos pacientes apresentam uma resposta inicial a terapia com levodopa (LITVAN et al., 2003; WENNING et al., 1999). As formas com predomínio de sintomas cerebelares são classificadas como forma cerebelar da AMS (AMS-c), enquanto que aquelas com predomínio de rigidez, tremor e/ou acinesia, que são manifestações parkinsonianas, são classificados como forma parkinsoniana (AMS-p) (BHIDAYASIRI; LING, 2008).

A DCL apresenta além de sinais de parkinsonismo, declínio cognitivo, alucinações visuais recorrentes, sensibilidade aumentada ao uso de neurolépticos e alterações e flutuações no estado de atenção e consciência (MCKEITH et al., 1996).

Deve ser lembrado que uma resposta clínica favorável ao uso de agentes dopaminérgicos sugere o diagnóstico de DP, assim com a ausência de resposta indica outro diagnóstico (SAVITT; DAWSON; DAWSON, 2006). Porém, uma resposta negativa a uma única dose de levodopa não deve ser considerada definitiva e descartar a possibilidade de benefício terapêutico de longo prazo. Deve

ser considerado também que os pacientes com outras síndromes parkinsonianas podem apresentar resposta terapêutica inicial a drogas dopaminérgicas (MARSDEN,1994).

1.3 Manifestações não motoras da Doença de Parkinson

Embora a DP seja definida pelos seus sintomas motores, existem várias manifestações não motoras (MNM). Algumas são consideradas manifestações intrínsecas, tais como: depressão, ansiedade, transtorno cognitivo leve, demência, transtornos do sono, fadiga, apatia, distúrbios autonômicos, perda de peso e/ou sintomas álgicos. Outras manifestações são possivelmente iatrogênicas, tais como, alucinações, psicose, compulsão, flutuações motoras e/ou sedação (BOREK; AMICK; FRIEDMAN, 2006; JURI; VIVIANI; CHANA, 2008). Tem sido relatado que a prevalência das MNM na DP oscila entre 60 a 100% (CHAUDHURI; HEALY; SCHAPIRA, 2006). As MNM apresentam impacto determinante na qualidade de vida dos pacientes. Alguns pacientes consideram as MNM mais impactantes na qualidade de vida do que os sintomas motores (CHAUDHURI; HEALY; SCHAPIRA, 2006). Os fatores responsáveis por sua ocorrência não estão ainda completamente estabelecidos, podendo estar associados ao processo neurodegenerativo, ao tratamento e a fatores sociais ou ambientais (JURI; VIVIANI; CHANA, 2008). Sabe-se que o processo degenerativo na DP não se limita aos gânglios da base, podendo atingir outros sistemas de neurotransmissores além do sistema dopaminérgico. O *locus ceruleus* (norepinefrina), o núcleo basal de Meynert (acetilcolina), os núcleos da rafe (serotonina), e o núcleo pedúnculo-pontino são algumas das estruturas acometidas na DP. Tais alterações podem estar relacionadas à origem das MNM. O aparecimento das MNM vários anos após o início da doença provavelmente sugere uma patogenia relacionada à evolução da doença. Estudos anatomo-patológicos demonstram alterações dos corpos de Lewy de forma disseminada, fora do sistema nigroestriatal, atingindo o tronco cerebral inferior, o bulbo olfatório e o sistema nervoso autônomo (BRAAK et al., 2007). Sob o ponto de vista neuroanatômico, as MNM podem ser divididas de acordo com a área afetada: cortical (psicose, distúrbio cognitivo), gânglios da base (distúrbios do comportamento, apatia, acatisia), tronco cerebral (depressão, ansiedade, transtornos do sono), medula espinhal (hipotensão ortostática, disfunção urológica) e sistema nervoso periférico (dor e constipação) (STACY, 2011). Alguns estudos têm demonstrado uma associação entre algumas

MNM: dessa forma, observa-se uma maior prevalência de demência em pacientes com distúrbios autonômicos, depressivos ou psicóticos (JURI; VIVIANI; CHANA, 2008; VERBAAN et al., 2007).

A prevalência de distúrbios psiquiátricos na DP pode chegar a 60% e está associada a um pior prognóstico (RIEDEL et al., 2010). Sintomas de psicose tipicamente aparecem cerca de 10 anos após o diagnóstico de DP. O aparecimento precoce de alucinações pode sugerir DCL, distúrbio psiquiátrico pré-existente ou DA (GOETZ et al., 2006; GOETZ et al., 1998). O diagnóstico de psicose associada a DP é controverso, e critérios incluem a presença de sintomas psicóticos durante pelo menos 1 mês, sem outra causa, com ou sem demência associada (RAVINA et al., 2007). Diferentemente das alucinações da esquizofrenia, na psicose associada a DP as alucinações são tipicamente visuais, caracterizadas por imagens sobrepostas ao ambiente natural (FENELON et al., 2010). Fatores de risco para psicose associada a DP incluem tratamento com medicações dopaminérgicas, idade avançada, distúrbio da função executiva, demência, maior duração da doença, presença de sintomas como depressão e ansiedade, fadiga diurna e transtornos do sono (WEINTRAUB; HURTIG, 2007).

Os transtornos comportamentais na DP têm sido descritos há muitos anos e têm sido associados com a maior dose de agentes dopaminérgicos. Hipersexualidade e comportamento hiperlibidinoso foram descritos em associação com a terapia dopaminérgica (FERRARA; STACY, 2008). Possivelmente, irregularidades ou flutuações sinápticas na oferta de dopamina ocorrem durante a reposição dopaminérgica em excesso, manifestando-se através de discinesia, flutuações do humor e alterações do comportamento social e ocupacional (FERRARA; STACY, 2008).

A apatia tem sido descrita em cerca de metade dos pacientes com DP, podendo surgir até antes dos sintomas motores. Acredita-se que resulta de uma disfunção do circuito fronto-estriatal. Acatisia, uma necessidade de movimentação que não se restringe aos membros inferiores, mas ao corpo todo, relaciona-se com o uso de drogas que bloqueiam os receptores de dopamina, tais como, os antipsicóticos e/ou a metoclopramida (BOREK; AMICK; FRIEDMAN, 2006; VARANESE et al., 2011).

Até 40 % dos pacientes com DP apresentam síndrome do pânico, ansiedade e/ou fobias (DELL'AGNELLO et al., 2001). Os pacientes relatam medo da morte e da insanidade. Alguns sintomas são difíceis de detectar, exceto após interrogatório direto, e incluem dormências, dispnéia, desconforto torácico e abdominal, inquietação e tonturas (STACY; HAUSER, 2007).

A disfunção autonômica associada com a DP relaciona-se com a gravidade da doença, idade avançada, doses elevadas de medicação dopaminérgica, disfunção motora, distúrbio cognitivo e transtornos do sono (STACY, 2011; VERBAAN et al., 2007). As alterações gastrintestinais, tais como, perda do apetite e náuseas estão bastante associadas à terapia medicamentosa. O tempo de trânsito intestinal encontra-se aumentado na maioria dos pacientes (WULLNER et al., 2007). Sintomas urinários associam-se à perda do efeito dopaminérgico inibitório na micção. Hiperatividade do músculo detrusor causa sintomas de urgência e urge-incontinência (RANSMAYR et al., 2008). Disfunção sexual atinge entre 12 e 60% dos pacientes com DP e associa-se a terapia medicamentosa, dificuldades motoras, depressão e ansiedade (SAKAKIBARA et al., 2010). Sudorese excessiva relaciona-se com as flutuações dos níveis plasmáticos de levodopa, sendo mais intensa no período de final de dose. Hipotensão ortostática é descrita em 10 a 20% dos pacientes, estando associada com a gravidade da doença e com a idade mais avançada, podendo causar sintomas de tonturas e síncope. Alterações visuais são comuns na DP, tais como: alterações da acuidade visual, da discriminação de cores, da percepção motora, além de redução na frequência do piscar de olhos (BIOUSSE et al., 2004). Sintomas de dores crônicas atribuídos à DP foram descritas em até 37% dos pacientes, relacionando-se com uma idade mais precoce de início de doença, com a depressão e complicações motoras (NEGRE-PAGES et al., 2008).

Algumas MNM na DP, tais como, as alterações cognitivas, os transtornos do sono e a depressão são de fundamental importância para a doença e serão abordados em tópicos individuais.

1.3.1 Alterações cognitivas

Observa-se uma grande variação na prevalência de déficit cognitivo e demência associada à DP entre os diversos estudos, variando entre 20 e 80% (REICHMANN; SCHNEIDER; LOHLE, 2009). Estima-se que a demência associada à

DP afete cerca de 30 % dos pacientes (AARSLAND; ZACCAI; BRAYNE, 2005). O risco de pacientes com DP desenvolverem demência é cerca de cinco vezes maior do que o da população não afetada com a mesma idade (EMRE, 2003). Vale ressaltar que um déficit cognitivo leve sem demência estabelecida pode ocorrer. Pacientes com déficit cognitivo leve têm risco aumentado de desenvolver demência associada à DP (WILLIAMS-GRAY et al., 2009). Um estudo revelou que cerca de 30% dos pacientes com DP sem demência têm comprometimento de pelo menos um domínio cognitivo (AARSLAND et al., 2010). Tal achado enfatiza a importância do monitoramento cognitivo destes pacientes, dado o risco aumentado de desenvolver demência. Fatores de risco associados à demência em DP incluem idade avançada (HUGHES et al., 2000), gravidade dos sintomas motores (AARSLAND et al., 2003), comprometimento axial (JANVIN; AARSLAND; LARSEN, 2005), presença de alucinações (LEVY et al., 2000) e psicose (MARDER et al., 1995). A depressão é outro fator associado a déficit cognitivo leve e a demência na DP (AARSLAND et al., 2010; SANTANGELO et al., 2007). A demência pode ocorrer vários anos após o início dos sintomas motores. O déficit cognitivo leve, não raramente, pode ter início em menos de um ano após o início dos sintomas motores (MCKEITH, 2006). Um estudo demonstrou que o declínio cognitivo da DP pode iniciar-se precocemente e se desenvolver paralelamente aos sintomas motores. O déficit cognitivo leve é menos tangível em relação aos sintomas motores nas fases iniciais da doença e pode, portanto, passar despercebido (RIGGEAL et al., 2007). Permanecem por serem estabelecidos os fatores que determinam o aparecimento das alterações cognitivas na DP. Dessa forma, é importante identificar possíveis complicações metabólicas ou tóxicas que possam contribuir para a deterioração cognitiva destes pacientes (ADLER, 2005).

Tem sido afirmado que a demência associada a DP resulta de um comprometimento subcortical e caracteriza-se por perda de memória, bradifrenia, déficit visuo-espacial, desorientação e perda das funções executivas (CUMMINGS, 1988). Características fundamentais para o diagnóstico de demência associada a DP incluem: síndrome demencial de início insidioso e progressão lenta, envolvimento de mais de um domínio cognitivo e um déficit cognitivo grave o bastante para determinar o comprometimento das atividades da vida diária (DUBOIS et al., 2007).

O surgimento de demência nos pacientes com DP tem impacto significativo na história natural da doença. A demência pode ser tão incapacitante quanto os sintomas motores, contribuindo para as dificuldades no dia a dia dos cuidadores (EMRE, 2003). Têm-se demonstrado que a demência associada a DP associa-se com uma maior mortalidade e invalidez (GOETZ; STEBBINS, 1993).

A etiologia da demência associada a DP não está completamente esclarecida. Acredita-se que alguns fatores contribuem para o seu surgimento, tais como, a presença de α -sinucleína, placas de β -amilóide, corpos de Lewy e redução das conexões colinérgicas (KLEIN et al., 2010). Outros estudos demonstraram uma redução do estímulo dopaminérgico da área tegmentar ventral mesencefálica para os lobos frontais e uma redução na atividade de circuitos fronto-estriatais (PILLON; CZERNECKI; DUBOIS, 2003). A demência e o déficit cognitivo leve associado a DP diferenciam-se das demais demências pela presença dos corpos de Lewy, que são agregados fibrilares de α -sinucleína, formando corpos de inclusão neuronal. Tanto os pacientes com demência quanto os pacientes com déficit cognitivo leve associado a DP apresentam baixa atividade de catecolamina-transferase no córtex mesofrontal (ZIEMSEN; REICHMANN, 2007). No déficit cognitivo leve associado a DP notam-se corpos de Lewy no córtex cerebral, caracteristicamente menores do que os encontrados na substância negra (EMRE, 2003; PERRY et al., 1993). Há ainda uma redução de neurônios colinérgicos no núcleo basal de Meynert em 60 a 80% dos casos (JELLINGER, 1999). Estudos funcionais demonstraram comprometimento da área pré-frontal ventro-medial, sistema límbico e amígdalas nos pacientes com distúrbio cognitivo leve em fases precoces da doença (JELLINGER, 2009), enquanto que em fases avançadas, nos pacientes com demência, o acometimento é predominante nas regiões frontal e temporal (MATSUI et al., 2007).

Diversas escalas são utilizadas na avaliação cognitiva dos pacientes com DP, tais como, Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975), *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (NASREDDINE et al., 2005), *Short Test of Mental Status* (STMS) (KOKMEN et al., 1991), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) (BRAUN et al., 2008), *Dementia Rating Scale* (DRS) (SCHMIDT et al., 2005) e *Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale* (PD-CRS) (PAGONABARRAGA et al., 2008).

1.3.2 Depressão

Estima-se que a prevalência de depressão maior, depressão menor e distímia em pacientes com DP é de respectivamente 17%, 22% e 13% (REIJNDERS et al., 2008). Transtorno depressivo é considerado o problema neuropsiquiátrico mais comum na DP (REICHMANN; SCHNEIDER; LOHLE, 2009). Em uma revisão de 45 estudos, a prevalência de depressão na DP foi de 31% (SLAUGHTER et al., 2001) e seu aparecimento pode anteceder os sintomas motores (BURN, 2002). A depressão na DP é geralmente de leve intensidade, exceto em pacientes que sofrem redução abrupta da terapia dopaminérgica após estimulação cerebral profunda (FUNKIEWIEZ et al., 2004). Os pacientes apresentam inicialmente perda de iniciativa e de auto-estima. Também ocorrem frequentemente ataques de pânico e ansiedade, dificuldade em demonstrar emoções e anedonia. Alguns estudos demonstram uma relação entre os sintomas depressivos e a gravidade dos sintomas motores, o estadiamento da doença, a disfunção cognitiva, ansiedade e psicose (PANKRATZ et al., 2008). Outros estudos não demonstram relação direta entre a presença de depressão e a gravidade dos sintomas na DP (TANDBERG et al., 1997). Estudos mostram que a depressão contribui significativamente para a redução da qualidade de vida dos pacientes com DP (ADLER, 2005; MARINUS et al., 2002).

Tradicionalmente, a depressão na DP vem sendo tratada como secundária às manifestações motoras (SHULMAN et al., 2002), porém sua etiologia não está completamente definida. Atualmente acredita-se que a depressão seja resultado de um desequilíbrio no sistema de neurotransmissores, incluindo o sistema dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico, refletindo assim uma neurodegeneração multisistêmica. Estudos *post mortem* demonstram envolvimento precoce dos núcleos da rafe e do *locus ceruleus* no processo degenerativo da DP. Estas estruturas são responsáveis pela produção de serotonina e noradrenalina, neurotransmissores que estão envolvidos nos distúrbios afetivos (BRAAK et al., 2004). Foi demonstrada a presença de depressão antemortem com uma redução dos neurônios serotoninérgicos no núcleo da rafe (PAULUS; JELLINGER, 1991). Demonstrou-se ainda uma relação do transtorno depressivo com a gravidade da degeneração da área tegmentar ventral e dos neurônios dopaminérgicos (TORACK; MORRIS, 1988). Em estudos de imagem funcional, a presença de depressão em DP associou-se a hipometabolismo no núcleo caudado e córtex frontal orbital inferior

(MAYBERG et al.,1990). A identificação de áreas específicas e a alteração de sistemas de neurotransmissores específicos associados com a depressão podem contribuir para o diagnóstico e o tratamento.

O diagnóstico de depressão na DP é difícil devido à interposição de achados clínicos com outras características intrínsecas da doença, tais como, sintomas motores, declínio cognitivo, perda da expressão facial, apatia, distúrbio do sono e fadiga (OKUN; WATTS, 2002). Para a avaliação de sintomas depressivos pode-se usar várias escalas, incluindo o Inventário de Depressão de Beck (IDB-II). Os critérios diagnósticos são definidos pela “*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*” (ICD-10) ou os critérios da quarta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) (SCHRAG et al., 2007).

É importante definir se os sintomas depressivos estão relacionados com sintomas motores durante o estado “*Off*”. Possivelmente, em tal circunstância a terapia dopaminérgica melhorará não somente os sintomas motores como também os sintomas depressivos (REICHMANN; SCHNEIDER; LOHLE, 2009).

1.3.3 Transtornos do sono

Os transtornos do sono estão entre os sintomas não motores mais comuns, com uma prevalência variando entre 40 e 90%. Estes transtornos contribuem significativamente para redução da qualidade de vida dos pacientes com DP (BARONE et al., 2009).

A polissonografia é o “padrão ouro” para a avaliação do sono em pacientes com DP. Outras formas de avaliação, tais como, diários do sono e actigrafia podem ser utilizadas. Várias escalas de avaliação de sono baseadas em questionários têm sido validadas (HOGL et al., 2010), entre elas a “*Pittsburgh Sleep Quality Index*”(PSQI) (BUYSSE et al.,1989), “*Epworth Sleepiness Scale*”(ESS) (JOHNS,1991), “*Parkinson`s Disease Sleep Scale*” (PDSS) (CHAUDHURI et al., 2002), e PDSS-2 (TRENKWALDER et al., 2011). A contribuição de cada uma delas para a avaliação do sono na DP ainda é objeto de discussão.

Estudos de polissonografia demonstram uma alteração na estrutura do sono dos pacientes com DP, notando-se redução na quantidade do estágio 3 do sono

NREM (*non-rapid eye movement*) e do sono REM (*rapid eye movement*) (PETIT et al., 2004). A degeneração de neurônios colinérgicos nos núcleos pedúnculo-pontinos e neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleus* podem contribuir para as alterações no sono REM, enquanto a perda de neurônios serotoninérgicos nos núcleos da rafe possivelmente está associada a uma redução na quantidade do sono de ondas lentas (estágio N3) (DIEDERICH; MCINTYRE, 2011). A perda de neurônios orexinérgicos na porção posterior do hipotálamo lateral e a redução de neurônios dopaminérgicos na área tegmentar ventral têm sido implicados como causa de alteração no estado de vigília (FRONCZEK et al., 2008). A área tegmentar ventral e circuitos dopaminérgicos mesocorticais e mesolímbicos são importantes sítios de ação da dopamina no ciclo sono-vigília. Baixa estimulação dopaminérgica pode resultar em sonolência e alta estimulação causa insônia (CHAUDHURI; LOGISHETTY, 2009). Sintomas motores, como a impossibilidade de mover-se no leito, a presença de movimentos distônicos e dores musculares, também influenciam negativamente a manutenção e qualidade do sono (MENZA et al., 2010).

A insônia caracteriza-se por dificuldade para iniciar o sono, dificuldade para manter o sono, despertar precoce, ou sono não reparador (SUZUKI et al., 2011). Embora os três componentes possam ocorrer em pacientes com DP, parece que a manutenção do sono é o fator mais afetado (OERLEMANS; DE WEERD, 2002). A insônia, cuja prevalência na DP é de 54 a 60% (GJERSTAD et al., 2007), pode ser atribuída a várias causas, tais como, depressão, sintomas motores, noctúria, espasmos musculares dolorosos, pesadelos, distonia ou alucinações visuais (LEES; BLACKBURN; CAMPBELL, 1988) e aumenta com a progressão da doença (CHAUDHURI; MARTINEZ-MARTIN, 2004).

Observa-se sonolência diurna excessiva em 15 a 50% dos pacientes com DP, e tem sido associada a uma maior duração, maior gravidade da doença e ao gênero masculino (ONDO et al., 2001). A associação de sonolência diurna excessiva com a terapia dopaminérgica é controversa. Os ataques súbitos de sono que afetam entre 3,8 a 22,8% dos pacientes associam-se a escores elevados (>10) do ESS (ONDO et al., 2001).

Outro problema do sono associado à DP é o distúrbio comportamental do sono REM (RDB), caracterizado por perda da atonia muscular durante o sono REM.

A ausência da inibição motora relacionada ao conteúdo onírico faz com que o paciente "realize" os sonhos, que costumam ser intensos, vívidos e de conteúdo frequentemente agressivo (SCHENCK et al., 1986). O envolvimento do *locus ceruleus* e núcleos sublatero-dorsais foi descrito em estudos com animais, causando perda da atonia durante o sono REM. Outras regiões envolvidas incluem os núcleos pedúnculo-pontinos, núcleos colinérgicos e núcleo tegmentar látero-dorsal (FULLER et al., 2007). O RBD foi inicialmente considerado uma doença isolada, até um estudo prospectivo demonstrar que 38% dos pacientes com RBD desenvolviam DP durante o seguimento (SCHENCK; BUNDLIE; MAHOWALD, 1996). A prevalência de RBD em DP varia entre 15 a 50% (GAGNON et al., 2002). Manifestações precoces de DP, que podem ocorrer antes dos sintomas motores, como perda de acuidade visual e olfatória, desnervação simpática cardíaca e distúrbio cognitivo, têm sido observados também nos pacientes com RBD (POSTUMA et al., 2006). Um estudo recente mostrou que o RBD pode preceder outras doenças neurodegenerativas, tais como a DP, AMS e DCL por até 50 anos (CLAASSEN et al., 2010). Embora muitos pacientes com RBD desenvolvam doenças neurodegenerativas, permanecem por serem estabelecidos os fatores que determinam o surgimento da DP em alguns casos. Por vezes, não têm sido observadas diferenças significativas em termos de gravidade da doença, sintomas motores ou complicações motoras entre pacientes com DP com ou sem RBD (POSTUMA et al., 2008). Possivelmente, os pacientes com DP e RBD apresentam mais alucinações diurnas e maior comprometimento cognitivo (MERAL et al., 2007).

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é um distúrbio do movimento em que o paciente tem uma vontade imperativa de movimentar as pernas, associada a sensações desconfortáveis, parestesias e inquietação motora. Tais sintomas são piores durante o repouso, principalmente à noite e o alívio é obtido durante a movimentação. Observa-se uma prevalência de 21,9% em pacientes com DP. Nestes pacientes foi detectada uma associação entre SPI e sintomas não motores, tais como depressão e disfunção cognitiva ou autonômica (VERBAAN et al., 2010). Não foi observada diferença significativa na gravidade da doença, nos escores da escala UPDRS ou na qualidade de vida (GOMEZ-ESTEBAN et al., 2007). Um estudo relacionou a maior prevalência de SPI em pacientes com DP com maior duração da terapia antiparkinsoniana (LEE et al., 2009). A fisiopatologia da SPI não foi

completamente elucidada. No entanto, baseada no fato de que a SPI apresenta resposta terapêutica favorável a terapia dopaminérgica, acredita-se que a fisiopatologia pode estar associada a uma disfunção dopaminérgica central. Redução dos receptores D2 de dopamina no núcleo estriado em estudos de *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) foi observada (MICHAUD et al., 2002).

Atualmente, existem controvérsias sobre a presença da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) na DP. Estudos mostram um aumento da SAOS em pacientes com DP, em comparação com indivíduos pareados por sexo, idade e índice de massa corpórea (DIEDERICH et al., 2005). No entanto, outros estudos utilizando polissonografia, demonstraram que a prevalência da SAOS, definida como índice apnéia-hipopnéia >5, não é maior em pacientes com DP que nos controles (TROTTI; BLIWISE, 2010).

1.4 Diagnóstico por Imagem na Doença de Parkinson

1.4.1 Neuroimagem estrutural – Ressonância Magnética

Exames de Ressonância Magnética (RM) com sequências convencionais, ponderadas em T1 e T2, não são capazes de demonstrar alterações na substância negra em pacientes com DP. Estudos volumétricos de RM não conseguiram identificar redução volumétrica na parte compacta da substância negra (GENG; LI; ZEE, 2006). Contudo, em algumas situações clínicas, exames de RM convencionais são fundamentais na avaliação de pacientes com hipótese diagnóstica de DP idiopática, no intuito de se descartar lesões estruturais como tumores nos núcleos da base, granulomas, calcificações, doença vascular, alteração de sinal dos gânglios da base compatível com doença de Wilson, envenenamento por efedrina ou manganês, ou ainda a presença de hidrocefalia.

Vale ressaltar que estudos de RM convencional podem mostrar alterações de sinal na substância branca, indicando lesões de aspecto inespecífico, sendo evidente no cérebro em idade avançada, aparecendo como áreas focais de hipersinal nas sequências ponderadas em T2. Uma maior alteração de sinal na substância branca tem sido mostrada nos pacientes com demência em relação a

pacientes com DP sem demência (BURTON et al., 2006), porém o significado deste achado permanece por ser esclarecido.

Como já citado anteriormente, a acurácia clínica da RM para o diagnóstico de DP é baixa. Em síndromes parkinsonianas atípicas, a acurácia diagnóstica baseada em dados clínicos é ainda menor, mesmo em centros especializados (HUGHES et al., 2002). A RM estrutural tem sido utilizada como ferramenta para auxiliar no diagnóstico diferencial entre as síndromes parkinsonianas (GAMA et al., 2010).

A redução de sinal no núcleo lentiforme nas sequências T2 tem sido relatada na AMS e na PSP (KRAFT; TRENKWALDER; AUER, 2002). Uma linha de hipersinal nas sequências ponderadas em T2, evidenciadas na região postero-lateral do putâmen tem sido mais freqüente na AMS-p e na PSP (VASCONCELLOS et al., 2009). A AMS-c apresenta hipersinal cruciforme na ponte em sequências T2 e Densidade de Prótons (YEKHLEF et al., 2000). Uma redução do diâmetro ântero-posterior do mesencéfalo tem sido um achado descrito na PSP (RIGHINI et al., 2004). A alteração visual no perfil superior do mesencéfalo, apresentando achatamento, é outro achado específico para PSP (RIGHINI et al., 2004), assim como afilamento dos pedúnculos cerebelares superiores (QUATTRONE et al., 2008). Uma redução na espessura dos pedúnculos cerebelares médios foi descrita em pacientes com AMS (NICOLETTI et al., 2006; QUATTRONE et al., 2008). Um estudo realizou medidas lineares e áreas na ponte, mesencéfalo e pedúnculos cerebelares, formando um índice capaz de diferenciar PSP de outras síndromes parkinsonianas (QUATTRONE et al., 2008). Um estudo recente conseguiu definir valores de corte a partir da área da ponte para o diagnóstico da forma cerebelar da AMS, e a partir da área do mesencéfalo e espessura do pedúnculo cerebelar superior para o diagnóstico de PSP (GAMA et al., 2010).

1.4.2 Morfometria baseada em voxel

Nas imagens geradas por exames de RM, cada unidade volumétrica formadora da imagem recebe o nome de voxel. Para se avaliar o volume cerebral total ou de partes do encéfalo, pode-se utilizar técnicas de volumetria manual, delineando-se visualmente as estruturas ou regiões de interesse (ROI), ou técnicas de volumetria voxel-a-voxel, que envolvem o processamento automático de imagens seguido de análise estatística. A técnica de ROI apresenta limitações como

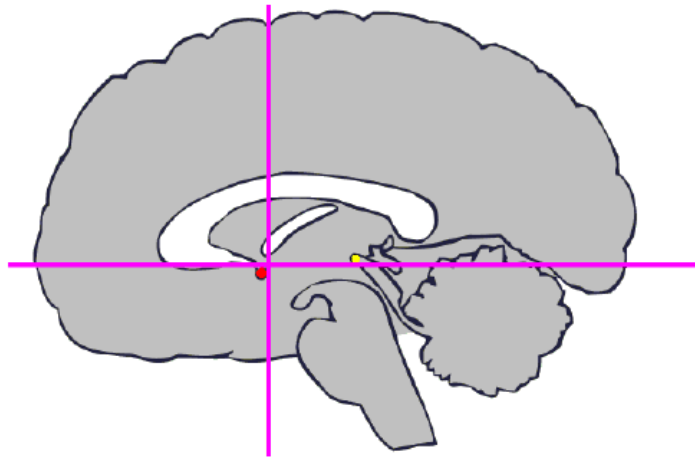
dependência do operador, baixa reprodutibilidade, dificuldade de delimitação dos contornos de estruturas cerebrais, e o fato de ser um método laborioso.

A técnica de morfometria baseada em voxel (VBM) é capaz de fornecer dados de diferentes áreas anatômicas de todo o encéfalo, sem os vieses de dependência do observador ou erro de medida de estruturas (ASHBURNER; FRISTON, 2000). Este método utiliza o programa *Statistical Parametric Mapping* (SPM) (FRISTON, 1995), que funciona na plataforma do programa MATLAB (*Matrix Laboratory - Mathworks Inc*, Sherborn, MA, USA). Através de estudos de VBM pode-se avaliar a diferença na concentração local de substância cinzenta entre dois grupos de indivíduos, sendo comparados cada um dos 250.000 voxels que compõem a substância cinzenta (WRIGHT et al., 1995).

O método VBM exige várias etapas de processamento de imagens de RM. Inicialmente realiza-se a normalização espacial, que consiste no alinhamento de cada imagem de RM de acordo com um padrão (“*template*”) para se adequar ao modelo de atlas estereotático do cérebro humano (MAZZIOTTA et al., 1995) (figura 1). A etapa seguinte é a segmentação de imagens em compartimentos de substância cinzenta, substância branca, líquido céfalo-raquidiano. Durante esta etapa realiza-se ainda a exclusão de todos os tecidos extra-cerebrais (figura 2). Procede-se então à etapa de suavização, que tem a função de eliminar pequenos ruídos das imagens (figura 3). A suavização diminui as variações devidas a individualidade da anatomia de giros e sulcos cerebrais (GOOD et al., 2001).

Finalmente, após todas as imagens processadas, aplica-se através do programa SPM um teste estatístico, que avalia voxel a voxel o volume cerebral total, permitindo a elaboração de mapas estatísticos paramétricos, os quais evidenciam diferenças na concentração de substância cinzenta entre dois grupos de acordo com o limiar de significância estatístico definido (UCHIDA et al., 2008).

Figura 1. Ilustração demonstrando o alinhamento de imagem durante a fase de normalização espacial da VBM, tendo como referências as comissuras cerebrais.

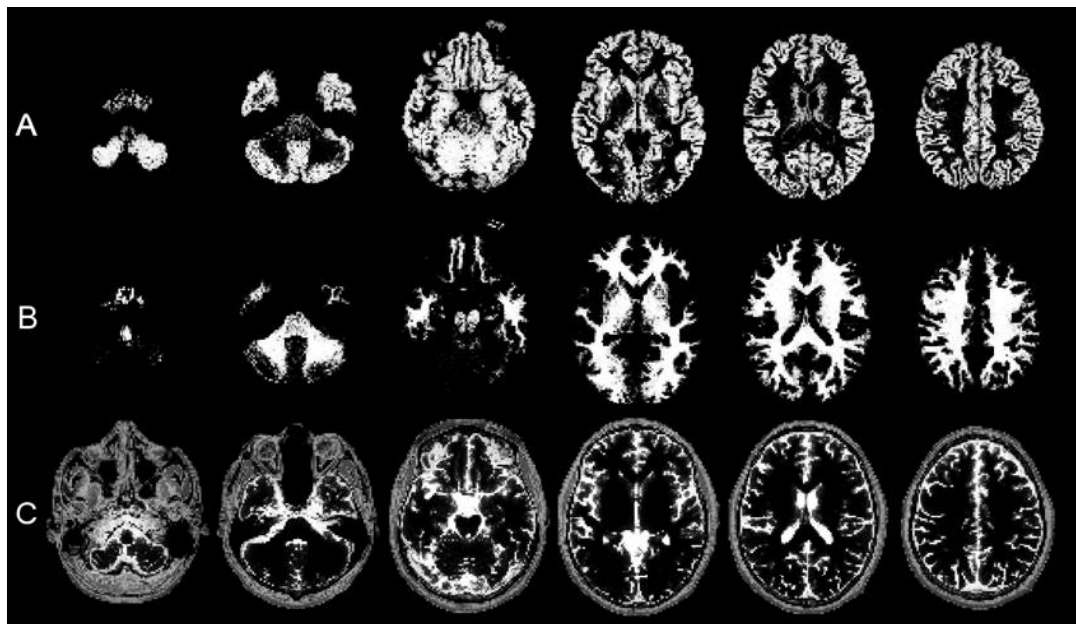


O ponto em vermelho representa a posição central da comissura anterior e o ponto amarelo representa a comissura posterior.

VBM: Morfometria baseada em Voxel

Fonte: <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/FindingComissures>

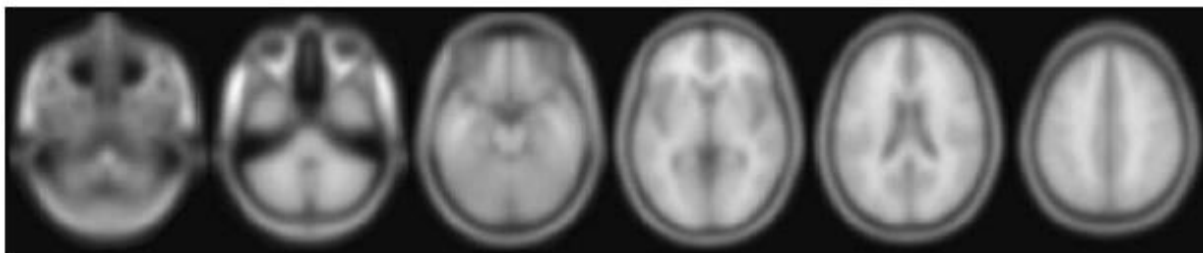
Figura 2. Imagens de RM após a fase de segmentação por VBM, demonstrando os compartimentos de substância branca (A), substância branca (B) e líquido céfalo-raquidiano (C).



RM: Ressonância Magnética; VBM: Morfometria baseada em Voxel.

Fonte: Duran, 2008.

Figura 3. Imagens de RM após a fase de suavização por VBM.



RM: Ressonância Magnética; VBM: Morfometria baseada em Voxel.
Fonte: Duran, 2008.

1.4.3 Estudos utilizando VBM em Doença de Parkinson

Previamente, um estudo longitudinal avaliou o ritmo de atrofia global e regional em controles normais e pacientes com DP, PSP e AMS-p, utilizando VBM. Evidenciou-se maior ritmo de atrofia no tronco cerebral em PSP e AMS-p. Atrofia global apenas diferenciou todos os grupos dos controles. Atrofia do pedúnculo cerebelar superior foi significativamente maior em PSP e atrofia da ponte e cerebelo em AMS-p (PAVIOUR et al., 2006).

Vários estudos analisaram pacientes com algum grau de disfunção cognitiva associada a DP e DP sem alterações cognitivas por meio de VBM. Demonstrou-se atrofia significativa hipocampal, talâmica e no cíngulo anterior em pacientes com demência comparando-se com controles, além de atrofia do giro temporal superior esquerdo e hipocampo direito comparando-se com DP (SUMMERFIELD et al., 2005). Outro estudo evidenciou em atrofia cortical occipital nos pacientes com demência comparando-se com DP sem demência (BURTON et al., 2004). Foi demonstrado em estudo recente atrofia do sistema límbico e paralímbico, incluindo hipocampo e giro do cíngulo anterior, além de atrofia temporal, córtex pré-frontal dorso-lateral, tálamo e núcleo caudado em pacientes com demência comparando-se com DP cognitivamente intactos (NAGANO-SAITO et al., 2005). Um estudo longitudinal revelou que com a progressão da doença, nota-se atrofia predominante hipocampal, temporal e occipital nos pacientes com demência (RAMIREZ-RUIZ et al., 2005). Estudo recente demonstrou que pacientes que desenvolvem demência mais precocemente apresentam mais áreas de atrofia, incluindo giro frontal medial, frontal superior, precuneo direito, lóbulo parietal inferior esquerdo e giro temporal médio. No grupo de pacientes que apresenta demência tardiamente (>8 anos),

notou-se atrofia no giro frontal inferior e na ínsula (BEYER; AARSLAND, 2008). Este achado está de acordo com estudos neuropatológicos que mostram maiores achados patológicos de corpos de Lewy corticais em pacientes com DP e aparecimento precoce de demência (BALLARD et al., 2006). Um estudo longitudinal revelou ainda que a redução volumétrica cerebral global nos pacientes com demência associada a DP é superior a dos pacientes com DP sem demência e controles (BURTON et al., 2005). Vários estudos avaliaram os hipocampus em pacientes com demência, demonstrando redução volumétrica dos hipocampus mais proeminente em relação a DP sem demência e controles, mas inferior aos pacientes com DA (JUNQUE et al., 2005). Comparando-se demência associada a DP com DCL, não se demonstrou alteração significativa no volume hipocampal (BURTON et al., 2004), porém foi evidenciada maior atrofia nos giros frontais superior e inferior direitos, e na área pré-motora direita nos pacientes com DCL (SANCHEZ-CASTANEDA et al., 2009). Um estudo revelou atrofia preferencial da cabeça hipocampal em pacientes com demência em DP (BOUCHARD et al., 2008), enquanto outro revelou atrofia hipocampal global (IBARRETXE-BILBAO et al., 2008). Foi evidenciada também redução volumétrica do córtex entorrinal em pacientes com demência em DP, DA e DCL (KENNY; BURTON; O'BRIEN, 2008). Estudos também avaliaram estruturas subcorticais por VBM em demência associada a DP, evidenciando atrofia putaminal (BURTON et al., 2004; SUMMERFIELD et al., 2005), do núcleo caudado (ALMEIDA et al., 2003) e das amígdalas (JUNQUE et al., 2005) em relação a controles.

Já foram avaliados pacientes com DP com déficit cognitivo leve, comparando-se com demência em DP por VBM. Constatou que pacientes com demência tinham atrofia de amígdalas e lobos temporais, lobo frontal esquerdo, hipocampo e giro do cíngulo esquerdos quando comparados com controles. Pacientes com demência quando comparados com DP sem demência apresentavam atrofia nos lobos frontais, parietais e temporais e no pulvinar do tálamo direito. Pacientes com déficit cognitivo leve mostraram atrofia no giro frontal médio esquerdo, giro pré-central esquerdo, lobo temporal superior esquerdo e lobo temporal superior direito, quando comparados com pacientes com DP sem déficit cognitivo (BEYER et al., 2007). Outro estudo com VBM evidenciou áreas de redução volumétrica na cabeça do núcleo caudado em pacientes com DP e déficit cognitivo leve, comparando-se com

controles e DP, e ainda nos pacientes com demência em DP comparados com DP sem demência (APOSTOLOVA et al., 2010). Estes achados foram atribuídos ao fato de a cabeça do núcleo caudado fazer parte do circuito pré-frontal dorso-lateral, cuja disfunção poderia levar a alterações cognitivas. Foram comparados pacientes com déficit cognitivo leve sem DP, déficit cognitivo leve com DP e controles. Pacientes com déficit cognitivo leve com DP tiveram menor densidade de substância cinzenta no precúneo, áreas motoras pré-frontal e primária à esquerda, em relação a controles. Comparando-se com déficit cognitivo leve sem DP, os pacientes com DP tiveram maior atrofia no precúneo, área motora primária esquerda e parietal à direita (LEE et al., 2010).

Os estudos descritos demonstram uma grande heterogeneidade nos achados em pacientes com alterações cognitivas na DP, notando-se envolvimento de diferentes estruturas cerebrais corticais e subcorticais (tabela 1). Estes resultados conflitantes devem-se provavelmente a diferenças no tempo de evolução de doença ou no tamanho das amostras (SONG et al., 2011).

Tabela 1. Estudos morfológicos de RM através de VBM em pacientes com DP com algum grau de comprometimento cognitivo

	Atrofia	Referência
Estudos bioquímicos post-mortem em pacientes com DP e demência	lesões no córtex cerebral mais grave na região pré-frontal	VERMERSCH et al.,1993
Demência associada a DP	cortical frontal , lobos temporal, límbico e occipital	BEYER et al.,2007;BURTON et al.,2004
Demência associada a DP	Giro temporal superior esquerdo, Hipocampo direito	SUMMERFIELD et al.,2005
Demência associada a DP	Hipocampo, giro do cíngulo anterior, temporal, córtex pré-frontal, tálamo, núcleo caudado	NAGANO-SAITO et al.,2005
Demência associada a DP	Amígdalas, Lobos temporais, Lobo frontal esquerdo, Hipocampo e giro do cíngulo esquerdos	BEYER et al.,2007
Déficit cognitivo leve associado a DP	giro frontal médio esquerdo, giro pré-central esquerdo, giro temporal superior esquerdo, giro temporal superior direito	BEYER et al.,2007
Demência precoce associada a DP	giro frontal medio, frontal superior, precuneo direito, lóbulo parietal inferior esquerdo, giro temporal médio	BEYER e AARSLAND,2008
Demência tardia associada a DP	giro frontal inferior, ínsula	BEYER e AARSLAND,2008

VBM: Morfometria baseada em Voxel; DP: Doença de Parkinson; RM: Ressonância Magnética.

1.4.4 Tensor de difusão

A sequência de RM ponderada em difusão (DWI) reflete o deslocamento difusional das moléculas de água no tecido cerebral. Baseia-se no fato de que a água no interior do sistema nervoso central normalmente apresenta movimentos preferencialmente paralelos aos tratos neurais, devido à orientação dos axônios, o que se denomina anisotropia. O exame de Tensor de Difusão (TD) pode identificar e quantificar a perda da anisotropia em situações em que haja disfunção ou lesão de tratos neurais. Este parâmetro é medido através de medidas como anisotropia fracionada (AF) e difusividade média (DM) (BOZZALI; CHERUBINI, 2007). Perda celular em doenças neurodegenerativas é acompanhada por redução na AF das áreas cerebrais afetadas, segundo demonstrado em modelo de estudo animal em DP (BOSKA et al., 2007). Outra medida que pode ser feita a partir de exames de DWI é o coeficiente de difusão aparente (CDA). Trata-se de uma medida da difusividade das moléculas de água nos tecidos cerebrais. Processos patológicos que modifiquem a integridade tecidual causam aumento do CDA (LE BIHAN et al., 1992).

Redução na AF da substância negra foi demonstrada em pacientes com DP, comparando-se com grupo controle. A maior diferença foi identificada na porção caudal da substância negra, o que está de acordo com estudos *post mortem* que demonstram maior perda de neurônios dopaminérgicos nesta região (MENKE et al., 2009). Foi detectada redução na AF em pacientes com DP, comparando-se com controles, bilateralmente nos lobos frontais, incluindo área motora suplementar, áreas motora pré-suplementar e cíngulo (KARAGULLE KENDI et al., 2008). Já foi demonstrado que pacientes com demência em DP apresentaram valores reduzidos de AF em relação aos controles na substância branca dos lobos frontais, temporal esquerdo e parietal esquerdo (LEE et al., 2010).

1.4.5 Neuroimagem funcional

A Tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) são técnicas não invasivas de imagem. Tanto o PET quanto o SPECT podem ser usados para a avaliação *in vivo* de processos fisiológicos cerebrais, determinando marcadores biológicos objetivos e quantificáveis. Pode-se, por exemplo, medir as diferenças no metabolismo regional de glicose utilizando-se o (18)F-fluorodeoxiglicose PET (FDG PET). O PET e o SPECT são técnicas receptoras de informação. Para se obter as imagens é necessário administrar aos pacientes um radiofármaco marcado, quer com um emissor de pósitrons para PET, quer com um emissor de fóton único para SPECT.

Existem três formas de se estudar a função dopaminérgica pré-sináptica por Neuroimagem molecular:

i) PET com DTBZ - marcador de terminais nervosos dopaminérgicos. O transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT2) é marcado pela [(11)C] dihydrotetrabenazine (DTBZ) e expressa-se em todos os neurônios monoaminérgicos. Cerca de 90% das ligações de VMAT2 no estriado é por neurônios monoaminérgicos dopaminérgicos (STOESSL, 2011).

ii) SPECT utilizando traçadores para transportador de Dopamina (TDA). O TDA é expresso seletivamente em neurônios dopaminérgicos. Desta forma, sua marcação por radiotraçadores pode estimar a densidade terminal dopaminérgica. Estudos com SPECT utilizando traçadores para TDA permitem discriminar pacientes com DP de controles saudáveis com alta sensibilidade e especificidade (WENG et al., 2004).

iii) PET com 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa (FD). A FD é um análogo da levodopa, captado por neurônios dopaminérgicos e convertido a [¹⁸F]fluorodopamina (FDA) pela Descarboxilase ácida L-amino-aromática. Estudos com PET têm sido utilizados para quantificar a captação estriatal de FD, sendo uma medida da função dopaminérgica pré-sináptica (DHAWAN et al., 1996).

Mensurações de função dopaminérgica pós-sináptica podem ser realizadas através do estudo de receptores de dopamina, utilizando-se vários marcadores. Dentre os marcadores utilizados existem o [^{11}C] SCH 23390 para receptores D-1, [^{11}C] raclopride (RAC) e [^{18}F]benperidol para receptores D-2.

À época do início dos sintomas da DP, estima-se que os pacientes tenham perdido cerca de 50% dos neurônios negrais e cerca de 80% do conteúdo de dopamina estriatal. Por isso os pacientes com DP apresentam achado uniforme de redução de captação de todos os marcadores de atividade dopaminérgica. Marcadores de TDA, VMAT2 e FD demonstram um gradiente rostral-caudal, com relativa preservação do núcleo caudado e envolvimento preferencial das regiões posteriores do putâmen. Em concordância com os sintomas da DP, que são assimétricos, nota-se usualmente envolvimento assimétrico do núcleo estriado nos estudos metabólicos (TANG et al., 2010). Durante a progressão da DP, nota-se redução na captação de TDA, VMAT2 e FD. O gradiente rostral-caudal mantém-se, enquanto que a assimetria na captação do traçador tende a diminuir (NANDHAGOPAL et al., 2009).

2 JUSTIFICATIVA

Alterações do sono são freqüentes na DP, incluindo insônia, sonolência diurna excessiva e distúrbio comportamental do sono REM. Estas alterações do sono têm sido associadas a sintomas depressivos e redução da qualidade de vida nesses pacientes. O efeito da levodopa no sono em pacientes com DP é ainda controverso. A razão pela qual alguns destes sintomas manifestam-se mais em alguns pacientes ainda permanece desconhecida e portanto, uma maior quantidade de estudos nesse assunto pode vir a modificar a terapia destes pacientes.

Observa-se uma grande variedade de achados em estudos de RM de pacientes com DP e distúrbio cognitivo. Torna-se necessário compreender os fatores que determinam o aparecimento de transtorno cognitivo e demência nesses pacientes. A avaliação de um número grande de pacientes com DP com e sem declínio cognitivo pode ajudar a esclarecer tais questões.

3 FASE 1 - ALTERAÇÕES DO SONO NA DOENÇA DE PARKINSON: FATORES ASSOCIADOS E PREDITIVOS

3.1 Objetivos

O objetivo da primeira fase do estudo é investigar a frequência das alterações de sono, seus fatores associados e preditivos, e examinar comparativamente a eficácia de escalas de sono na doença de Parkinson.

3.2 Casuística e método

3.2.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal observacional, com avaliações realizadas em um período de 12 meses (julho de 2010 a julho de 2011).

3.2.2 Características da amostra

A amostra estudada foi constituída por 100 pacientes com DP em acompanhamento regular no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário Walter Cantídio. Foram recrutados inicialmente 124 pacientes consecutivos. Destes, 10 recusaram-se a participar, e 14 vivem em áreas remotas, dificultando o seu seguimento. Os pacientes recrutados fazem parte de uma coorte maior de pacientes com DP, seguidos em um estudo longitudinal (Sleep-For-PD study).

3.2.3 Procedimentos

Após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo I), os pacientes foram examinados clinicamente por dois examinadores previamente treinados e entrevistados utilizando-se questionários específicos.

i. Escala de sono da Doença de Parkinson

A PDSS é uma escala visual composta de 15 itens, que quantifica vários aspectos de distúrbios noturnos e problemas de sono em DP. Esta escala já foi validada no Brasil (MARGIS et al., 2009). O escore máximo da escala é 150,

definindo ausência de sintomas. Um escore ≤ 100 na escala PDSS define sintomas noturnos preocupantes, e um limiar de valor <5 para cada item indicou distúrbio de sono (CHAUDHURI et al., 2002; TSE et al., 2005).

ii. Índice de Qualidade de sono de Pittsburgh

As alterações de caráter subjetivo, relacionadas com a qualidade do sono foram avaliadas pela escala PSQI. Essa escala já foi validada para estudos no nosso meio (BERTOLAZI et al., 2011) e contém sete componentes de pontuação, cada um deles avaliando um aspecto importante do sono. Escores maiores indicam pior qualidade de sono. O escore global varia de 0 a 21. Indivíduos com o escore global no PSQI maior que cinco foram considerados como tendo má qualidade do sono (BUYSSE et al., 1989).

iii. Escala de Sonolência de Epworth

O grau de sonolência diurna foi medido através da escala ESS, validado no Brasil (BERTOLAZI et al., 2009). Este instrumento contém oito itens que questionam sobre a chance de cochilar em oito situações hipotéticas. A probabilidade de cochilar varia de zero (sem probabilidade) a três (alta probabilidade), em cada situação. O escore neste instrumento varia de 0 a 24, com maiores valores indicando maior sonolência. Escore na ESS maior ou igual a 10 indica sonolência diurna excessiva (JOHNS, 1991).

iv. Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson

A gravidade da DP foi medida pela escala UPDRS. A UPDRS é um sistema de escala de graduação específica composta por cinco partes: parte I (itens 1 a 4) avalia o raciocínio, o comportamento e o humor; parte II (itens 5 a 17) avalia as atividades diárias; parte III (itens 18 a 31) registra o exame motor; parte IV registra as complicações do tratamento nas semanas anteriores, sendo composta por três seções: seção A (itens 32 a 35) para discinesia, seção B (itens 36 a 39) para flutuações clínicas e seção C (itens 40 a 42) para registro de outras complicações; parte V é um escore modificado do estadiamento da escala Hoehn & Yahr, que varia de “0” (ausência de sinais da doença) a “5” (paciente em cadeira de rodas ou acamado).

v. Inventário de Depressão de Beck

Os sintomas depressivos foram avaliados através Inventário de Depressão de Beck (IDB-II), uma escala de auto-avaliação amplamente utilizada para determinar a intensidade dos sintomas depressivos. O IDB-II possui 21 itens, incluindo atitude, sintomas depressivos e ideação suicida, cuja intensidade é indicada por uma pontuação que varia de 0 a 3. A avaliação deste inventário se dá com a soma dos escores, variando entre 0 e 63. Um escore superior a 10 pontos designa a presença de sintomas depressivos. A escala IDB-II já foi validada no Brasil (BECK; STEER,1984;GORENSTEIN; ANDRADE,1996).

vi. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

A escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) também foi utilizada (KUMMER; CARDOSO; TEIXEIRA, 2010). Trata-se de uma escala de 14 itens, sendo que sete avaliam sintomas de ansiedade e sete avaliam sintomas depressivos. Cada item tem pontuação de 0 a 3. Os componentes de ansiedade e de depressão da escala têm uma variação de escore entre 0 a 21 cada. Escores maiores ou iguais a nove nos componentes de depressão ou de ansiedade revelam sintomas significativos (BJELLAND et al., 2002). A escala HAD já foi validada no Brasil (BOTEGA et al.,1995).

vii. Mini-exame do estado mental

O mini-exame de estado mental (MEEM) tornou-se importante instrumento de rastreio de comprometimento cognitivo. Como instrumento clínico, pode ser utilizado na detecção de perdas cognitivas, no seguimento evolutivo de doenças e no monitoramento de resposta ao tratamento. O MEEM é composto por diversas questões tipicamente agrupadas em categorias, cada uma delas desenhada com o objetivo de avaliar “funções” cognitivas específicas: orientação para tempo (5 pontos), orientação para local (5 pontos), registro de 3 palavras, atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos (ALMEIDA,1998;BERTOLUCCI et al.,1994; FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH,1975).

viii. Escala de distúrbio comportamental do sono REM

A escala de distúrbio comportamental do sono REM (RBD), que indica probabilidade clínica de RBD, foi aplicada em todos os pacientes. Consiste em uma escala de auto-avaliação com escore máximo de 13 pontos, sobre sintomas de distúrbio comportamental do sono REM (STIASNY-KOLSTER et al., 2007).

ix. Foi registrada a dose de Levodopa.

3.3 Análise estatística

Os dados relativos à primeira fase do estudo foram expressos em valores em forma de frequência, média e desvio padrão (DP). Para identificar variáveis associadas com distúrbios do sono ($PDSS \leq 100$) e qualidade de sono prejudicada ($PSQI > 5$), foram realizados Teste exato de Fisher para variáveis categóricas, Teste Mann-Whitney U para variáveis contínuas e Teste *t* de Student para variáveis de distribuição normal. Foi realizado teste de correlação linear, para se avaliar o grau de correlação linear entre variáveis contínuas, colocando-se como variáveis dependentes o escore PDSS e escore PSQI, e como variáveis independentes: idade, idade de início da doença, dose de levodopa, escore no MEEM, escore UPDRS 2 e 3, escore na escala RBD, escore na escala HAD, escore na escala IDB-II. Análise de regressão logística foi ainda utilizada para avaliar como variáveis independentes poderiam predizer escores nas escalas PDSS, PSQI e ESS. Variáveis com $P < 0,02$ foram incluídas como potencialmente preditivas. Variáveis com evidência histórica de influência no sono foram selecionadas. Um valor de $P < 0,05$ foi determinado para que cada variável fosse considerada no modelo final. Escores das escalas IDB-II e HAD foram analisados separadamente para se evitar colinearidade. As análises foram realizadas pelo programa *Statistical Package for Social Sciences* V16.0 [SPSS Inc, Chicago (IL), E.U.A.]. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas se $P < 0,05$.

3.4 Aspectos éticos

O protocolo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio (HU-UFC N^o 045.0607). O consentimento foi obtido de todos os indivíduos, após esclarecimento sobre o estudo (anexo I).

3.5 Resultados

Cem pacientes (71% do sexo masculino) com idades entre 40 e 80 (média $\pm$ DP = 66,1 $\pm$ 9,5) foram estudados. Distúrbio do sono (PDSS $\leq$ 100), qualidade de sono prejudicada (PSQI $>$ 5) e sonolência diurna excessiva (ESS $\geq$ 10) foram freqüentes (59, 80 e 73%, respectivamente). Não houve diferença na idade atual, idade de início dos sintomas, entre os grupos com e sem distúrbios do sono. História familiar de DP foi positiva em 31% dos casos e foi também semelhante entre os grupos. Dose de Levodopa, diabetes, hipertensão, história de sonhos vívidos e adormecimento súbito não foram diferentes entre os grupos.

Relatos de alucinações diurnas foram mais comuns em pacientes com DP com distúrbio do sono (P=0,03). Casos com distúrbio do sono tiveram ainda menor função cognitiva, maior ansiedade e depressão, maior gravidade de sintomas parkinsonianos segundo avaliação pelo UPDRS (incluindo raciocínio, comportamento e humor) (Parte I), atividades de vida diária (Parte II), exame motor (parte III) e flutuações clínicas (Parte IV). Pacientes com qualidade de sono prejudicada de acordo com o PSQI tiveram mais sintomas depressivos (tabela 2).

Os escores PDSS apresentaram correlação linear com função cognitiva (escores MEEM), sintomas de depressão / ansiedade (IDB-II e HAD), escores PSQI, atividades de vida diária (UPDRS II), exame motor (UPDRS III) e com a escala RBD. Os escores PSQI apresentaram correlação linear com escores no MEEM, atividades de vida diária (UPDRS II) e sintomas de depressão / ansiedade (IDB-II e HAD). A dose de Levodopa teve correlação com escore do PSQI, atividades de vida diária (UPDRS II) e exame motor (UPDRS III) (tabela 3).

Tabela 2. Características clínicas, demográficas, comorbidades, gravidade da DP, avaliação cognitiva, sintomas depressivos, sintomas de RBD e sonolência diurna, de acordo com a presença de distúrbio do sono (PDSS $\leq$ 100) e qualidade de sono prejudicada (PSQI $>$ 5)

	PDSS $>$ 100 N=41	PDSS $\leq$ 100 N=59	Valor P	PSQI $>$ 5 N=80	PSQI $\leq$ 5 N=20	Valor P	Casos N= 100
Variáveis clínicas/Demográficas							
Masculino/Feminino %	78/22	62/38	^a 0.26	89/11	35/65	0.41	71/29
Idade, a, Média (DP)	64.7 (9.8)	66.1 (10.4)	^b 0.60	65.0 (8.9)	65.9 (10.0)	0.81	66.1 (9.5)
Idade de início, a, Média (DP)	59.1 (10.1)	57.4 (10.7)	^b 0.56	55.8 (10.7)	58.7 (10.3)	0.52	57.8 (11.2)
História Familiar, %	30.4	30.8	^a 0.97	11.1	36.2	0.40	31.0
DEL	733.18 (181.3)	735.7 (320.1)	^b 0.98	538.3 (195.3)	757.3 (286.6)		639.1 (343.4)
Diabetes, %	26.1	17.9	^a 0.52	33.3	16.4	0.61	19
Hipertensão, %	39.1	48.7	^a 0.59	55.6	50.9	0.72	49
Alucinações diurnas (%)	17	23	^a 0.03*	11.1	24.1	0.48	26
Sonhos vívidos (%)	56.5	64.1	^a 0.58	55.6	56.9	0.51	59
Adormecimento súbito (%)	21.7	41.0	^a 0.16	11.1	32.8	0.41	32
Questionários							
UPDRS I (escore) Média (DP)	3.14 (1.9)	5.76 (2.5)	^c 0.000**	2.57 (2.3)	4.41 (2.3)	0.06	4.3 (2.7)
UPDRS II (escore) Média (DP)	15.4 (10.1)	21.1 (9.3)	^c 0.03*	12.14 (10.9)	17.7 (9.2)	0.16	16.2 (10.5)
UPDRS III (escore) Média (DP)	16.5 (14.5)	22.4 (11.1)	^c 0.02*	10.28 (3.8)	12.44 (1.8)	0.07	17.8 (12.6)
UPDRS IV- Discinesias (escore) Média (DP)	1.45 (2.2)	2.18 (3.0)	^c 0.59	2.44 (0.9)	2.52 (0.4)	0.81	1.6 (2.5)
UPDRS IV- Flutuações (escore) Média (DP)	1.09 (1.4)	1.94 (1.6)	^c 0.04*	1.25 (0.5)	1.63 (0.2)	0.32	1.3 (1.5)
MEEM (escore) Média (DP)	25.2 (5.0)	21.0 (6.1)	^c 0.008**	25.5 (5.8)	23.5 (5.7)	0.32	23.3 (5.8)
IDB-II (escore) Média (DP)	12.43 (8.7)	23.4 (11.2)	^c 0.000**	11.14 (4.6)	18.64 (10.6)	0.02*	17.4 (11.3)
HAD-Ansiedade(escore)Média(DP)	5.32 (2.4)	9.51 (5.0)	^c 0.001**	5.43 (2.9)	7.91 (4.7)	0.27	7.3 (4.6)
HAD-Depressão(escore)Média (DP)	6.54 (3.8)	9.67 (4.3)	^c 0.04*	4.43 (3.6)	8.73 (4.1)	0.01*	8.0 (4.3)
RBD (escore) Média (DP)	5.70 (2.9)	7.54 (2.5)	^c 0.02*	6.0 (3.5)	6.27 (2.6)	0.82	6.22 (2.8)
ESS (escore) Média (DP)	7.43 (4.1)	7.70 (4.3)	^c 0.81	10.43 (4.3)	7.87 (4.4)	0.12	17.4 (11.3)

Abreviaturas: a=anos; IMC= Índice de Massa Corpórea; MEEM= Mini-exame do estado mental;

IDB-II= Inventário de Depressão de Beck; HAD= Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão;

UPDRS= "Unified Parkinson's Disease Rating Scale"; RBD= Distúrbio comportamental associado ao sono REM;

DEL= Dose de Levodopa; ESS= Escala de Sonolência de Epworth;

^a Fisher's exact test; ^b Student's t test; ^c Mann Whitney test; DP: Desvio Padrão * p<0.05 ** p<0.01

O grau de comprometimento no desempenho das atividades de vida diária, medido pelo UPDRS II, e os sintomas depressivos, avaliados pelo IDB-II, foram preditores independentes de distúrbios do sono, conforme resultados dos escores da escala PDSS. Em análise separada, usando a escala de ansiedade e depressão HAD, demonstrou-se que o componente de ansiedade foi um preditor independente de escore na escala PDSS. A dose de Levodopa e o escore no MEEM foram fatores preditivos independentes de qualidade de sono prejudicada (escore PSQI). A escala RBD e UPDRS I (raciocínio, comportamento e humor) foram fatores preditivos independentes para sonolência diurna excessiva segundo avaliado pela escala ESS (tabela 4; figuras 4 a 6).

Tabela 3. Correlações entre escores PDSS, escores PSQI, variáveis clínicas e escalas comportamentais de 100 pacientes com DP

	Idade	Idade de início	DEL	PDSS	PSQI	MEEM	UPDRS 2	UPDRS 3	Escala RBD	HAD-Ansiedade	HAD-Depressão	IDB-II
Idade-de-início	r=0.05 p=.42											
DEL	r=-.027 p=.69	r=-.244 p=.22										
PDSS	r=-.063 p=.63	r=-.013 p=.92	r=-.232 p=.26									
PSQI	r=-.091 p=.48	r=.150 p=.25	r=.582 p=.007**	r=-.647 p=.000**								
MEEM	r=-.270 p=.02*	r=-.016 p=.89	r=-.263 p=.18	r=.413 p=.001**	r=-.254 p=.02*							
UPDRS 2	r=.258 p=.03*	r=-.042 p=.70	r=0.536 p=.004**	r=-.461 p=.000**	r=.310 p=.02*	r=-.689 p=.000**						
UPDRS 3	r=.238 p=.05	r=-.060 p=.63	r=.468 p=.01*	r=-.367 p=.005**	r=.229 p=.09	r=-.703 p=.000**	r=.896 p=.000**					
Escala RBD	r=.178 p=.13	r=.001 p=.99	r=.288 p=.14	r=-.399 p=.001**	r=.154 p=.23	r=-.487 p=.000**	r=.499 p=.000**	r=.458 p=.000**				
HAD-Ansiedade	r=-.063 p=.59	r=.0.50 p=.67	r=.301 p=.12	r=-.536** p=.000	p=.545 r=.000**	r=-.273 p=.02*	r=.346 p=.005**	r=.276 p=.02*	r=.261 p=.02*			
HAD-Depressão	r=.044 p=.71	r=.153 p=.20	r=.108 p=.59	r=-.321* p=.01*	r=.406 p=.001**	r=-.355 p=.002**	r=.375 p=.002**	r=.432 p=.000**	r=.322** p=-.005**	r=.487 p=.000**		
IDB-II	r=-.054 p=.85	r=.229 p=.05	r=-.004 p=.98	r=-.446 p=.000**	r=.474 p=.000**	r=-.405** p=.000**	r=.445 p=.000**	r=.458 p=.000**	r=.324 p=.005**	r=.565 p=.000**	r=.693 p=.000**	
ESS	r=.064 p=.58	r=-.069 p=.56	r=.023 p=.90	r=-.038 p=.77	r=-.049 p=.70	r=-.024 p=.86	r=.115 p=.35	r=.057 p=.64	r=.254 p=.02*	r=-.136 p=.24	r=-.010 p=.93	r=-.088 p=.45

Abreviaturas: DEL= Dose de Levodopa; PDSS= Escala de Sono da Doença de Parkinson;

MEEM= Mini-exame do estado mental; RBD=Distúrbio comportamental associado ao sono REM;

HAD= Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; PSQI= Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh;

IDB-II= Inventário de Depressão de Beck; ESS= Escala de Sonolência de Epworth;

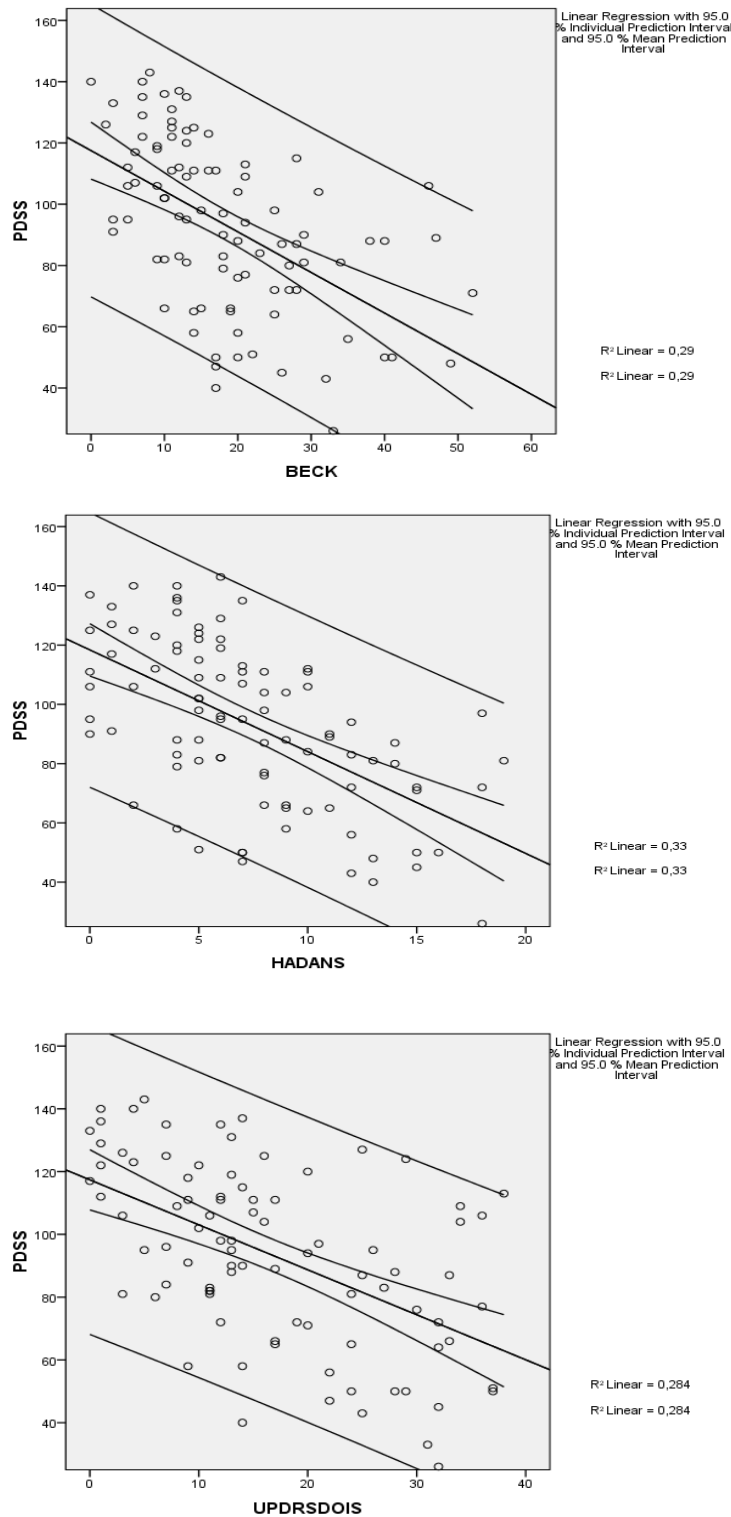
r= correlação linear de Pearson *p<0.05 **p<0.01

Tabela 4. Resultados de análise de regressão logística múltipla de 100 pacientes com DP: medidas de desfecho foram distúrbios de sono (PDSS), qualidade de sono (PSQI) e sonolência diurna (ESS) e preditores foram derivados de análise prévia ($p \leq 0,2$) ou de dados históricos

Desfecho/Preditores	Coeficientes não Padronizados		Coeficientes padronizados		t	Sig
	B	SE	Beta			
PDSS	(Constante)	125.671	6.66		18.86	.000
			1		6	
	UPDRS 2	-1.013	.326	-.390	-3.111	.003**
	IDB-II	-.810	.305	-.332	-2.655	.01*
PSQI	HAD-Ansiedade	-2.431	.889	-.461	-2.735	.01*
	(Constante)	12.681	4.02		3.149	.006
			7			
	Dose Levodopa	.006	.003	.441	2.460	.02*
ESS	MEEM	-.304	.124	-.438	-2.446	.02*
	(Constante)	4.993	1.99		2.506	.020
			2			
	RBD	.860	.252	.555	3.420	.002*
	UPDRS 1	-.805	.327	-.399	-2.460	.02*

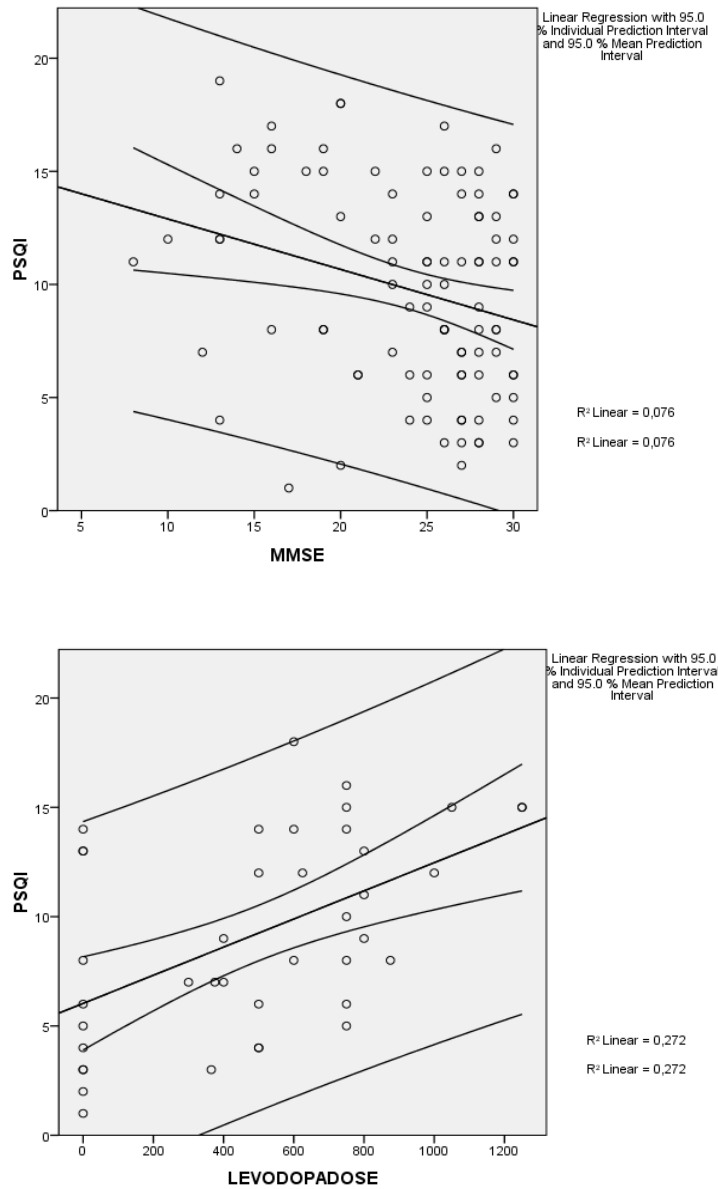
Abreviaturas: DP: Doença de Parkinson; PDSS= Escala de Sono da Doença de Parkinson; UPDRS= "Unified Parkinson's Disease Rating Scale"; IDB-II= Inventário de Depressão de Beck; HAD= Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; PSQI= Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh; MEEM= Mini-exame do estado mental; ESS= Escala de Sonolência de Epworth; DCR=Distúrbio comportamental associado ao sono REM * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Figura 4. Gráficos de regressão, demonstrando sintomas depressivos no IDB-II (BECK), sintomas de ansiedade na escala HAD (HADANS), e gravidade de sintomas relacionados a atividades de vida diária (UPDRSDOIS) como fatores preditivos independentes para distúrbios do sono (PDSS).



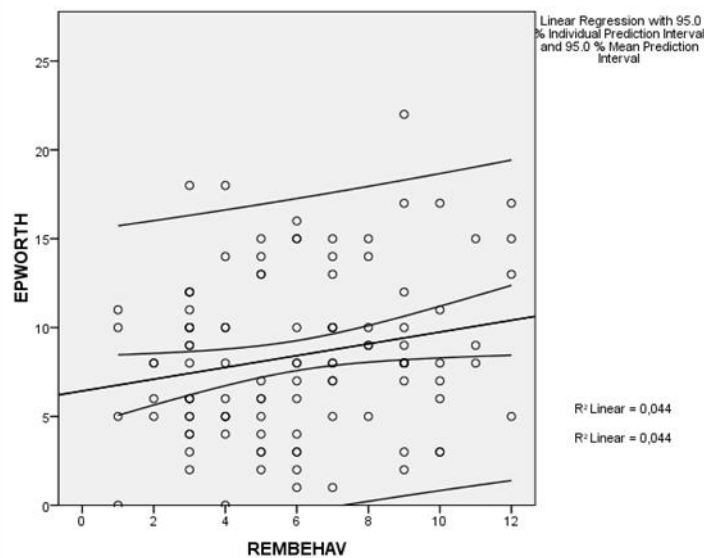
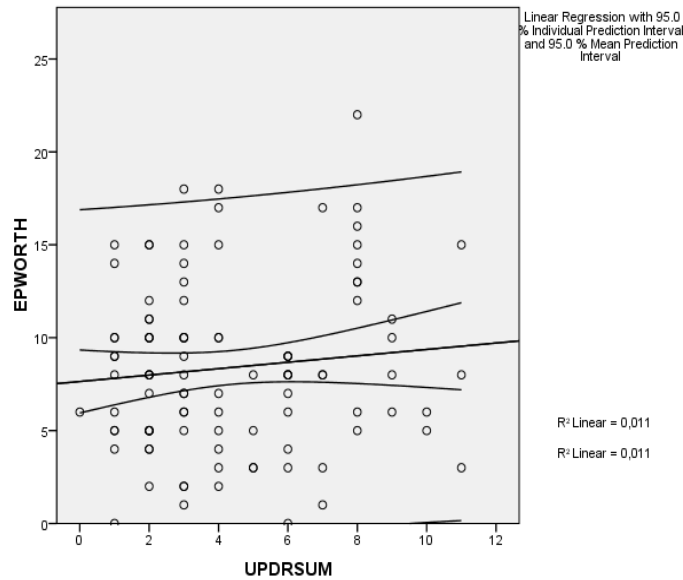
IDB-II: Índice de Depressão de Beck; HAD: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; PDSS: *Parkinson's Disease Sleep Scale*.

Figura 5. Gráficos de regressão, demonstrando alterações cognitivas (MMSE) e dose de levodopa (LEVODOPADOSE) como fatores preditivos independentes para má qualidade de sono (PSQI).



PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index*; MMSE: *Minimental State Examination* (Minixame do estado Mental).

Figura 6. Gráficos de regressão, demonstrando gravidade de sintomas relacionados a raciocínio e humor (UPDRSUM) e sintomas de distúrbio comportamental do sono REM – escala RBD (REMBEHAV) como fatores preditivos independentes para sonolência diurna excessiva pela escala ESS (EPWORTH).



3.6 Discussão

Os sintomas noturnos na DP são de natureza complexa e variável, incluindo desde noctúria, sono fragmentado, alucinações e distúrbio comportamental do sono REM. Nosso estudo confirma que alterações do sono, má qualidade de sono e sonolência diurna são freqüentes em DP, contudo estão associadas a fatores distintos. Existe consistência e correlação significativa entre as escalas PDSS e PSQI, como demonstrado anteriormente (MARGIS et al., 2009;SUZUKI et al., 2012). As escalas PDSS e PSQI são recomendadas para rastrear distúrbios de sono, qualidade de sono, e estão associadas a gravidade de doença. Nosso estudo demonstra que o sono avaliado pela escala PDSS teve associação com medidas de gravidade de doença de uma forma ampla, alucinações diurnas, alterações cognitivas, sintomas depressivos e sintomas de RBD. Já a escala PSQI teve forte associação com sintomas depressivos, e ainda correlação com alteração cognitiva e gravidade de sintomas relacionados a atividades de vida diária, embora com menor significância. Observamos, desta forma, uma maior abrangência da escala PDSS na avaliação do sono da DP, tendo associação com um número maior de variáveis, em relação a escala PSQI. Confirmando evidências prévias, não se notou associação do escore PDSS ou do PSQI com sonolência diurna, avaliada pelo ESS (HOGL et al., 2010; TSE et al., 2005).

Nossos resultados mostram ainda que os distúrbios do sono na DP, de acordo com escores da escala PDSS, foram preditos independentemente por fatores como atividade de vida diária (UPDRS II), ansiedade e sintomas depressivos. Isto reforça dados prévios que correlacionam a escala PDSS com sintomas depressivos (PELLECCHIA et al., 2012). A qualidade do sono, conforme escore na escala PSQI, teve como fatores preditivos independentes a função cognitiva e dose de Levodopa. Há relato de correlação entre escores PSQI e disfunção cognitiva em idosos (POTVIN et al., 2012), mas não em pacientes com DP. Apesar do valor e utilidade da PSQI como uma escala de avaliação de qualidade de sono em geral, ela provavelmente negligencia alguns aspectos específicos da DP. Estes aspectos têm importância vital para pacientes e cuidadores e confirmam a natureza diferente das duas escalas. Isto confirma a importância da escala PDSS para avaliação de sono

na DP (BUSKOVA et al., 2011). Recentemente, uma versão modificada que reduz os 15 domínios da escala original para 5 domínios foi validada (TRENKWALDER et al., 2011).

A escala ESS é utilizada para avaliação de sonolência diurna e também se relaciona com gravidade de doença na DP (BUSKOVA et al., 2011; HOGL et al., 2010). Nossos dados corroboram com a literatura, demonstrando que a gravidade de sintomas relacionados a cognição, comportamento e humor (UPDRS I) é um fator preditivo independente para sonolência diurna em DP.

É particularmente importante observar a correlação da escala PDSS com a escala RBD, indicando que sintomas de distúrbio comportamental do sono REM têm um papel importante na alteração do sono em DP. Nosso estudo demonstrou ainda que os sintomas de RBD foram preditores independentes de sonolência diurna (ESS). A correlação entre distúrbios do sono REM e DP já foi descrita (VIBHA et al., 2011). De fato, ausência de atonia durante o sono REM tem sido descrito precocemente em DP, mesmo na ausência de diagnóstico de RBD (BUSKOVA et al., 2011). Um estudo prévio observou o ronco como único sintoma relacionado com sonolência diurna em DP (BRAGA-NETO et al., 2004). A forma como o RBD correlaciona-se com SAOS ainda é uma questão não esclarecida. Já foi demonstrado que SAOS grave mimetiza sintomas de RBD. Movimentos anormais associados com SAOS têm sido denominados “pseudo-RBD”(IRANZO; SANTAMARIA, 2005). Também já foi evidenciado que o tratamento para RBD frequentemente feito com clonazepan é potencialmente associado a piora do sono (OLSON; BOEVE; SILBER, 2000). É particularmente importante que se estabeleça se RBD, sono REM sem atonia, ou aumento de despertares podem ser melhorados com terapia por CPAP em DP. De outra forma, foi recentemente demonstrado que despertares freqüentes associados com RBD provavelmente protegem o paciente de SAOS grave (HUANG et al., 2011). A presença de RBD e despertares freqüentes possivelmente podem atenuar a severidade da dessaturação associada com SAOS na DP(MEDEIROS et al., 2007). A melatonina, que já se demonstrou efetiva na melhora do sono em várias circunstâncias clínicas (DE CASTRO-SILVA et al., 2010; NUNES et al., 2008), incluindo DP (MEDEIROS et al., 2007), também melhora sintomas de RBD (BOEVE; SILBER; FERMAN, 2003) e tem a vantagem de não induzir sonolência diurna.

4 FASE 2- ALTERAÇÃO COGNITIVA E AVALIAÇÃO DE ESTRUTURAS CEREBRAIS ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E MORFOMETRIA BASEADA EM VOXEL NA DOENÇA DE PARKINSON

4.1 Objetivos

O objetivo da segunda fase do estudo é investigar a frequência de alterações cognitivas, suas associações e as anormalidades cerebrais estruturais em pacientes com DP e controles.

4.2 Casuística e método

4.2.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal de pacientes com DP e controles normais pareados por idade, com avaliações realizadas em um período de 12 meses (julho de 2010 a julho de 2011).

4.2.2 Características da amostra

A amostra estudada foi constituída por pacientes com DP acompanhados no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário Walter Cantídio. Os pacientes fazem parte de uma coorte maior de pacientes com DP, seguidos em um estudo longitudinal (Sleep-For-PD study). Foram recrutados inicialmente 40 pacientes consecutivos. Um paciente foi excluído por não conseguir realizar exame de RM sem sedação. Foram incluídos nesta fase do estudo 39 pacientes. Nenhum dos pacientes apresentava estágio avançado de demência. Dez indivíduos controle, pareados por idade, foram recrutados entre os familiares dos profissionais que participaram do estudo, após avaliação clínica. Estes indivíduos não tinham histórico de doença mental, depressão grave, comorbidades graves, etilismo grave ou abuso de outras substâncias.

4.2.3 Procedimentos

Após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes e controles foram examinados clinicamente, entrevistados utilizando-se questionários específicos, por profissionais treinados:

i. Dados clínicos e demográficos, hábitos e comorbidades foram avaliados usando questionário padronizado.

ii. Mini-exame do Estado Mental

Todos os pacientes e controles foram avaliados pelo MEEM, já descrito na página 41. Alteração cognitiva foi definida com escore no MEEM < 23 (DI CARLO et al., 2002).

iii. Inventário de Depressão de Beck

Todos os pacientes e controles foram avaliados pelo IDB-II, já descrito na página 42.

iv. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Sintomas de ansiedade e depressão foram avaliados nos pacientes e controles pela escala HAD, já descrita na página 42.

v. Escala unificada de avaliação da Doença de Parkinson.

A gravidade dos sintomas foi acessada utilizando a escala UPDRS partes I, II, III e IV, já descrita na página 41. Os pacientes foram avaliados durante a fase “on”.

vi. A dose utilizada de Levodopa foi registrada.

vii. Exame de Ressonância Magnética

Foi realizado exame de RM, sem uso de qualquer meio de contraste, sem qualquer tipo de sedação, com os pacientes em estado de vigília e acompanhados por familiares, quando necessário, de acordo com protocolo específico. Todos os exames foram supervisionados por médico radiologista previamente treinado.

As imagens de Ressonância Magnética foram obtidas em uma unidade de RM de 1,5T, GE HDxt (*General Electric Medical Systems*, Milwaukee, WI, USA),

localizada na Clínica São Carlos Diagnóstico por Imagem (Hospital São Carlos – Fortaleza, CE), equipada com gradiente de 30mT/m. Foi utilizada bobina dedicada de crânio, com 8 canais de recepção. Todos os participantes foram submetidos ao mesmo protocolo. Foi obtida sequência tridimensional “*Spoiled Gradient Recalled Echo*” (SPGR), com os seguintes parâmetros: Tempo de repetição= 2500ms; tempo de Eco = 3,7ms; TI = 730ms; ângulo de bascula = 15°; campo de visão= 250mm; matriz de 256 x 256; espessura de corte de 1,0mm. Uma sequência FLAIR foi também obtida (“*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*”), com os parâmetros: TR =9000 ms, TE =114 ms, TI = 2500 ms, espessura de corte =4 mm, Campo de visão=230 mm, matriz=256x256. Foi avaliada para a detecção de patologia de substância branca que impedisse a participação no estudo. Os exames foram orientados e interpretados por dois experientes neurorradiologistas (R.L.G. and D.G.F.T.).

viii. Processamento de imagens de RM através da técnica de Morfometria Baseada em Voxel

As imagens foram processadas utilizando-se o programa Statistical Parametric Mapping, versão 8 (SPM8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm), na plataforma MATLAB (The Mathworks, Natick, MA) de acordo com o protocolo para processamento de VBM (ASHBURNER, 2007; ASHBURNER; FRISTON, 2005). O procedimento incluiu: criação de moldes customizados a partir de dados volumétricos dos pacientes e controles; normalização e segmentação dos dados iniciais usando os moldes customizados; modulação e suavização das partições resultantes de substância cinzenta, no intuito de minimizar as variações girais individuais e aumentar a validade estatística, conforme descrito anteriormente na página 33. A variável de desfecho usada foi o volume de substância cinzenta. Diferenças entre os grupos de pacientes com DP e alteração cognitiva, DP sem alteração cognitiva e controles foram avaliadas. Todo o processamento da VBM foi realizado por pesquisadores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo vinculados ao Instituto de Psiquiatria.

4.3 Análise estatística

Quanto aos dados demográficos relativos à segunda fase, os dados descritivos foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão, variação e frequência. Análise de variância seguida de teste post-hoc foram utilizados quando adequado para comparação entre múltiplos grupos. Os testes exato de Fisher e Mann-Whitney *U* foram usados para variáveis contínuas e o teste *t* de Student foi utilizado para dados com distribuição normal e variâncias iguais. A análise estatística foi realizada usando o programa SPSS for Windows, versão 16.0. O nível de significância estatística foi fixado em $p < 0,05$.

A análise estatística da VBM consistiu na comparação voxel-a-voxel do volume de substância cinzenta do cérebro inteiro entre os grupos de pacientes com DP sem déficit cognitivo, DP com déficit cognitivo e controles, através do teste *t* de Student. Foram elaborados mapas estatísticos demonstrando a localização no encéfalo dos grupos de voxels com diferença estatisticamente significativa. Os mapas estatísticos foram visualizados com um limiar de *p* não corrigido para comparações múltiplas $\leq 0,001$ (*p*Uncorr). Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando o valor de *p* corrigido para comparações múltiplas foi $\leq 0,05$ (*p*FWE-corr). Níveis de significância para *t* foram fixados em $p < 0,001$, não corrigidos para comparações múltiplas. Para análise estatística, o limiar foi fixado em nível de voxel e grupos de voxels em $P < 0,05$. Foram feitas comparações de volume de substância cinzenta entre os grupos DP sem alterações cognitivas x controles, DP com alterações cognitivas x controles, e DP sem alterações cognitivas x DP com alterações cognitivas.

4.4 Aspectos éticos

O protocolo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio (HU-UFC N^o 045.0607). O consentimento foi obtido de todos os indivíduos, após esclarecimento sobre o estudo (anexo J).

4.5 Resultados

Foram estudados 39 pacientes com DP, sendo 27 do sexo masculino, com idade entre 52 e 80 (média $\pm$ DP = 66,8 $\pm$ 8,1 anos) e 10 controles, sendo 6 do sexo masculino, pareados por idade (média $\pm$ DP = 68,1 $\pm$ 7,0 anos).

Em relação aos controles, os pacientes com DP apresentaram maior alteração cognitiva, através da avaliação pelo MEEM ($p < 0,005$) e maior grau de ansiedade, através da avaliação pela escala HAD ($P = 0,02$). Sintomas depressivos tiveram uma tendência de maior gravidade nos pacientes com DP (tabela 5).

Comparando-se pacientes com DP com e sem alteração cognitiva, demonstramos que os indivíduos com algum grau de alteração cognitiva tinham maior gravidade de doença em relação a raciocínio, comportamento e humor (UPDRS I, $p = 0,000$), atividades de vida diária (UPDRS II, $p = 0,007$) e sintomas motores (UPDRS III, $p = 0,005$). Notou-se uma tendência para complicações associadas, como discinesia e flutuações motoras em pacientes com alteração cognitiva ($p = 0,05$). Pacientes com alteração cognitiva demonstraram ainda uma tendência para maior ansiedade ($p = 0,07$).

Tabela 5. Características clínicas, demográficas e escalas comportamentais de 39 pacientes com DP e 10 controles normais de acordo com alteração cognitiva.

Variáveis	Controles N=10	DP Todos N=39	Valor p	DP sem alteração cognitiva N=29	DP com alteração cognitiva N=10	Valor p
Dados clinico-demográficos						
Sexo, M/F (%)	6/4 (60/40)	31/13 (79.4/20.6)	^a 0.45	19/10 (65.5/34.5)	7/3 (70/30)	0.70
Idade, a Média (DP)	68.1 (7.0)	66.8 (8.1)	^b 0.76	65.6 (9.4)	71.7 (7.6)	0.10
Idade de início, anos Média (DP)	NA	58.7 (10.5)	-	60.1 (10.4)	62.8 (9.5)	0.15
Duração da doença, anos Média (DP)	NA	7.6 (5.7)	-	7.2 (6.3)	7.8 (4.8)	0.77
DEL, média (DP)	NA	532.2 (379.7)	-	707.1 (166.2)	812.5 (125.0)	0.30
Escalas						
UPDRS I média (DP)	NA	4.4 (2.9)	-	2.8 (1.9)	7.0 (2.4)	0.000*
UPDRS II média (DP)	NA	17.1 (9.7)	-	12.8 (5.4)	22.0 (10.0)	0.007*
UPDRS III média (DP)	NA	18.3 (10.5)	-	13.7 (6.9)	23.1 (8.1)	0.005*
UPDRS IV média (DP)	NA	2.8 (2.8)	-	1.9 (2.2)	3.7 (2.8)	0.05
MEEM média (DP)	25.2 (5.3)	23.7 (5.1)	0.000*	26.9 (2.3)	18.4 (3.0)	0.000*
IDB-II média (DP)	7.6 (7.9)	18.1 (12.5)	0.06	14.9 (10.4)	21.6 (14.0)	0.14
HAD-ansiedade média (DP)	3.6 (3.5)	7.2 (4.5)	0.02*	6.1 (4.0)	9.0 (4.9)	0.07
HAD-depressão média (DP)	4.2 (4.0)	7.5 (4.7)	0.08	6.7 (4.6)	8.2 (4.3)	0.24

Abreviatura: M/F= Masculino/Feminino; NA= Não aplicável; DEL= Dose de Levodopa;

UPDRS= *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*;

MEEM= Mini-Exame de Estado Mental; IDB-II= Inventário de Depressão de Beck;

HAD= escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade; DP: Desvio Padrão.

^a Teste exato de Fisher; ^b Teste t de Student; ^c Teste MannWhitney

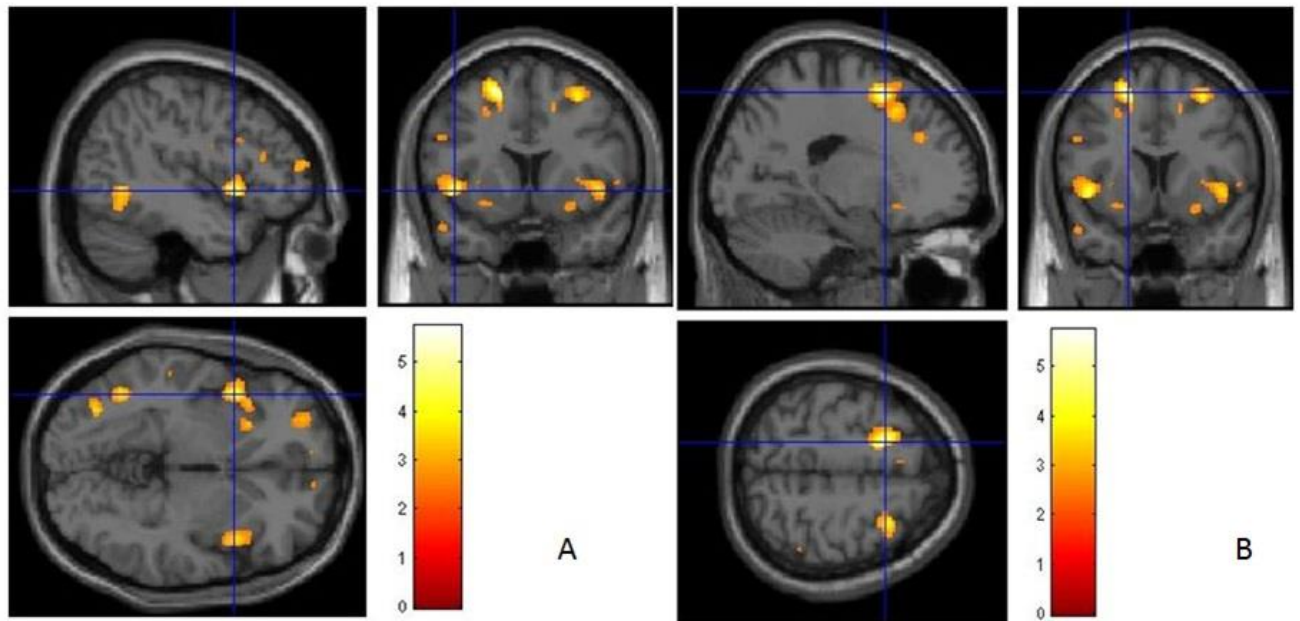
O estudo de VBM não revelou diferença estatisticamente significativa no volume de substância cinzenta cerebral comparando-se os subgrupos DP com alteração cognitiva e DP sem alteração cognitiva. Na comparação entre os subgrupos DP com alteração cognitiva e controles, foram encontradas reduções de volume de substância cinzenta na ínsula esquerda (, $K=373$, $pFWE=0,007$, $Z=4,06$) e córtex pré-frontal esquerdo ($k=1271$, $pFWE=0,001$, $Z=4,92$). Comparando-se os subgrupos DP sem alteração cognitiva e controles, também encontramos redução volumétrica significativa na ínsula esquerda ($k=655$, $pFWE=0,001$, $Z=4,79$), no córtex pré-frontal esquerdo ($k=2017$, $pFWE=0,001$, $Z=5,96$) e apenas uma tendência a redução de volume na ínsula direita ($k=706$, $pFWE=0,052$, $Z=3,44$) (tabela 6) (figuras 7 e 8).

Tabela 6. Análise de Morfologia Baseada em Voxel de pacientes com doença de Parkinson e controles

Redução de substância cinzenta - grupo alteração cognitiva em relação a controles								
Região	K	pFWE	Puncorr	Z	Coordenadas de Talairach			T
Ínsula esquerda	373	0.007	0.173	4.06	-44	11	3	4.5
Pré-frontal esquerdo	1271	0.001	0.052	4.92	-18	11	57	5.74
Redução de substância cinzenta - grupo sem alteração cognitiva em relação a controles								
Região	k	pFWE	Puncorr	Z	Coordenadas de Talairach			T
Ínsula esquerda	655	0.001	0.005	4.79	-45	11	-3	5.5
Ínsula direita	706	0.052	0.292	3.44	42	11	-2	3.7
Pré-frontal esquerdo	2017	0.001	0.007	5.96	-18	11	57	7.5

K= número de voxels no cluster; Z= valor do escore Z para o voxel de maior significância estatística dentro do cluster; pFWE=significância estatística depois de correção para comparações múltiplas; Puncorr=significância estatística sem correção para comparações múltiplas.

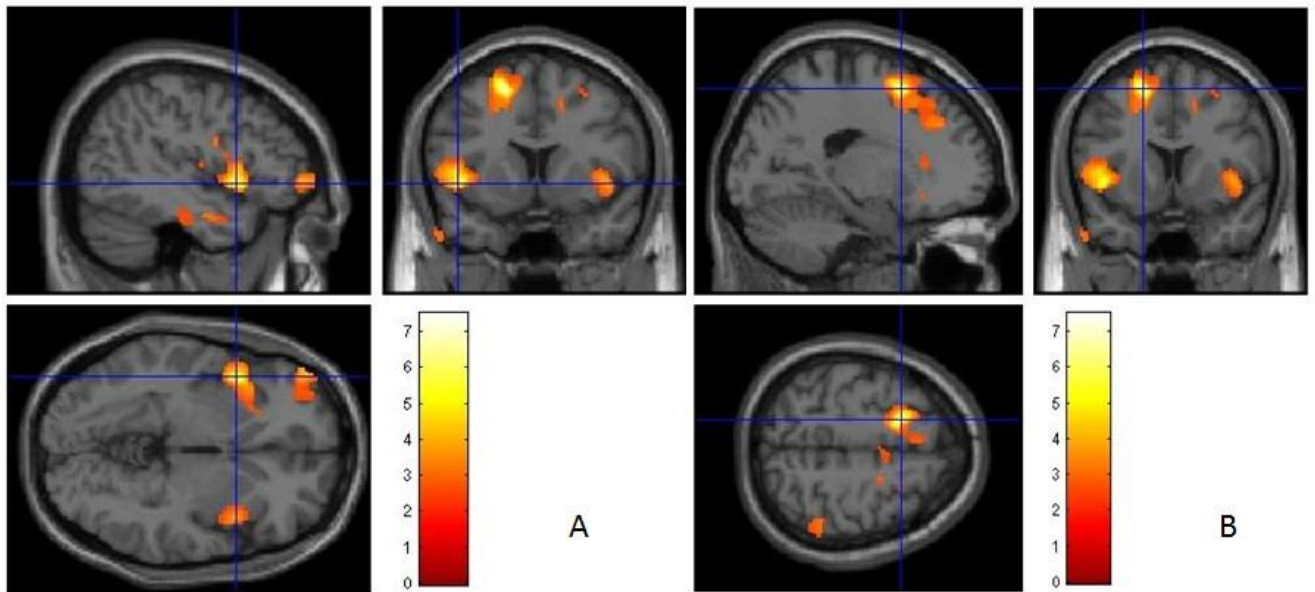
Figura 7. Redução de volume de substância cinzenta em pacientes com DP com déficit cognitivo em comparação com controles.



DP: Doença de Parkinson

Voxels atingindo significância estatística são demonstradas sobrepostas a imagens em sequências T1. Os grupamentos de voxels com diferença significativa estão destacados em amarelo, em (A) ínsula esquerda e (B) córtex pré-frontal esquerdo.

Figura 8. Redução de volume de substância cinzenta em pacientes com DP sem déficit cognitivo em comparação com controles.



DP: Doença de Parkinson

Voxels atingindo significância estatística são demonstradas sobrepostas a imagens em sequências T1. Os grupamentos de voxels com diferença significativa estão destacados em amarelo, em (A) ínsula esquerda e (B) córtex pré-frontal esquerdo.

4.6 Discussão

Na segunda fase do estudo observamos que os pacientes com DP apresentaram maior alteração cognitiva, ansiedade e depressão quando comparados aos controles. Estes achados são bastante freqüentes, sendo considerados MNM intrínsecas da DP (BOREK; AMICK; FRIEDMAN, 2006; JURI; VIVIANI; CHANA, 2008). Estima-se que a demência associada à DP afete cerca de 30 % dos pacientes (AARSLAND; ZACCAI; BRAYNE, 2005). O risco de pacientes com DP desenvolverem demência é cerca de cinco vezes maior do que o da população geral (EMRE, 2003). Transtorno depressivo é considerado o problema neuropsiquiátrico mais comum na DP (REICHMANN; SCHNEIDER; LOHLE, 2009).

Pacientes com DP com alterações cognitivas (MEEM<23) apresentaram maior gravidade de doença, e tendência a maior ansiedade em relação aos pacientes cognitivamente intactos. Estes achados corroboram com dados prévios, já que é bem estabelecida na literatura a relação entre a gravidade dos sintomas motores e o desenvolvimento de déficit cognitivo em DP (AARSLAND et al., 2003).

Nossos resultados em relação à avaliação por VBM demonstram perda de substância cinzenta em áreas do neocórtex de pacientes com DP, independentemente do estado cognitivo. Estes achados corroboram com estudos prévios que mostram que o neocórtex pode ser afetado na DP, além de estruturas subcorticais. O acometimento de estruturas corticais já foi demonstrado na DP, inclusive em estudos neuropatológicos (BALLARD et al., 2006; BRAAK et al., 2004).

Nossos resultados não demonstraram diferenças significativas no volume de substância cinzenta comparando-se os pacientes com DP com e sem alterações cognitivas. Estudos comparando pacientes com DP com algum grau de disfunção cognitiva em relação a controles ou em relação a pacientes com DP cognitivamente intactos têm revelado resultados bastante heterogêneos. Têm-se demonstrado atrofia em diversas regiões diferentes do cérebro, incluindo estruturas corticais e subcorticais em pacientes com DP com alterações cognitivas, conforme já detalhado no capítulo de introdução. Nossos achados também são conflitantes, visto que não observamos atrofia significativa na substância cinzenta neste subgrupo de

pacientes. Esta discrepância de resultados tem sido atribuída a diferenças no tamanho das amostras e no tempo de evolução da doença nos pacientes com DP, entre os diversos estudos (SONG et al., 2011). Um fator que pode ter contribuído para os nossos resultados é o fato de que não utilizamos o critério de escolaridade dos indivíduos para ajustar o ponto de corte usado para caracterizar a presença de alteração cognitiva.

Porém, comparando-se com controles, nossos pacientes com DP com alteração cognitiva demonstraram reduções de volume de substância cinzenta na ínsula esquerda e córtex pré-frontal esquerdo.

Redução na concentração de substância cinzenta do giro frontal superior esquerdo já foi demonstrada em pacientes com DP com disfunção cognitiva precoce, corroborando com os nossos achados (BEYER; AARSLAND, 2008). Outros estudos demonstram redução de substância cinzenta no córtex frontal em pacientes com demência em DP, porém com acometimento de outras regiões, como os lobos temporal, límbico e occipital (BEYER et al., 2007; BURTON et al., 2004). Reduções na densidade de substância cinzenta no córtex pré-frontal, e ainda no precúneo e córtex motor primário foi demonstrado em pacientes com DP e déficit cognitivo do tipo amnésico, comparando-se com controles (LEE et al., 2010). Estes dados reforçam o antigo conceito de que demência e déficit cognitivo em DP são mais relacionadas ao lobo frontal. Do ponto de vista neuropatológico, diferencia-se do padrão predominante da DA que mais precocemente afeta o córtex temporal. Estudos bioquímicos *post-mortem* corroboram com este conceito, mostrando que a intensidade das lesões no córtex cerebral em pacientes com DP e demência é mais grave na região pré-frontal do que na região temporal (VERMERSCH et al., 1993). Alguns fatores podem ser postulados para explicar o envolvimento do lobo frontal na DP. Além da degeneração primária de neurônios dopaminérgicos nigrais, evidencia-se na DP perda neuronal na área tegmentar ventral, que faz parte da via mesocortical dopaminérgica. Fatores que contribuem para o surgimento de demência associada à DP incluem a redução do estímulo dopaminérgico da área tegmentar ventral mesencefálica para as áreas de projeção cortical, que incluem os lobos frontais, com redução na atividade de circuitos fronto-estriatais (JAVOY-AGID; AGID, 1980; PILLON; CZERNECKI; DUBOIS, 2003). A disfunção frontal observada em pacientes com DP poderia ainda resultar de um distúrbio de conexões fronto-

estriatais, tanto ao nível do corpo estriado, por lesões na via dopaminérgica nigro-estriatal, como no nível cortical frontal, por consequência de distúrbio da via mesocortical (PILLON; CZERNECKI; DUBOIS, 2003).

Nossos pacientes com DP sem alteração cognitiva também apresentaram redução significativa de substância cinzenta na ínsula esquerda e no córtex pré-frontal esquerdo. Evidenciamos, desta forma, que pacientes com DP, com ou sem alteração cognitiva, apresentam alterações significativas na substância cinzenta do hemisfério cerebral esquerdo, acometendo preferencialmente o córtex pré-frontal e ínsula. Estes resultados dados sugerem haver diferenças inter-hemisféricas na DP. Dados da literatura revelam acometimento assimétrico na DP, corroborando com nossos resultados. Um estudo constatou que pacientes com demência associada a DP tinham atrofia de lobo frontal, hipocampo e giro do cíngulo esquerdos quando comparados com controles. Pacientes com déficit cognitivo leve associado a DP mostraram atrofia preferencialmente à esquerda no giro frontal médio, giro pré-central e lobo temporal superior (BEYER et al., 2007). Estudos metabólicos funcionais utilizando marcadores de atividade dopaminérgica, como TDA, VMAT2 e FD demonstram um gradiente rostral-caudal e também envolvimento assimétrico do núcleo estriado, em concordância com os sintomas da DP, que são assimétricos (TANG et al., 2010).

Considerações sobre possíveis implicações funcionais decorrentes do acometimento assimétrico dos hemisférios direito e esquerdo precisam ser melhor estudadas. Por exemplo, já se demonstrou que o córtex orbito-frontal esquerdo é relacionado a disfunção em paradigmas de escolha de tarefas (STUSS; ALEXANDER, 2007) enquanto que o córtex orbito-frontal direito está relacionado com inibição motora e inibição de resposta (ARON et al., 2003). De acordo com nossos achados, pacientes com DP teriam maior comprometimento do lobo frontal esquerdo, e desta forma seriam mais susceptíveis a dificuldades em tomadas de decisões em comparação com inibição motora ou de resposta.

Destacamos ainda nossos achados de redução volumétrica da ínsula esquerda nos pacientes com DP. Reduções volumétricas na ínsula já foram encontradas em pacientes com DP que desenvolvem disfunção cognitiva tardiamente (BEYER; AARSLAND, 2008). Foi também demonstrado que pacientes

com DP sem demência progrediam com perda volumétrica da ínsula, entre outras estruturas paralímbicas (RAMIREZ-RUIZ et al., 2005). Estudos *post mortem* mostram perda neuronal e alterações patológicas do tipo corpos de Lewy no córtex da ínsula (BRAAK et al., 1994; BRAAK et al., 2003). Foi ainda demonstrado hipoperfusão na ínsula em pacientes com DP avançado sem demência (KIKUCHI et al., 2001). Correlações funcionais do envolvimento da ínsula na DP podem ser postuladas. Sabe-se que a ínsula, em conjunto com o cíngulo e giro frontal inferior têm um papel importante no processamento cognitivo e das emoções (TAYLOR; SEMINOWICZ; DAVIS, 2009). Já foi descrito que a ínsula anterior atua como uma interface em avaliações de recompensa processadas no giro orbito-frontal (WAGER et al., 2005). Vários problemas comportamentais relacionadas a disfunção no processo de recompensa e risco, como abuso de medicamentos, prática patológica de jogos de azar e estado de hipersexualidade têm sido descritos em DP (PONTONE et al., 2006). Resposta aberrante a recompensas e incapacidade de manter o nível de recompensa com determinada tarefa também já foi demonstrado em DP (AARTS et al., 2012). A falta de flexibilidade motora e cognitiva, além da impulsividade relacionada a recompensa na DP não pode ser explicada inteiramente pelos baixos níveis de dopamina, podendo ser causado parcialmente por distúrbios no córtex emocional da ínsula (AARTS et al., 2012). O presente estudo confirma o envolvimento patológico da ínsula na DP.

5 CONCLUSÕES

Os transtornos do sono, má qualidade de sono e sonolência diurna excessiva são freqüentes em DP.

A avaliação do sono pelas escalas PSQI e PDSS têm diferentes correlações, fatores associados e preditivos, indicando que tais instrumentos avaliam aspectos diferentes da DP.

Distúrbios do sono em DP avaliados pela escala PDSS associam-se a alucinações diurnas, alteração cognitiva, gravidade da doença de uma forma geral e sintomas de ansiedade e depressão.

Má qualidade de sono em DP avaliada pela escala PSQI associa-se com sintomas depressivos, déficit cognitivo, sintomas relacionados a atividade de vida diária, e dose de levodopa.

A escala PDSS reflete alterações da DP com mais abrangência em relação à escala PSQI.

Sonolência excessiva diurna em DP, avaliada pela escala ESS, associa-se com sintomas de distúrbio comportamental do sono REM e gravidade de sintomas relacionados a raciocínio, comportamento e humor (UPDRS I).

Distúrbios cognitivos e sintomas de ansiedade e depressão são mais freqüentes em pacientes com DP.

Os pacientes com DP com alterações cognitivas apresentam maior gravidade de doença.

Pacientes com DP com e sem alterações cognitivas têm perda significativa de substância cinzenta no córtex pré-frontal e córtex da ínsula à esquerda, indicando envolvimento assimétrico do cérebro em DP. Este achado deve ser levado em consideração em futuras avaliações.

Uma limitação da primeira fase do nosso estudo foi não inclusão de dados de polissonografia.

A segunda fase do estudo teve algumas limitações como o número reduzido de controles normais, e a não utilização de pontos de corte do MEEM ajustados para a escolaridade na amostra estudada.

REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D.; ZACCAI, J.; BRAYNE, C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 20, n. 10, p. 1255-1263, 2005.
- AARSLAND, D.; ANDERSEN, K.; LARSEN, J. P.; LOLK, A.; KRAGH-SØRENSEN, P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. **Arch. Neurol.**, v. 60, n. 3, p. 387-392, 2003.
- AARSLAND, D.; BRONNICK, K.; WILLIAMS-GRAY, C.; WEINTRAUB, D.; MARDER, K.; KULISEVSKY, J.; BURN, D.; BARONE, P.; PAGONABARRAGA, J.; ALLCOCK, L.; SANTANGELO, G.; FOLTYNIE, T.; JANVIN, C.; LARSEN, J. P.; BARKER, R. A.; EMRE, M. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. **Neurology**, v. 75, n. 12, p. 1062-1069, 2010.
- AARTS, E.; HELMICH, R. C.; JANSSEN, M. J.; OYEN, W. J.; BLOEM, B. R.; COOLS, R. Aberrant reward processing in Parkinson's disease is associated with dopamine cell loss. **Neuroimage**, v. 59, n. 4, p. 3339-3346, 2012.
- ADLER, C. H. Nonmotor complications in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 20, Suppl. 11, p. S23-S29, 2005.
- ALMEIDA, O. P. Mini mental state examination and the diagnosis of dementia in Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 56, n. 3B, p. 605-612, 1998.
- ALMEIDA, O. P.; BURTON, E. J.; MCKEITH, I.; GHOLKAR, A.; BURN, D.; O'BRIEN, J. T. MRI study of caudate nucleus volume in Parkinson's disease with and without dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. **Dement Geriatr. Cogn. Disord.**, v. 16, n. 2, p. 57-63, 2003.
- APOSTOLOVA, L. G.; BEYER, M.; GREEN, A. E.; HWANG, K. S.; MORRA, J. H.; CHOU, Y. Y.; AVEDISSIAN, C.; AARSLAND, D.; JANVIN, C. C.; LARSEN, J. P.; CUMMINGS, J. L.; THOMPSON, P. M. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. **Mov. Disord.**, v. 25, n. 6, p. 687-695, 2010.
- ARON, A. R.; FLETCHER, P. C.; BULLMORE, E. T.; SAHAKIAN, B. J.; ROBBINS, T. W. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. **Nat. Neurosci.**, v. 6, n. 2, p. 115-116, 2003.
- ASHBURNER, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. **Neuroimage**, v. 38, n. 1, p. 95-113, 2007.
- ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. Unified segmentation. **Neuroimage**, v. 26, n. 3, p. 839-851, 2005.
- ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. Voxel-based morphometry--the methods. **Neuroimage**, v. 11, n. 6, Pt. 1, p. 805-821, 2000.

BAGHERI, H.; DAMASE-MICHEL, C.; LAPEYRE-MESTRE, M.; CISMONDO, S.; O'CONNELL, D.; SENARD, J. M.; RASCOL, O.; MONTASTRUC, J. L. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. **Clin. Neuropharmacol.**, v. 22, n. 4, p. 213-215, 1999.

BAIN, P.; BRIN, M.; DEUSCHL, G.; ELBLE, R.; JANKOVIC, J.; FINDLEY, L.; KOLLER, W. C.; PAHWA, R. Criteria for the diagnosis of essential tremor. **Neurology**, v. 54, n. 11, Suppl. 4, p. S7, 2000.

BAKHEIT, A. M. Early diagnosis of Parkinson's disease. **Postgrad. Med. J.**, v. 71, n. 833, p. 151-152, 1995.

BALLARD, C.; ZIABREVA, I.; PERRY, R.; LARSEN, J. P.; O'BRIEN, J.; MCKEITH, I.; PERRY, E.; AARSLAND, D. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. **Neurology**, v. 67, n. 11, p. 1931-1934, 2006.

BARONE, P.; ANTONINI, A.; COLOSIMO, C.; MARCONI, R.; MORGANTE, L.; AVARELLO, T. P.; BOTTACCHI, E.; CANNAS, A.; CERAVOLO, G.; CERAVOLO, R.; CICARELLI, G.; GAGLIO, R. M.; GIGLIA, R. M.; IEMOLO, F.; MANFREDI, M.; MECO, G.; NICOLETTI, A.; PEDERZOLI, M.; PETRONE, A.; PISANI, A.; PONTIERI, F. E.; QUATRALE, R.; RAMAT, S.; SCALA, R.; VOLPE, G.; ZAPPULLA, S.; BENTIVOGLIO, A. R.; STOCCHI, F.; TRIANNI, G.; DOTTO, P. D. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 24, n. 11, p. 1641-1649, 2009.

BAUMANN, C. R. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. **Parkinsonism Relat. Disord.**, v. 18, Suppl. 1, p. S90-S92, 2012.

BECK, A. T.; STEER, R. A. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. **J. Clin. Psychol.**, v. 40, n. 6, p. 1365-1367, 1984.

BERARDELLI, A.; ROTHWELL, J. C.; THOMPSON, P. D.; HALLETT, M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. **Brain**, v. 124, Pt. 11, p. 2131-2146, 2001.

BERNHEIMER, H.; BIRKMAYER, W.; HORNYKIEWICZ, O.; JELLINGER, K.; SEITELBERGER, F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. **J. Neurol. Sci.**, v. 20, n. 4, p. 415-455, 1973.

BERTOLAZI, A. N.; FAGONDES, S. C.; HOFF, L. S.; PEDRO, V. D.; MENNA BARRETO, S. S.; JOHNS, M. W. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **J. Bras. Pneumol.**, v. 35, n. 9, p. 877-883, 2009.

BERTOLAZI, A. N.; FAGONDES, S. C.; HOFF, L. S.; DARTORA, E. G.; MIOZZO, I. C.; DE BARBA, M. E.; BARRETO, S. S. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Med.**, v. 12, n. 1, p. 70-75, 2011.

BERTOLUCCI, P. H.; BRUCKI, S. M.; CAMPACCI, S. R.; JULIANO, Y. The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 52, n. 1, p. 1-7, 1994.

BEYER, M. K.; AARSLAND, D. Grey matter atrophy in early versus late dementia in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat. Disord.**, v. 14, n. 8, p. 620-625, 2008.

BEYER, M. K.; JANVIN, C. C.; LARSEN, J. P.; AARSLAND, D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 78, n. 3, p. 254-259, 2007.

BHIDAYASIRI, R.; LING, H. Multiple system atrophy. **Neurologist**, v. 14, n. 4, p. 224-237, 2008.

BIOUSSE, V.; SKIBELL, B. C.; WATTS, R. L.; LOUPE, D. N.; DREWS-BOTSCH, C.; NEWMAN, N. J. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*, v. 62, n. 2, p. 177-180, 2004.

BJELLAND, I.; DAHL, A. A.; HAUG, T. T.; NECKELMANN, D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. **J. Psychosom. Res.**, v. 52, n. 2, p. 69-77, 2002.

BLOEM, B. R.; HAUSDORFF, J. M.; VISSER, J. E.; GILADI, N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. **Mov. Disord.**, v. 19, n. 8, p. 871-884, 2004.

BOEVE, B. F.; SILBER, M. H.; FERMAN, T. J. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. **Sleep Med.**, v. 4, n. 4, p. 281-284, 2003.

BOREK, L. L.; AMICK, M. M.; FRIEDMAN, J. H. Non-motor aspects of Parkinson's disease. **CNS Spectr.**, v. 11, n. 7, p. 541-554, 2006.

BOSKA, M. D.; HASAN, K. M.; KIBUULE, D.; BANERJEE, R.; MCINTYRE, E.; NELSON, J. A.; HAHN, T.; GENDELMAN, H. E.; MOSLEY, R. L. Quantitative diffusion tensor imaging detects dopaminergic neuronal degeneration in a murine model of Parkinson's disease. **Neurobiol. Dis.**, v. 26, n. 3, p. 590-596, 2007.

BOTEGA, N. J.; BIO, M. R.; ZOMIGNANI, M. A.; GARCIA JR, C.; PEREIRA, W. A. Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD. **Rev. Saude Publica**, v. 29, n. 5, p. 355-363, 1995.

BOUCHARD, T. P.; MALYKHIN, N.; MARTIN, W. R.; HANSTOCK, C. C.; EMERY, D. J.; FISHER, N. J.; CAMICOLI, R. M. Age and dementia-associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdala in Parkinson's disease. **Neurobiol. Aging**, v. 29, n. 7, p. 1027-1039, 2008.

BOZZALI, M.; CHERUBINI, A. Diffusion tensor MRI to investigate dementias: a brief review. **Magn. Reson. Imaging**, v. 25, n. 6, p. 969-977, 2007.

BRAAK, H.; SASTRE, M.; BOHL, J. R.; DE VOS, R. A.; DEL TREDICI, K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. **Acta Neuropathol.**, v. 113, n. 4, p. 421-429, 2007.

BRAAK, H.; GHEBREMEDHIN, E.; RUB, U.; BRATZKE, H.; DEL TREDICI, K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. **Cell Tissue Res.**, v. 318, n. 1, p. 121-134, 2004.

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

BRAAK, H.; BRAAK, E.; YILMAZER, D.; DE VOS, R. A.; JANSEN, E. N.; BOHL, J.; JELLINGER, K. Amygdala pathology in Parkinson's disease. **Acta Neuropathol.**, v. 88, n. 6, p. 493-500, 1994.

BRAGA-NETO, P.; DA SILVA-JUNIOR, F. P.; SUELI MONTE, F.; DE BRUIN, P. F.; DE BRUIN, V. M. Snoring and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. **J. Neurol. Sci.**, v. 217, n. 1, p. 41-45, 2004.

BRAUN, C. M.; DAIGNEAULT, R.; GAUDELET, S.; GUIMOND, A. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition symptoms of mania: which one(s) result(s) more often from right than left hemisphere lesions? **Compr. Psychiatry**, v. 49, n. 5, p. 441-459, 2008.

BURN, D. J. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 17, n. 3, p. 445-454, 2002.

BURTON, E. J.; MCKEITH, I. G.; BURN, D. J.; O'BRIEN, J. T. Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. **Mov. Disord.**, v. 20, n. 12, p. 1571-1576, 2005.

BURTON, E. J.; MCKEITH, I. G.; BURN, D. J.; WILLIAMS, E. D.; O'BRIEN, J. T. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. **Brain**, v. 127, Pt. 4, p. 791-800, 2004.

BURTON, E. J.; MCKEITH, I. G.; BURN, D. J.; FIRBANK, M. J.; O'BRIEN, J. T. Progression of white matter hyperintensities in Alzheimer disease, dementia with lewy bodies, and Parkinson disease dementia: a comparison with normal aging. **Am. J. Geriatr. Psychiatry**, v. 14, n. 10, p. 842-849, 2006.

BUSKOVA, J.; KLEMPER, J.; MAJEROVA, V.; PICMAUSOVA, J.; SONKA, K.; JECH, R.; ROTH, J.; RUZICKA, E. Sleep disturbances in untreated Parkinson's disease. **J. Neurol.**, v. 258, n. 12, p. 2254-2259, 2011.

BUYSSE, D. J.; REYNOLDS, C. F.; MONK, T. H.; BERMAN, S. R.; KUPFER, D. J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Res.**, v. 28, n. 2, p. 193-213, 1989.

CAMARA MAGALHAES, S.; VITORINO SOUZA, C.; ROCHA DIAS, T.; FELIPE CARVALHEDO DE BRUIN, P.; DE BRUIN, V. M. Lifestyle regularity measured by the social rhythm metric in Parkinson's disease. **Chronobiol. Int.**, v. 22, n. 5, p. 917-924, 2005.

CHAUDHURI, K. R.; MARTINEZ-MARTIN, P. Clinical assessment of nocturnal disability in Parkinson's disease: the Parkinson's Disease Sleep Scale. **Neurology**, v. 63, n. 8, Suppl. 3, p. S17-S20, 2004.

CHAUDHURI, K. R.; LOGISHETTY, K. Dopamine receptor agonists and sleep disturbances in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat. Disord.**, v. 15, Suppl. 4, p. S101-S104, 2009.

CHAUDHURI, K. R.; HEALY, D. G.; SCHAPIRA, A. H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. **Lancet Neurol.**, v. 5, n. 3, p. 235-445, 2006.

CHAUDHURI, K. R.; PAL, S.; DIMARCO, A.; WHATELY-SMITH, C.; BRIDGMAN, K.; MATHEW, R.; PEZZELA, F. R.; FORBES, A.; HOGL, B.; TRENKWALDER, C. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 73, n. 6, p. 629-635, 2002.

CHAUDHURI, K. R.; MARTINEZ-MARTIN, P.; SCHAPIRA, A. H.; STOCCHI, F.; SETHI, K.; ODIN, P.; BROWN, R. G.; KOLLER, W.; BARONE, P.; MACPHEE, G.; KELLY, L.; RABEY, M.; MACMAHON, D.; THOMAS, S.; ONDO, W.; RYE, D.; FORBES, A.; TLUK, S.; DHAWAN, V.; BOWRON, A.; WILLIAMS, A. J.; OLANOW, C. W. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. **Mov. Disord.**, v. 21, n. 7, p. 916-923, 2006.

CLAASSEN, D. O.; JOSEPHS, K. A.; AHLKOG, J. E.; SILBER, M. H.; TIPPMANN-PEIKERT, M.; BOEVE, B. F. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. **Neurology**, v. 75, n. 6, p. 494-499, 2010.

CUMMINGS, J. L. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates. **J. Geriatr. Psychiatry Neurol.**, v. 1, n. 1, p. 24-36, 1988.

DE CASTRO-SILVA, C.; DE BRUIN, V. M.; CUNHA, G. M.; NUNES, D. M.; MEDEIROS, C. A.; DE BRUIN, P. F. Melatonin improves sleep and reduces nitrite in the exhaled breath condensate in cystic fibrosis--a randomized, double-blind placebo-controlled study. **J. Pineal Res.**, v. 48, n. 1, p. 65-71, 2010.

DE LAU, L. M.; KOUDSTAAL, P. J.; HOFMAN, A.; BRETELER, M. M. Subjective complaints precede Parkinson disease: the rotterdam study. **Arch. Neurol.**, v. 63, n. 3, p. 362-365, 2006.

DELL'AGNELLO, G.; CERAVOLO, R.; NUTI, A.; BELLINI, G.; PICCINNI, A.; D'AVINO, C.; DELL'OSSO, L.; BONUCCELLI, U. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. **Clin. Neuropharmacol.**, v. 24, n. 4, p. 221-227, 2001.

DHAWAN, V.; ISHIKAWA, T.; PATLAK, C.; CHALY, T.; ROBESON, W.; BELAKHLEF, A.; MARGOULEFF, C.; MANDEL, F.; EIDELBERG, D. Combined FDOPA and 3OMFD PET studies in Parkinson's disease. **J. Nucl. Med.**, v. 37, n. 2, p. 209-216, 1996.

DI CARLO, A.; BALDERESCHI, M.; AMADUCCI, L.; LEPORE, V.; BRACCO, L.; MAGGI, S.; BONAIUTO, S.; PERISSINOTTO, E.; SCARLATO, G.; FARCHI, G.; INZITARI, D. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 50, n. 1, p. 41-48, 2002.

DIEDERICH, N. J.; MCINTYRE, D. J. Sleep disorders in Parkinson's disease: Many causes, few therapeutic options. **J. Neurol. Sci.**, v. 314, n. 1/2, p. 12-19, 2012.

DIEDERICH, N. J.; VAILLANT, M.; LEISCHEN, M.; MANCUSO, G.; GOLINVAL, S.; NATI, R.; SCHLESSER, M. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. **Mov. Disord.**, v. 20, n. 11, p. 1413-1418, 2005.

DUBOIS, B.; BURN, D.; GOETZ, C.; AARSLAND, D.; BROWN, R. G.; BROE, G. A.; DICKSON, D.; DUYCKAERTS, C.; CUMMINGS, J.; GAUTHIER, S.; KORCZYN, A.; LEES, A.; LEVY, R.; LITVAN, I.; MIZUNO, Y.; MCKEITH, I. G.; OLANOW, C. W.; POEWE, W.; SAMPAIO, C.; TOLOSA, E.; EMRE, M. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. **Mov. Disord.**, v. 22, n. 16, p. 2314-2324, 2007.

EMRE, M. Dementia associated with Parkinson's disease. **Lancet Neurol.**, v. 2, n. 4, p. 229-237, 2003.

EMRE, M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? **Mov. Disord.**, v. 18 Suppl. 6, p. S63-S71, 2003.

FENELON, G.; SOULAS, T.; ZENASNI, F.; DE LANGAVANT, L. C. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. **Mov. Disord.**, v. 25, n. 6, p. 763-766, 2010.

FERRARA, J. M.; STACY, M. Impulse-control disorders in Parkinson's disease. **CNS Spectr.**, v. 13, n. 8, p. 690-698, 2008.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J. Psychiatr. Res.**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.

FRISTON, K. J. Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. **J. Cereb Blood Flow Metab.**, v. 15, n. 3, p. 361-370, 1995.

FRONCZEK, R.; OVEREEM, S.; LEE, S. Y.; HEGEMAN, I. M.; VAN PELT, J.; VAN DUINEN, S. G.; LAMMERS, G. J.; SWAAB, D. F. Hypocretin (orexin) loss and sleep disturbances in Parkinson's Disease. **Brain**, v. 131, Pt. 1, p. e88, 2008.

FULLER, P. M.; SAPER, C. B.; LU, J. The pontine REM switch: past and present. **J. Physiol.**, v. 584, Pt. 3, p. 735-741, 2007.

FUNKIEWIEZ, A.; ARDOUIN, C.; CAPUTO, E.; KRACK, P.; FRAIX, V.; KLINGER, H.; CHABARDES, S.; FOOTE, K.; BENABID, A. L.; POLLAK, P. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 75, n. 6, p. 834-839, 2004.

GADOTH, N. The accuracy of diagnosis of Parkinson's disease. **Isr. Med. Assoc. J.**, v. 4, n. 2, p. 123-124, 2002.

GAGNON, J. F.; BEDARD, M. A.; FANTINI, M. L.; PETIT, D.; PANISSET, M.; ROMPRE, S.; CARRIER, J.; MONTPLAISIR, J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. **Neurology**, v. 59, n. 4, p. 585-589, 2002.

GALVAN, A.; WICHMANN, T. Pathophysiology of parkinsonism. **Clin. Neurophysiol.**, v. 119, n. 7, p. 1459-1474, 2008.

GAMA, R. L.; TAVORA, D. F.; BOMFIM, R. C.; SILVA, C. E.; BRUIN, V. M.; BRUIN, P. F. Morphometry MRI in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 68, n. 3, p. 333-338, 2010.

GAMA, R. L.; TAVORA, D. F.; BOMFIM, R. C.; SILVA, C. E.; DE BRUIN, V. M.; DE BRUIN, P. F. Morphometry MRI in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 68, n. 3, p. 333-338, 2010.

GENG, D. Y.; LI, Y. X.; ZEE, C. S. Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. **Neurosurgery**, v. 58, n. 2, p. 256-262, 2006.

GJERSTAD, M. D.; WENTZEL-LARSEN, T.; AARSLAND, D.; LARSEN, J. P. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 78, n. 5, p. 476-479, 2007.

GOETZ, C. G.; STEBBINS, G. T. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. **Neurology**, v. 43, n. 11, p. 2227-2229, 1993.

GOETZ, C. G.; VOGEL, C.; TANNER, C. M.; STEBBINS, G. T. Early dopaminergic drug-induced hallucinations in parkinsonian patients. **Neurology**, v. 51, n. 3, p. 811-814, 1998.

GOETZ, C. G.; FAN, W.; LEURGANS, S.; BERNARD, B.; STEBBINS, G. T. The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease. **Arch. Neurol.**, v. 63, n. 5, p. 713-716, 2006.

GOETZ, C. G.; FAHN, S.; MARTINEZ-MARTIN, P.; POEWE, W.; SAMPAIO, C.; STEBBINS, G. T.; STERN, M. B.; TILLEY, B. C.; DODEL, R.; DUBOIS, B.; HOLLOWAY, R.; JANKOVIC, J.; KULISEVSKY, J.; LANG, A. E.; LEES, A.; LEURGANS, S.; LEWITT, P. A.; NYENHUIS, D.; OLANOW, C. W.; RASCOL, O.; SCHRAG, A.; TERESI, J. A.; VAN HILTEN, J. J.; LAPELLE, N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. **Mov. Disord.**, v. 22, n. 1, p. 41-47, 2007.

GOMEZ-ESTEBAN, J. C.; ZARRANZ, J. J.; TIJERO, B.; VELASCO, F.; BARCENA, J.; ROUCO, I.; LEZCANO, E.; LACHEN, M. C.; JAUREGUI, A.; UGARTE, A. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 22, n. 13, p. 1912-1916, 2007.

GOOD, C. D.; JOHNSRUDE, I. S.; ASHBURNER, J.; HENSON, R. N.; FRISTON, K. J.; FRACKOWIAK, R. S. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. **Neuroimage**, v. 14, n. 1, Pt. 1, p. 21-36, 2001.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 29, n. 4, p. 453-457, 1996.

GUTTMAN, M.; KISH, S. J.; FURUKAWA, Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. **CMAJ**, v. 168, n. 3, p. 293-301, 2003.

HASSIN-BAER, S.; SIROTA, P.; KORCZYN, A. D.; TREVES, T. A.; EPSTEIN, B.; SHABTAI, H.; MARTIN, T.; LITVINJUK, Y.; GILADI, N. Clinical characteristics of neuroleptic-induced parkinsonism. **J. Neural Transm.**, v. 108, n. 11, p. 1299-1308, 2001.

HOGL, B.; ARNULF, I.; COMELLA, C.; FERREIRA, J.; IRANZO, A.; TILLEY, B.; TRENKWALDER, C.; POEWE, W.; RASCOL, O.; SAMPAIO, C.; STEBBINS, G. T.; SCHRAG, A.; GOETZ, C. G. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. **Mov. Disord.**, v. 25, n. 16, p. 2704-2716, 2010.

HUANG, J.; ZHANG, J.; LAM, S. P.; LI, S. X.; HO, C. K.; LAM, V.; YU, M. W.; WING, Y. K. Amelioration of obstructive sleep apnea in REM sleep behavior disorder: implications for the neuromuscular control of OSA. **Sleep**, v. 34, n. 7, p. 909-915, 2011.

HUGHES, A. J.; DANIEL, S. E.; KILFORD, L.; LEES, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181-184, 1992.

HUGHES, A. J.; DANIEL, S. E.; BEN-SHLOMO, Y.; LEES, A. J. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. **Brain**, v. 125, Pt. 4, p. 861-870, 2002.

HUGHES, T. A.; ROSS, H. F.; MUSA, S.; BHATTACHERJEE, S.; NATHAN, R. N.; MINDHAM, R. H.; SPOKES, E. G. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. **Neurology**, v. 54, n. 8, p. 1596-1602, 2000.

IBARRETXE-BILBAO, N.; RAMIREZ-RUIZ, B.; TOLOSA, E.; MARTI, M. J.; VALLDEORIOLA, F.; BARGALLO, N.; JUNQUE, C. Hippocampal head atrophy predominance in Parkinson's disease with hallucinations and with dementia. **J. Neurol.**, v. 255, n. 9, p. 1324-1331, 2008.

IRANZO, A.; SANTAMARIA, J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. **Sleep**, v. 28, n. 2, p. 203-206, 2005.

ISHIHARA, L. S.; CHEESBROUGH, A.; BRAYNE, C.; SCHRAG, A. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 78, n. 12, p. 1304-1309, 2007.

JANVIN, C. C.; AARSLAND, D.; LARSEN, J. P. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. **J. Geriatr. Psychiatry Neurol.**, v. 18, n. 3, p. 149-154, 2005.

JAVOY-AGID, F.; AGID, Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? **Neurology**, v. 30, n. 12, p. 1326-1330, 1980.

JELLINGER, K. A. Formation and development of Lewy pathology: a critical update. **J. Neurol.**, v. 256, Suppl. 3, p. 270-279, 2009.

JELLINGER, K. A. Post mortem studies in Parkinson's disease--is it possible to detect brain areas for specific symptoms? **J. Neural Transm. Suppl.**, v. 56, p. 1-29, 1999.

JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v. 14, n. 6, p. 540-545, 1991.

JUNQUE, C.; RAMIREZ-RUIZ, B.; TOLOSA, E.; SUMMERFIELD, C.; MARTI, M. J.; PASTOR, P.; GOMEZ-ANSON, B.; MERCADER, J. M. Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. **Mov. Disord.**, v. 20, n. 5, p. 540-544, 2005.

JURI, C.; VIVIANI, P.; CHANA, P. Features associated with the development of non-motor manifestations in Parkinson's disease. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 66, n. 1, p. 22-25, 2008.

KARAGULLE KENDI, A. T.; LEHERICY, S.; LUCIANA, M.; UGURBIL, K.; TUIITE, P. Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. **AJNR Am. J. Neuroradiol.**, v. 29, n. 3, p. 501-505, 2008.

KENNY, E. R.; BURTON, E. J.; O'BRIEN, J. T. A volumetric magnetic resonance imaging study of entorhinal cortex volume in dementia with lewy bodies. A comparison with Alzheimer's disease and Parkinson's disease with and without dementia. **Dement Geriatr. Cogn. Disord.**, v. 26, n. 3, p. 218-225, 2008.

KIKUCHI, A.; TAKEDA, A.; KIMPARA, T.; NAKAGAWA, M.; KAWASHIMA, R.; SUGIURA, M.; KINOMURA, S.; FUKUDA, H.; CHIDA, K.; OKITA, N.; TAKASE, S.; ITOYAMA, Y. Hypoperfusion in the supplementary motor area, dorsolateral prefrontal cortex and insular cortex in Parkinson's disease. **J. Neurol. Sci.**, v. 193, n. 1, p. 29-36, 2001.

KLEIN, J. C.; EGGERS, C.; KALBE, E.; WEISENBACH, S.; HOHMANN, C.; VOLLMAR, S.; BAUDREXEL, S.; DIEDERICH, N. J.; HEISS, W. D.; HILKER, R. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. **Neurology**, v. 74, n. 11, p. 885-892, 2010.

KOKMEN, E.; SMITH, G. E.; PETERSEN, R. C.; TANGALOS, E.; IVNIK, R. C. The short test of mental status. Correlations with standardized psychometric testing. **Arch. Neurol.**, v. 48, n. 7, p. 725-728, 1991.

KRAFT, E.; TRENKWALDER, C.; AUER, D. P. T2*-weighted MRI differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease. **Neurology**, v. 59, n. 8, p. 1265-1267, 2002.

KUMMER, A.; CARDOSO, F.; TEIXEIRA, A. L. Generalized anxiety disorder and the Hamilton Anxiety Rating Scale in Parkinson's disease. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 68, n. 4, p. 495-501, 2010.

LANG, A. E. The progression of Parkinson disease: a hypothesis. **Neurology**, v. 68, n. 12, p. 948-952, 2007.

LE BIHAN, D.; TURNER, R.; DOUEK, P.; PATRONAS, N. Diffusion MR imaging: clinical applications. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v. 159, n. 3, p. 591-599, 1992.

LEE, J. E.; SHIN, H. W.; KIM, K. S.; SOHN, Y. H. Factors contributing to the development of restless legs syndrome in patients with Parkinson disease. **Mov. Disord.**, v. 24, n. 4, p. 579-582, 2009.

LEE, J. E.; PARK, H. J.; SONG, S. K.; SOHN, Y. H.; LEE, J. D.; LEE, P. H. Neuroanatomic basis of amnesic MCI differs in patients with and without Parkinson disease. **Neurology**, v. 75, n. 22, p. 2009-2016, 2010.

LEE, J. E.; PARK, H. J.; PARK, B.; SONG, S. K.; SOHN, Y. H.; LEE, J. D.; LEE, P. H. A comparative analysis of cognitive profiles and white-matter alterations using voxel-based diffusion tensor imaging between patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 81, n. 3, p. 320-326, 2010.

LEES, A. J.; BLACKBURN, N. A.; CAMPBELL, V. L. The nighttime problems of Parkinson's disease. **Clin. Neuropharmacol.**, v. 11, n. 6, p. 512-519, 1988.

LEVY, G.; TANG, M. X.; COTE, L. J.; LOUIS, E. D.; ALFARO, B.; MEJIA, H.; STERN, Y.; MARDER, K. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. **Neurology**, v. 55, n. 4, p. 539-544, 2000.

LITVAN, I.; BHATIA, K. P.; BURN, D. J.; GOETZ, C. G.; LANG, A. E.; MCKEITH, I.; QUINN, N.; SETHI, K. D.; SHULTS, C.; WENNING, G. K. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. **Mov. Disord.**, v. 18, n. 5, p. 467-486, 2003.

LITVAN, I.; MACINTYRE, A.; GOETZ, C. G.; WENNING, G. K.; JELLINGER, K.; VERNY, M.; BARTKO, J. J.; JANKOVIC, J.; MCKEE, A.; BRANDEL, J. P.; CHAUDHURI, K. R.; LAI, E. C.; D'OLHABERRIAGUE, L.; PEARCE, R. K.; AGID, Y. Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study. **Arch. Neurol.**, v. 55, n. 7, p. 969-978, 1998.

LITVAN, I.; AGID, Y.; CALNE, D.; CAMPBELL, G.; DUBOIS, B.; DUVOISIN, R. C.; GOETZ, C. G.; GOLBE, L. I.; GRAFMAN, J.; GROWDON, J. H.; HALLETT, M.; JANKOVIC, J.; QUINN, N. P.; TOLOSA, E.; ZEE, D. S. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. **Neurology**, v. 47, n. 1, p. 1-9, 1996.

MARDER, K.; TANG, M. X.; COTE, L.; STERN, Y.; MAYEUX, R. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. **Arch. Neurol.**, v. 52, n. 7, p. 695-701, 1995.

MARGIS, R.; DONIS, K.; SCHONWALD, S. V.; FAGONDES, S. C.; MONTE, T.; MARTIN-MARTINEZ, P.; CHAUDHURI, K. R.; KAPCZINSKI, F.; RIEDER, C. R. Psychometric properties of the Parkinson's Disease Sleep Scale--Brazilian version. **Parkinsonism Relat. Disord.**, v. 15, n. 7, p. 495-499, 2009.

MARINUS, J.; LEENTJENS, A. F.; VISSER, M.; STIGGELBOUT, A. M.; VAN HILTEN, J. J. Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. **Clin. Neuropharmacol.**, v. 25, n. 6, p. 318-324, 2002.

MARSDEN, C. D. Parkinson's disease. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 57, n. 6, p. 672-681, 1994.

MATSUI, H.; NISHINAKA, K.; ODA, M.; NIIKAWA, H.; KUBORI, T.; UDAKA, F. Dementia in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging. **Acta Neurol. Scand.**, v. 116, n. 3, p. 177-181, 2007.

MAYBERG, H. S.; STARKSTEIN, S. E.; SADZOT, B.; PREZIOSI, T.; ANDREZEJEWSKI, P. L.; DANNALS, R. F.; WAGNER JR, H. N.; ROBINSON, R. G. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. **Ann. Neurol.**, v. 28, n. 1, p. 57-64, 1990.

MAZZIOTTA, J. C.; TOGA, A. W.; EVANS, A.; FOX, P.; LANCASTER, J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). **Neuroimage**, v. 2, n. 2, p. 89-101, 1995.

MCKEITH, I. G. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. **J. Alzheimers Dis.**, v. 9, n. 3, Suppl., p. 417-423, 2006.

MCKEITH, I. G.; GALASKO, D.; KOSAKA, K.; PERRY, E. K.; DICKSON, D. W.; HANSEN, L. A.; SALMON, D. P.; LOWE, J.; MIRRA, S. S.; BYRNE, E. J.; LENNOX, G.; QUINN, N. P.; EDWARDSON, J. A.; INCE, P. G.; BERGERON, C.; BURNS, A.; MILLER, B. L.; LOVESTONE, S.; COLLERTON, D.; JANSEN, E. N.; BALLARD, C.; DE VOS, R. A.; WILCOCK, G. K.; JELLINGER, K. A.; PERRY, R. H. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. **Neurology**, v. 47, n. 5, p. 1113-1124, 1996.

MCKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R.; PRICE, D.; STADLAN, E. M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. **Neurology**, v. 34, n. 7, p. 939-944, 1984.

MEDEIROS, C. A.; CARVALHEDO DE BRUIN, P. F.; LOPES, L. A.; MAGALHAES, M. C.; DE LOURDES SEABRA, M.; DE BRUIN, V. M. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. **J. Neurol.**, v. 254, n. 4, p. 459-464, 2007.

MENKE, R. A.; SCHOLZ, J.; MILLER, K. L.; DEONI, S.; JBABDI, S.; MATTHEWS, P. M.; ZAREI, M. MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study. **Neuroimage**, v. 47, n. 2, p. 435-441, 2009.

MENZA, M.; DOBKIN, R. D.; MARIN, H.; BIENFAIT, K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 25, Suppl. 1, p. S117-S122, 2010.

MERAL, H.; AYDEMIR, T.; OZER, F.; OZTURK, O.; OZBEN, S.; EROL, C.; CETIN, S.; HANOGLU, L.; OZKAYRAN, T.; YILSEN, M. Relationship between visual hallucinations and REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, v. 109, n. 10, p. 862-867, 2007.

MICHAUD, M.; SOUCY, J. P.; CHABLI, A.; LAVIGNE, G.; MONTPLAISIR, J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. **J. Neurol.**, v. 249, n. 2, p. 164-170, 2002.

MONTE, F. S.; DA SILVA-JUNIOR, F. P.; BRAGA-NETO, P.; NOBRE E SOUZA, M. A.; DE BRUIN, V. M. Swallowing abnormalities and dyskinesia in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 20, n. 4, p. 457-462, 2005.

NAGANO-SAITO, A.; WASHIMI, Y.; ARAHATA, Y.; KACHI, T.; LERCH, J. P.; EVANS, A. C.; DAGHER, A.; ITO, K. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. **Neurology**, v. 64, n. 2, p. 224-229, 2005.

NANDHAGOPAL, R.; KURAMOTO, L.; SCHULZER, M.; MAK, E.; CRAGG, J.; LEE, C. S.; MCKENZIE, J.; MCCORMICK, S.; SAMII, A.; TROIANO, A.; RUTH, T. J.; SOSSI, V.; DE LA FUENTE-FERNANDEZ, R.; CALNE, D. B.; STOESSL, A. J. Longitudinal progression of sporadic Parkinson's disease: a multi-tracer positron emission tomography study. **Brain**, v. 132, Pt. 11, p. 2970-2979, 2009.

NASREDDINE, Z. S.; PHILLIPS, N. A.; BEDIRIAN, V.; CHARBONNEAU, S.; WHITEHEAD, V.; COLLIN, I.; CUMMINGS, J. L.; CHERTKOW, H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 53, n. 4, p. 695-699, 2005.

NEGRE-PAGES, L.; REGRAGUI, W.; BOUHASSIRA, D.; GRANDJEAN, H.; RASCOL, O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. **Mov. Disord.**, v. 23, n. 10, p. 1361-1369, 2008.

NICOLETTI, G.; FERA, F.; CONDINO, F.; AUTERI, W.; GALLO, O.; PUGLIESE, P.; ARABIA, G.; MORGANTE, L.; BARONE, P.; ZAPPIA, M.; QUATTRONE, A. MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease. **Radiology**, v. 239, n. 3, p. 825-830, 2006.

NUNES, D. M.; MOTA, R. M.; MACHADO, M. O.; PEREIRA, E. D.; BRUIN, V. M.; BRUIN, P. F. Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 41, n. 10, p. 926-931, 2008.

OBESO, J. A.; RODRIGUEZ-OROZ, M. C.; RODRIGUEZ, M.; ARBIZU, J.; GIMENEZ-AMAYA, J. M. The basal ganglia and disorders of movement: pathophysiological mechanisms. **News Physiol. Sci.**, v. 17, n., p. 51-55, 2002.

OERLEMANS, W. G.; DE WEERD, A. W. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. **Sleep Med.**, v. 3, n. 2, p. 147-149, 2002.

OKUN, M. S.; WATTS, R. L. Depression associated with Parkinson's disease: clinical features and treatment. **Neurology**, v. 58, n. 4, Suppl. 1, p. S63-S70, 2002.

OLSON, E. J.; BOEVE, B. F.; SILBER, M. H. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. **Brain**, v. 123, Pt. 2, p. 331-339, 2000.

ONDO, W. G.; DAT VUONG, K.; KHAN, H.; ATASSI, F.; KWAK, C.; JANKOVIC, J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. **Neurology**, v. 57, n. 8, p. 1392-1396, 2001.

PAGONABARRAGA, J.; KULISEVSKY, J.; LLEBARIA, G.; GARCIA-SANCHEZ, C.; PASCUAL-SEDANO, B.; GIRONELL, A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 23, n. 7, p. 998-1005, 2008.

PANKRATZ, N.; MARDER, K. S.; HALTER, C. A.; RUDOLPH, A.; SHULTS, C. W.; NICHOLS, W. C.; FOROUD, T. Clinical correlates of depressive symptoms in familial Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 23, n. 15, p. 2216-2223, 2008.

PAULUS, W.; JELLINGER, K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, v. 50, n. 6, p. 743-755, 1991.

PAVIOUR, D. C.; PRICE, S. L.; JAHANSHAH, M.; LEES, A. J.; FOX, N. C. Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: rates and regions of atrophy. **Brain**, v. 129, Pt. 4, p. 1040-1049, 2006.

PELLECCHIA, M. T.; ANTONINI, A.; BONUCCELLI, U.; FABBRINI, G.; FERINI STRAMBI, L.; STOCCHI, F.; BATTAGLIA, A.; BARONE, P. Observational study of sleep-related disorders in Italian patients with Parkinson's disease: usefulness of the Italian version of Parkinson's disease sleep scale. **Neurol. Sci.**, v. 33, n. 3, p. 689-694, 2012.

PERRY, E. K.; IRVING, D.; KERWIN, J. M.; MCKEITH, I. G.; THOMPSON, P.; COLLERTON, D.; FAIRBAIRN, A. F.; INCE, P. G.; MORRIS, C. M.; CHENG, A. V. et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease. **Alzheimer Dis. Assoc. Disord.**, v. 7, n. 2, p. 69-79, 1993.

PETIT, D.; GAGNON, J. F.; FANTINI, M. L.; FERINI-STRAMBI, L.; MONTPLAISIR, J. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. **J. Psychosom. Res.**, v. 56, n. 5, p. 487-496, 2004.

PILLON, B.; CZERNECKI, V.; DUBOIS, B. Dopamine and cognitive function. **Curr. Opin. Neurol.**, v. 16, Suppl. 2, p. S17-S22, 2003.

PONTONE, G.; WILLIAMS, J. R.; BASSETT, S. S.; MARSH, L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. **Neurology**, v. 67, n. 7, p. 1258-1261, 2006.

POSTUMA, R. B.; LANG, A. E.; MASSICOTTE-MARQUEZ, J.; MONTPLAISIR, J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. **Neurology**, v. 66, n. 6, p. 845-851, 2006.

POSTUMA, R. B.; GAGNON, J. F.; VENDETTE, M.; CHARLAND, K.; MONTPLAISIR, J. Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. **Mov. Disord.**, v. 23, n. 12, p. 1665-1672, 2008.

POTVIN, O.; LORRAIN, D.; FORGET, H.; DUBE, M.; GRENIER, S.; PREVILLE, M.; HUDON, C. Sleep quality and 1-year incident cognitive impairment in community-dwelling older adults. **Sleep**, v. 35, n. 4, p. 491-499, 2012.

QUATTRONE, A.; NICOLETTI, G.; MESSINA, D.; FERA, F.; CONDINO, F.; PUGLIESE, P.; LANZA, P.; BARONE, P.; MORGANTE, L.; ZAPPIA, M.; AGUGLIA, U.; GALLO, O. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. **Radiology**, v. 246, n. 1, p. 214-221, 2008.

QUINN, N. Multiple system atrophy--the nature of the beast. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, Suppl., p. 78-89, 1989.

RAJPUT, A. H.; ROZDILSKY, B.; RAJPUT, A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study. **Can. J. Neurol. Sci.**, v. 18, n. 3, p. 275-278, 1991.

RAMAKER, C.; MARINUS, J.; STIGGELBOUT, A. M.; VAN HILTEN, B. J. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 17, n. 5, p. 867-876, 2002.

RAMIREZ-RUIZ, B.; MARTI, M. J.; TOLOSA, E.; BARTRES-FAZ, D.; SUMMERFIELD, C.; SALGADO-PINEDA, P.; GOMEZ-ANSON, B.; JUNQUE, C. Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia. **J. Neurol.**, v. 252, n. 11, p. 1345-1352, 2005.

RANSMAYR, G. N.; HOLLIGER, S.; SCHLETTERER, K.; HEIDLER, H.; DEIBL, M.; POEWE, W.; MADERSBACHER, H.; KISS, G. Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease. **Neurology**, v. 70, n. 4, p. 299-303, 2008.

RAVINA, B.; MARDER, K.; FERNANDEZ, H. H.; FRIEDMAN, J. H.; MCDONALD, W.; MURPHY, D.; AARSLAND, D.; BABCOCK, D.; CUMMINGS, J.; ENDICOTT, J.; FACTOR, S.; GALPERN, W.; LEES, A.; MARSH, L.; STACY, M.; GWINN-HARDY, K.; VOON, V.; GOETZ, C. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. **Mov. Disord.**, v. 22, n. 8, p. 1061-1068, 2007.

REICHMANN, H.; SCHNEIDER, C.; LOHLE, M. Non-motor features of Parkinson's disease: depression and dementia. **Parkinsonism Relat. Disord.**, v. 15, Suppl. 3, p. S87-S92, 2009.

REIJNDERS, J. S.; EHRT, U.; WEBER, W. E.; AARSLAND, D.; LEENTJENS, A. F. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 23, n. 2, p. 183-189; quiz 313, 2008.

RIEDEL, O.; KLOTSCH, J.; SPOTTKE, A.; DEUSCHL, G.; FORSTL, H.; HENN, F.; HEUSER, I.; OERTEL, W.; REICHMANN, H.; RIEDERER, P.; TRENKWALDER, C.; DODEL, R.; WITTCHEN, H. U. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. **J. Neurol.**, v. 257, n. 7, p. 1073-1082, 2010.

RIGGEAL, B. D.; CRUCIAN, G. P.; SEIGNOUREL, P.; JACOBSON, C. E.; OKUN, M. S.; RODRIGUEZ, R.; FERNANDEZ, H. H. Cognitive decline tracks motor progression and not disease duration in Parkinson patients. **Neuropsychiatr. Dis. Treat.**, v. 3, n. 6, p. 955-958, 2007.

RIGHINI, A.; ANTONINI, A.; DE NOTARIS, R.; BIANCHINI, E.; MEUCCI, N.; SACILOTTO, G.; CANESI, M.; DE GASPARI, D.; TRIULZI, F.; PEZZOLI, G. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. **AJNR Am. J. Neuroradiol.**, v. 25, n. 6, p. 927-932, 2004.

ROIZ RDE, M.; CACHO, E. W.; PAZINATTO, M. M.; REIS, J. G.; CLIQUET JR, A.; BARASNEVICIUS-QUAGLIATO, E. M. Gait analysis comparing Parkinson's disease with healthy elderly subjects. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 68, n. 1, p. 81-86, 2010.

ROOS, R. A.; JONGEN, J. C.; VAN DER VELDE, E. A. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 11, n. 3, p. 236-242, 1996.

SAKAKIBARA, R.; UCHIYAMA, T.; YAMANISHI, T.; KISHI, M. Genitourinary dysfunction in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 25, n. 1, p. 2-12, 2010.

SANCHEZ-CASTANEDA, C.; RENE, R.; RAMIREZ-RUIZ, B.; CAMPDELACREU, J.; GASCON, J.; FALCON, C.; CALOPA, M.; JAUMA, S.; JUNCADILLA, M.; JUNQUE, C. Correlations between gray matter reductions and cognitive deficits in dementia with Lewy Bodies and Parkinson's disease with dementia. **Mov. Disord.**, v. 24, n. 12, p. 1740-1746, 2009.

SANTANGELO, G.; TROJANO, L.; VITALE, C.; IANNICIELLO, M.; AMBONI, M.; GROSSI, D.; BARONE, P. A neuropsychological longitudinal study in Parkinson's patients with and without hallucinations. **Mov. Disord.**, v. 22, n. 16, p. 2418-2425, 2007.

SAVITT, J. M.; DAWSON, V. L.; DAWSON, T. M. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. **J. Clin. Invest.**, v. 116, n. 7, p. 1744-1754, 2006.

SCHAPIRA, A. H. Etiology of Parkinson's disease. **Neurology**, v. 66, n. 10, Suppl. 4, p. S10-S23, 2006.

SCHENCK, C. H.; BUNDLIE, S. R.; MAHOWALD, M. W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. **Neurology**, v. 46, n. 2, p. 388-393, 1996.

SCHENCK, C. H.; BUNDLIE, S. R.; ETTINGER, M. G.; MAHOWALD, M. W. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. **Sleep**, v. 9, n. 2, p. 293-308, 1986.

SCHMIDT, K. S.; MATTIS, P. J.; ADAMS, J.; NESTOR, P. Alternate-form reliability of the Dementia Rating Scale-2. **Arch. Clin. Neuropsychol.**, v. 20, n. 4, p. 435-441, 2005.

SCHRAG, A.; BARONE, P.; BROWN, R. G.; LEENTJENS, A. F.; MCDONALD, W. M.; STARKSTEIN, S.; WEINTRAUB, D.; POEWE, W.; RASCOL, O.; SAMPAIO, C.; STEBBINS, G. T.; GOETZ, C. G. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. **Mov. Disord.**, v. 22, n. 8, p. 1077-1092, 2007.

SHULMAN, L. M.; TABACK, R. L.; RABINSTEIN, A. A.; WEINER, W. J. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat. Disord.**, v. 8, n. 3, p. 193-197, 2002.

SLAUGHTER, J. R.; SLAUGHTER, K. A.; NICHOLS, D.; HOLMES, S. E.; MARTENS, M. P. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. **J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.**, v. 13, n. 2, p. 187-196, 2001.

SNIJDDERS, A. H.; LEUNISSEN, I.; BAKKER, M.; OVEREEM, S.; HELMICH, R. C.; BLOEM, B. R.; TONI, I. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. **Brain**, v. 134, Pt. 1, p. 59-72, 2011.

SONG, S. K.; LEE, J. E.; PARK, H. J.; SOHN, Y. H.; LEE, J. D.; LEE, P. H. The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. **Mov. Disord.**, v. 26, n. 2, p. 289-296, 2011.

STACY, M. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. **Int. J. Neurosci.**, v. 121, Suppl. 2, p. 9-17, 2011.

STACY, M.; HAUSER, R. Development of a Patient Questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease. **J. Neural Transm.**, v. 114, n. 2, p. 211-217, 2007.

STEECE-COLLIER, K.; MARIES, E.; KORDOWER, J. H. Etiology of Parkinson's disease: Genetics and environment revisited. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 99, n. 22, p. 13972-13974, 2002.

STIASNY-KOLSTER, K.; MAYER, G.; SCHAFER, S.; MOLLER, J. C.; HEINZEL-GUTENBRUNNER, M.; OERTEL, W. H. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. **Mov. Disord.**, v. 22, n. 16, p. 2386-2393, 2007.

STOESSL, A. J. Neuroimaging in Parkinson's disease. **Neurotherapeutics**, v. 8, n. 1, p. 72-81. 2011.

STUSS, D. T.; ALEXANDER, M. P. Is there a dysexecutive syndrome? **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.**, v. 362, n. 1481, p. 901-915, 2007.

SUCHOWERSKY, O.; REICH, S.; PERLMUTTER, J.; ZESIEWICZ, T.; GRONSETH, G.; WEINER, W. J. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 66, n. 7, p. 968-975, 2006.

SUMMERFIELD, C.; JUNQUE, C.; TOLOSA, E.; SALGADO-PINEDA, P.; GOMEZ-ANSON, B.; MARTI, M. J.; PASTOR, P.; RAMIREZ-RUIZ, B.; MERCADER, J. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. **Arch. Neurol.**, v. 62, n. 2, p. 281-285, 2005.

SUZUKI, K.; MIYAMOTO, M.; MIYAMOTO, T.; IWANAMI, M.; HIRATA, K. Sleep disturbances associated with Parkinson's disease. **Parkinsons Dis.**, v. 2011, p. 219056, 2011.

SUZUKI, K.; MIYAMOTO, M.; MIYAMOTO, T.; TATSUMOTO, M.; WATANABE, Y.; SUZUKI, S.; IWANAMI, M.; SADA, T.; KADOWAKI, T.; NUMAO, A.; TRENKWALDER, C.; HIRATA, K. Nocturnal disturbances and restlessness in Parkinson's disease: using the Japanese version of the Parkinson's disease sleep scale-2. **J. Neurol. Sci.**, v. 318, n. 1/2, p. 76-81, 2012.

TANDBERG, E.; LARSEN, J. P.; AARSLAND, D.; LAAKE, K.; CUMMINGS, J. L. Risk factors for depression in Parkinson disease. **Arch. Neurol.**, v. 54, n. 5, p. 625-630, 1997.

TANG, C. C.; POSTON, K. L.; DHAWAN, V.; EIDELBERG, D. Abnormalities in metabolic network activity precede the onset of motor symptoms in Parkinson's disease. **J. Neurosci.**, v. 30, n. 3, p. 1049-1056, 2010.

TAYLOR, K. S.; SEMINOWICZ, D. A.; DAVIS, K. D. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. **Hum. Brain Mapp.**, v. 30, n. 9, p. 2731-2745, 2009.

TOLOSA, E.; VALLDEORIOLA, F.; MARTI, M. J. Clinical diagnosis and diagnostic criteria of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). **J. Neural Transm. Suppl.**, v. 42, p. 15-31, 1994.

TORACK, R. M.; MORRIS, J. C. The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. **Arch. Neurol.**, v. 45, n. 5, p. 497-501, 1988.

TRENKWALDER, C.; KOHNEN, R.; HOGL, B.; METTA, V.; SIXEL-DORING, F.; FRAUSCHER, B.; HULSMANN, J.; MARTINEZ-MARTIN, P.; CHAUDHURI, K. R. Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. **Mov. Disord.**, v. 26, n. 4, p. 644-652, 2011.

TROTTI, L. M.; BLIWISE, D. L. No increased risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 25, n. 13, p. 2246-2249, 2010.

TSE, W.; LIU, Y.; BARTHLEN, G. M.; HALBIG, T. D.; TOLGYESI, S. V.; GRACIES, J. M.; OLANOW, C. W.; KOLLER, W. C. Clinical usefulness of the Parkinson's disease sleep scale. **Parkinsonism Relat. Disord.**, v. 11, n. 5, p. 317-321, 2005.

UCHIDA, R. R.; DEL-BEN, C. M.; ARAUJO, D.; BUSATTO-FILHO, G.; DURAN, F. L.; CRIPPA, J. A.; GRAEFF, F. G. Correlation between voxel based morphometry and manual volumetry in magnetic resonance images of the human brain. **An. Acad. Bras. Cienc.**, v. 80, n. 1, p. 149-156, 2008.

VARANESE, S.; PERFETTI, B.; GHILARDI, M. F.; DI ROCCO, A. Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease. **PLoS One**, v. 6, n. 3, p. e17846, 2011.

VASCONCELLOS, L. F.; NOVIS, S. A.; MOREIRA, D. M.; ROSSO, A. L.; LEITE, A. C. Neuroimaging in Parkinsonism: a study with magnetic resonance and spectroscopy as tools in the differential diagnosis. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 67, n. 1, p. 1-6, 2009.

VERBAAN, D.; VAN ROODEN, S. M.; VAN HILTEN, J. J.; RIJSMAN, R. M. Prevalence and clinical profile of restless legs syndrome in Parkinson's disease. **Mov. Disord.**, v. 25, n. 13, p. 2142-2147, 2010.

VERBAAN, D.; MARINUS, J.; VISSER, M.; VAN ROODEN, S. M.; STIGGELBOUT, A. M.; VAN HILTEN, J. J. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. **Neurology**, v. 69, n. 4, p. 333-341, 2007.

VERBAAN, D.; MARINUS, J.; VISSER, M.; VAN ROODEN, S. M.; STIGGELBOUT, A. M.; MIDDELKOOP, H. A.; VAN HILTEN, J. J. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, v. 78, n. 11, p. 1182-1187, 2007.

VERMERSCH, P.; DELACOURTE, A.; JAVOY-AGID, F.; HAUW, J. J.; AGID, Y. Dementia in Parkinson's disease: biochemical evidence for cortical involvement using the immunodetection of abnormal Tau proteins. **Ann. Neurol.**, v. 33, n. 5, p. 445-450, 1993.

VIBHA, D.; SHUKLA, G.; GOYAL, V.; SINGH, S.; SRIVASTAVA, A. K.; BEHARI, M. RBD in Parkinson's disease: a clinical case control study from North India. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, v. 113, n. 6, p. 472-476, 2011.

WAGER, T. D.; SYLVESTER, C. Y.; LACEY, S. C.; NEE, D. E.; FRANKLIN, M.; JONIDES, J. Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI. **Neuroimage**, v. 27, n. 2, p. 323-340, 2005.

WEINTRAUB, D.; HURTIG, H. I. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. **Am. J. Psychiatry**, v. 164, n. 10, p. 1491-1498, 2007.

WENG, Y. H.; YEN, T. C.; CHEN, M. C.; KAO, P. F.; TZEN, K. Y.; CHEN, R. S.; WEY, S. P.; TING, G.; LU, C. S. Sensitivity and specificity of 99mTc-TRODAT-1 SPECT imaging in differentiating patients with idiopathic Parkinson's disease from healthy subjects. **J. Nucl. Med.**, v. 45, n. 3, p. 393-401, 2004.

WENNING, G. K.; EBERSBACH, G.; VERNY, M.; CHAUDHURI, K. R.; JELLINGER, K.; MCKEE, A.; POEWE, W.; LITVAN, I. Progression of falls in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. **Mov. Disord.**, v. 14, n. 6, p. 947-950, 1999.

WILLIAMS-GRAY, C. H.; EVANS, J. R.; GORIS, A.; FOLTYNIE, T.; BAN, M.; ROBBINS, T. W.; BRAYNE, C.; KOLACHANA, B. S.; WEINBERGER, D. R.; SAWCER, S. J.; BARKER, R. A. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. **Brain**, v. 132, Pt. 11, p. 2958-2969, 2009.

WILLIAMS, D. R.; WATT, H. C.; LEES, A. J. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 77, n. 4, p. 468-473, 2006.

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

WRIGHT, I. C.; MCGUIRE, P. K.; POLINE, J. B.; TRAVERE, J. M.; MURRAY, R. M.; FRITH, C. D.; FRACKOWIAK, R. S.; FRISTON, K. J. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. **Neuroimage**, v. 2, n. 4, p. 244-252, 1995.

WULLNER, U.; SCHMITZ-HUBSCH, T.; ANTONY, G.; FIMMERS, R.; SPOTTKE, A.; OERTEL, W. H.; DEUSCHL, G.; KLOCKGETHER, T.; EGGERT, K. Autonomic dysfunction in 3414 Parkinson's disease patients enrolled in the German Network on Parkinson's disease (KNP e.V.): the effect of ageing. **Eur. J. Neurol.**, v. 14, n. 12, p. 1405-1408, 2007.

YEKHLEF, F.; BALLAN, G.; MACIA, F.; DELMER, O.; SOURGEN, C.; VITAL, C.; TISON, F. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. **Neurology**, v. 55, n. 8, p. 1239-1240, 2000.

ZIEMSEN, T.; REICHMANN, H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat. Disord.**, v. 13, n. 6, p. 323-332, 2007.

ZIJLMANS, J. C.; DANIEL, S. E.; HUGHES, A. J.; REVESZ, T.; LEES, A. J. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. **Mov. Disord.**, v. 19, n. 6, p. 630-640, 2004.

ANEXOS

ANEXO A - ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO PARA DOENÇA DE PARKINSON - UPDRS

UPDRS I. ESTADO MENTAL/COMPORTAMENTO/ESTADO EMOCIONAL

1. Comportamento intelectual

0= NENHUM

1= MÍNIMO. Esquecimento consistente com lembrança parcial de eventos, sem outras dificuldades.

2= MODERADO. Perda moderada da memória, com desorientação. Dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Mínimo, mas definitivo comprometimento das atividades em casa, com necessidade de ajuda ocasional.

3= GRAVE. Perda grave de memória com desorientação temporal e, freqüentemente de lugar. Grande dificuldade de resolver problemas.

4= GRAVE. Perda grave da memória com orientação preservada apenas para sua pessoa. Incapaz de fazer julgamentos ou resolver problemas. Necessita de muita ajuda para cuidados pessoais. Não pode ficar sozinho em nenhuma situação.

2. Desordem do pensamento (devido à demência ou intoxicação por drogas)

0= nenhum

1= sonhos vívidos

2= alucinações “benignas” com julgamento (insight) mantido

3= ocasionais a freqüentes alucinações sem julgamento, podendo interferir com as atividades diárias.

4= alucinações freqüentes ou psicose evidente. Incapaz de cuidar-se.

3. Depressão

1= ausente

2= períodos de tristeza ou culpa acima do normal. Nunca permanece por dias ou semanas.

3= depressão permanente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso, desinteresse).

4= depressão permanente com sintomas vegetativos. Pensamento ou tentativa de suicídio.

4. Motivação/iniciativa

0= normal

1= mais passivo, menos interessado que o habitual

2= perda da iniciativa ou desinteresse por atividades fora do dia-a-dia

UPDRS II.ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

5. Fala

0= normal

1= comprometimento superficial. Nenhuma dificuldade em ser entendido.

2= comprometimento moderado. Solicitado a repetir frases, às vezes.

3= comprometimento grave. Solicitado freqüentemente a repetir frases.

4= retraído, perda completa da motivação.

6. Salivação

0= normal

1= excesso mínimo de saliva, mas perceptível. Pode babar à noite.

2= excesso moderado de saliva. Pode apresentar alguma baba (drooling).

3= excesso acentuado de saliva. Baba freqüentemente.

4= baba continuamente. Precisa de lenço constantemente.

7. Deglutição

0= normal

1= engasgos raros

2= engasgos ocasionais

3= deglute apenas alimentos moles.

4= necessita de sonda nasogástrica ou gastrostomia.

8. Escrita

0= normal

1= um pouco lenta ou pequena.

2= menor e mais lenta, mas as palavras são legíveis.

3= gravemente comprometida. Nem todas as palavras são comprometidas.

4= a maioria das palavras não são legíveis.

9. Cortar alimentos ou manipular

0= normal

1= lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda.

2= capaz de cortar os alimentos, embora desajeitado e lento. Pode precisar de

ajuda.

3= alimento cortado por outros, ainda pode alimentar-se, embora lentamente.

4= precisa ser alimentado por outros.

10. Vestir

0= normal.

1= lento mas não precisa de ajuda.

2= necessita de ajuda para abotoar e colocar os braços em mangas de camisa.

3= necessita de bastante ajuda, mas consegue fazer algumas coisas sozinho.

4= não consegue vestir-se (nenhuma peça) sem ajuda.

11. Higiene

0= normal.

1= lento mas não precisa de ajuda.

2= precisa de ajuda no chuveiro ou banheira, ou muito lento nos cuidados de higiene.

3= necessita de assistência para se lavar, escovar os dentes, pentear-se, ir ao banheiro.

4= sonda vesical ou outra ajuda mecânica.

12. Girar no leito e colocar roupas de cama.

0= normal.

1= lento e desajeitado mas não precisa de ajuda.

2= pode girar sozinho na cama ou colocar os lençóis, mas com grande dificuldade.

3= pode iniciar, mas não consegue rolar na cama ou colocar lençóis.

4= não consegue fazer nada.

13. Quedas (não relacionadas ao freezing)

0= nenhuma

1= quedas raras.

2= cai ocasionalmente, menos de uma vez por dia.

3= cai, em média, uma vez por dia.

4= cai mais de uma vez por dia.

14. Freezing quando anda

0= nenhum

1= raro freezing quando anda, pode ter hesitação no início da marcha.

2= freezing ocasional, enquanto anda.

3= freezing freqüente, pode cair devido ao freezing.

4= quedas freqüentes devido ao freezing.

15. Marcha

0= normal.

1= pequena dificuldade. Pode não balançar os braços ou tende a arrastar as pernas.

2= dificuldade moderada, mas necessita de pouca ajuda ou nenhuma.

3= dificuldade grave na marcha, necessita de assistência.

4= não consegue andar, mesmo com ajuda.

16. Tremor

0= ausente.

1= presente, mas infrequente.

2= moderado, mas incomoda o paciente.

3= grave, interfere com muitas atividades.

4= marcante, interfere na maioria das atividades.

17. Queixas sensitivas relacionadas ao parkinsonismo

0= nenhuma.

1= dormência e formigamento ocasional, alguma dor.

2= dormência, formigamento e dor freqüente, mas suportável.

3= sensações dolorosas freqüentes.

4= dor insuportável.

UPDRS III. EXAME MOTOR

18. Fala

0= normal.

1= perda discreta da expressão, volume ou dicção.

2= comprometimento moderado. Arrastado, monótono mas compreensível.

3= comprometimento grave, difícil de ser entendido.

4= incompreensível.

19. Expressão facial

0= normal.

1= hipomimia mínima.

2= diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial.

3= hipomimia moderada, lábios caídos/afastados por algum tempo.

4= fácies em máscara ou fixa, com perda grave ou total da expressão facial. Lábios afastados $\frac{1}{4}$ de polegada ou mais.

20. Tremor de repouso

0= ausente.

1= presente mas infrequente ou leve.

2= persistente mas de pouca amplitude, ou moderado em amplitude mas presente de maneira intermitente.

3= moderado em amplitude mas presente a maior parte do tempo.

4= com grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

21. Tremor postural ou de ação nas mãos

0= ausente

1= leve, presente com a ação.

2= moderado em amplitude, presente com a ação.

3= moderado em amplitude tanto na ação quanto mantendo a postura.

4= grande amplitude, interferindo com a alimentação.

22. Rigidez (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado, ignorar roda dentada)

0= ausente

1= pequena ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho de outros.

2= leve e moderado.

3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação.

4= grave e o movimento completo da articulação só ocorre com grande dificuldade.

23. Bater dedos continuamente – polegar no indicador em seqüências rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez.

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

24. Movimentos das mãos (abrir e fechar as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez).

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

25. Movimentos rápidos alternados das mãos (pronação e supinação das mãos, horizontal ou verticalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente).

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

26. Agilidade da perna (bater o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna, a amplitude do movimento deve ser de cerca de 3 polegadas/ $\pm 7,5$ cm).

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

27. Levantar da cadeira (de espaldo reto, madeira ou ferro, com braços cruzados em frente ao peito).

0= normal

1= lento ou pode precisar de mais de uma tentativa

2= levanta-se apoiando nos braços da cadeira.

3= tende a cair para trás, pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue levantar

4= incapaz de levantar-se sem ajuda.

28. Postura

0= normal em posição ereta.

1= não bem ereto, levemente curvado para frente, pode ser normal para pessoas mais velhas.

2= moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados.

3= acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados.

4= bem fletido com anormalidade acentuada da postura.

29. Marcha

0= normal

1= anda lentamente, pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão.

2= anda com dificuldade, mas precisa de pouca ajuda ou nenhuma, pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão.

3= comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.

4= não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.

30. Estabilidade postural (respostas ao deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés separados, informado a respeito do teste)

0= normal

1= retropulsão, mas se recupera sem ajuda.

2= ausência de respostas posturais, cairia se não fosse auxiliado pelo examinador.

3= muito instável, perde o equilíbrio espontaneamente.

4= incapaz de ficar ereto sem ajuda.

31. Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinação de hesitação, diminuição do balançar dos braços, pobreza e pequena amplitude de movimentos em geral)

0= nenhum.

1= lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.

2= movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento e um certo grau de lentidão.

3= lentidão moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

4= lentidão acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

UPDRS IV. COMPLICAÇÕES DA TERAPIA

A. Discinesias

32. Duração: Em que proporção do dia as discinesias encontram-se presentes?

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

33. Incapacidade: Quão incapacitante são as discinesias?

- 0 = Não são incapacitantes
- 1 = Discretamente incapacitantes
- 2 = Moderadamente incapacitantes
- 3 = Acentuadamente incapacitantes
- 4 = Completamente incapacitantes

34. Discinesias dolorosas: Quão dolorosas são as discinesias?

- 0 = Não há discinesias dolorosas
- 1 = Discretas
- 2 = Moderadas
- 3 = Graves
- 4 = Acentuadas

35. Presença de distonia durante a manhã

- 0 = Não
- 1 = Sim

B. Flutuações motoras

36. Os períodos “off” são previsíveis?

- 0 = Não
- 1 = Sim

37. Os períodos “off” são imprevisíveis?

- 0 = Não
- 1 = Sim

38. Os períodos “off” aparecem subitamente, em segundos?

- 0 = Não
- 1 = Sim

39. Em que proporção do dia o paciente encontra-se em estado “off” em média?

0 = Nenhuma

1 = 1 a 25% do dia

2 = 26 a 50% do dia

3 = 51 a 75% do dia

4 = 76 a 100% do dia

C. Outras complicações

40. O paciente apresenta anorexia, náuseas ou vômitos?

0 = Não

1 = Sim

41. Há alguma alteração do sono, com insônia ou hipersonolência?

0 = Não

1 = Sim

ANEXO B - ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Qual a sua probabilidade ou chance de cochilar ou dormir nas seguintes situações, em oposição de apenas sentir-se cansado? Isso se refere ao seu modo usual de vida recentemente. Mesmo que isso não tenha acontecido recentemente, tente pensar em como essa situação tem afetado seu modo de vida. Use a escala e tente encontrar o número mais apropriado para cada situação.

0 - nunca cochila

1 - pequena chance de cochilar

2 - chance razoável ou moderada de cochilar

3 - chance alta ou razoavelmente provável que cochile

Situações:

() Sentado e lendo

() Assistindo TV

() Sentado sem fazer nada em lugar público (cinema ou reunião)

() Como passageiro em um carro por uma hora sem interrupção

() Deitado a tarde quando as circunstâncias permitem

() Sentado e conversando com alguém

() Sentado logo depois do almoço e sem uso de álcool

() No carro, parado por alguns minutos no tráfego

Total de pontos: _____

ANEXO C - ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

Instruções: As questões abaixo se relacionam aos seus hábitos usuais de sono durante o mês passado somente. Suas respostas devem ser feitas da forma mais precisa possível indicando a maioria dos dias e noites do mês passado. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o mês passado, quando você geralmente foi se deitar?

HORA DE DORMIR USUAL _____

2. Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) geralmente você levou para pegar no sono em cada noite?

NÚMERO DE MINUTOS _____

3. Durante o mês passado, quando você geralmente se levantou de manhã?

HORA DE DESPERTAR USUAL _____

4. Durante o mês passado, quantas horas de sono você teve a noite? (Este número pode ser diferente do número de horas que você passa na cama.)

HORAS DE SONO POR NOITE _____

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor resposta. Por favor, responda a todas as perguntas.

5. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir devido a...

a) Não conseguir pegar no sono nos primeiros trinta minutos?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

b) Acordar no meio da noite, de madrugada ou muito cedo pela manhã?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

c) Precisar ir ao banheiro no meio da noite'?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

d) Não conseguir respirar confortavelmente?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

e) Tossir ou roncar alto?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

f) Sentir muito frio?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

g) Sentir muito calor?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

i) Sentir dores?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

j) Outra(s) razão(ões); por favor, descreva:

Quantas vezes, durante o mês passado, você teve problemas para dormir devido a esta(s) razão(ões)?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

6. Durante o mês passado, como você classificaria a sua qualidade de sono de uma maneira geral?

0 - Muito boa

1 - Boa

2 - Ruim

3 - Muito ruim

7. Durante o mês passado, quantas vezes você precisou tomar remédios (prescritos ou não pelo médico) para ajudá-lo a dormir'?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

8. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problema para ficar acordado enquanto dirigia, se alimentava ou estava em alguma atividade social?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

9. Durante o mês passado, que grau de dificuldade você teve para se manter animado e realizar suas tarefas'?

0 - Nenhuma dificuldade

1 - Pouca dificuldade

2 - Dificuldade moderada

3 - Muita dificuldade

10. Você tem um(a) companheiro(a) ou mora com alguém?

Sem companheiro(a) / Mora sozinho

Companheiro(a) ou convivente dorme em outro quarto

Companheiro(a) ou convivente dorme no mesmo quarto, mas não na mesma cama

Companheiro(a) dorme na mesma cama

Se você tem um(a) companheiro(a) ou mora com alguém. pergunte a ele(a) quantas vezes, durante o mês passado, você teve...

a) Ronco alto

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

b) Longas pausas entre uma respiração e outra enquanto estava dormindo?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

c) Movimentos bruscos com as pernas enquanto dormia?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono?

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

e) Outros transtornos enquanto você dorme; por favor, descreva.

0 - Nenhuma durante o mês passado

1 - Menos que uma vez por semana

2 - Uma ou duas vezes por semana

3 - Três ou mais vezes por semana

Instruções para Pontuação da Escala PSQI

O Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh contém 19 questões auto-avaliativas e 5 questões avaliadas pelo companheiro(a) ou “convivente” (se um destes for disponível). Apenas as questões auto-avaliativas são incluídas na pontuação. Os 19 itens autoavaliativos são combinados para formar 7 componentes de pontuação, cada um tendo de 0 a 3 escores. Em todos os casos, um escore “0”, indica nenhuma dificuldade, enquanto um escore “3” indica grande dificuldade. Os sete componentes de pontuação são posteriormente adicionados para formar um escore “global”, tendo de 0 a 21 pontos, “0” indicando nenhuma dificuldade e “21” indicando grande dificuldade em todas as áreas.

A pontuação procede da seguinte forma:

Componente 1: Qualidade de sono subjetiva

Equivale ao escore obtido na questão #6 (0-3)

Escore do Componente 1: _____

Componente 2: Latência do sono

Escore da questão #2

<u>Resposta</u>	<u>Escore</u>
≤15 minutos	0
16-30 minutos	1
31-60 minutos	2
>60 minutos	3

Some os escores das questões #2 e #5a: _____

Soma de #2 e #5a

0	0
1-2	1
3-4	2

<u>Soma de #5b-5j</u>	<u>Escore do componente 5</u>
-----------------------	-------------------------------

0	0
---	---

1-9	1
-----	---

10-18	2
-------	---

19-27	3
-------	---

Escore do Componente 5: _____

Componente 6: Uso de medicação para dormir

Equivale ao escore obtido na questão #7 (0-3)

Escore do Componente 6: _____

Componente 7: Disfunções no período do dia

Some os escores das questões #8 e #9: _____

<u>Soma de #8 e #9</u>	<u>Escore do componente 7</u>
------------------------	-------------------------------

0	0
---	---

1-2	1
-----	---

3-4	2
-----	---

5-6	3
-----	---

Escore do Componente 7: _____

Escore Global do PSQI

Some os escores dos 7 componentes:

Escore Global do PSQI: _____

ANEXO D - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK-II

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

1. 0 Não me sinto triste.

- 1 Eu me sinto triste.
- 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
- 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.

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

3. 0 Não me sinto um fracasso.

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

4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.

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

5. 0 Não me sinto especialmente culpado.

- 1 Eu me sinto culpado às vezes.
- 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
- 3 Eu me sinto sempre culpado.

6. 0 Não acho que esteja sendo punido.

1 Acho que posso ser punido.

2 Creio que vou ser punido.

3 Acho que estou sendo punido.

7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.

1 Estou decepcionado comigo mesmo.

2 Estou enojado de mim.

3 Eu me odeio.

8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.

1 Sou crítico em relação a mim em razão das minhas fraquezas ou dos meus erros.

2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.

3 Eu me culpo por tudo de mau que acontece.

9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.

1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.

2 Gostaria de me matar.

3 Eu me mataria, se tivesse oportunidade.

10. 0 Não choro mais do que o habitual.

1 Choro mais agora do que costumava.

2 Agora, choro o tempo todo.

3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.

11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.

1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.

2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.

3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam me irritar

12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.

1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.

- 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 - 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
- 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
 - 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
 - 3 Não consigo mais tomar decisões.
14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
 - 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
 - 3 Considero-me feio.
15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
- 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
 - 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
 - 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
- 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
 - 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
 - 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado que de hábito.
- 1 Fico cansado com maior facilidade do que costumava.
 - 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
 - 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
- 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.

- 2 Meu apetite está muito pior agora.
- 3 Não tenho mais nenhum apetite.

19. 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.

- 1 Perdi mais de 2,5 kg.
- 2 Perdi mais de 5,0 kg.
- 3 Perdi mais de 7,5 kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()

20. 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.

- 1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
- 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
- 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

21. 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.

- 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.
- 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
- 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

ANEXO E - MINI EXAME DO ESTADO MENTAL – MEEM**Orientação no tempo**

1. Em que dia da semana estamos? (1 ponto)
2. Em que dia do mês estamos? (1 ponto)
3. Em que mês estamos? (1 ponto)
4. Em qual estação do ano estamos? (1 ponto)
5. Em que ano estamos? (1 ponto)

Orientação no espaço

6. Onde estamos aqui? Que hospital? (1 ponto)
7. Em que andar estamos? (1 ponto)
8. Em que cidade estamos? (1 ponto)
9. Em que estado? (1 ponto)
10. Em qual país? (1 ponto)

Registro de dados

Repita as palavras (1 ponto)

Repetir três vezes as palavras (2 pontos)

Atenção e Cálculo

Subtraia 7 de 100 (1 ponto)

Do resultado, subtraia 7 de novo e assim por diante quatro vezes (4 pontos)

Memória

Você se lembra das três palavras que falamos ainda há pouco? (3 pontos, sendo 1 para cada uma)

Linguagem

O que é isso? Mostrar um lápis (1 ponto)

O que é isso? Mostrar um relógio (1 ponto)

Repetição

Repita “nem sim, nem e, nem mas” (1 ponto)

Comandos complexos

Realize as três ordens: tome esta folha de papel, dobre-a e coloque-a no chão (3 pontos, um por comando realizado corretamente)

Leia e faça o que está escrito “Feche os olhos” (1 ponto)

Escreva uma frase nesta folha de papel (1 ponto)

Atividade Motora

Copie este desenho (1 ponto)

ANEXO F – ESCALA DE SONO EM DOENÇA DE PARKINSON – PDSS

Gradue os seguintes itens baseado na sua experiência durante a última semana.

1. A qualidade do seu sono noturno é, em geral:

Péssima												Excelente
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		

2. Você tem dificuldade em iniciar o sono cada noite?

Sempre												Nunca
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		

3. Você tem dificuldade em se manter dormindo?

Sempre												Nunca
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		

4. Você tem cansaço nas pernas ou braços à noite, prejudicando o seu sono?

Sempre												Nunca
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		

5. Você se move na cama durante a noite?

Sempre												Nunca
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		

6. Você tem sonos perturbadores durante a noite?

Sempre

Nunca

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. Você tem alucinações visuais durante a noite?

Sempre

Nunca

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8. Você acorda à noite para urinar?

Sempre

Nunca

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9. Você tem incontinência urinária devido a impossibilidade de se mover?

Sempre

Nunca

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10. Você apresenta dormência ou formigamento nos braços e pernas que o acordam durante a noite?

Sempre

Nunca

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

11. Você tem câimbras dolorosas nos braços ou pernas durante o seu sono noturno?

Sempre

Nunca

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

12.Você acorda de manhã com dores nos braços ou pernas?

Sempre

Nunca

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

13.Você apresenta tremor ao acordar?

Sempre

Nunca

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

14.Você se sente cansado ou sonolento ao acordar-se pela manhã?

Sempre

Nunca

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

15.Você adormece inesperadamente durante o dia?

Frequentemente

Nunca

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ANEXO G - Escala de distúrbio de comportamento do sono REM

1. Algumas vezes o Sr. (a) tem sonhos bastante vívidos?

Sim / Não

2. Seus sonhos frequentemente tem conteúdo agressivo ou de ação?

Sim / Não

3. O conteúdo dos sonhos correspondem com o comportamento noturno?

Sim/ Não

4. O Sr.(a) tem consciência do movimento de braços e pernas durante o sono?

Sim / Não

5. Já ocorreu de o Sr. (a) machucar-se ou machucar o seu (sua) companheiro (a) durante o sono?

Sim / Não

6. O Sr. (a) tem ou já teve os seguintes fenômenos durante os sonhos:

6.1. Falar, gritar, suar, rir alto Sim / Não

6.2. Movimento súbito de pernas, "lutas" Sim / Não

6.3. Gestos, movimentos complexos, como espantar mosquitos, quedas da cama Sim / Não

6.4. Coisas caindo no chão ao redor da cama (lâmpadas, livros, óculos) Sim / Não

7. Acontece de os movimentos durante o sono acordarem o Sr. (a)?

Sim / Não

8. Após acordar o Sr.(a) lembra-se bem do conteúdo dos sonhos?

Sim / Não

9. O Sr.(a) tem frequentemente distúrbios do sono?

Sim / Não

10. O Sr. (a) tem ou teve alguma doença do sistema nervoso?

Sim / Não

ANEXO H - Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade (HAD).

Marque com um “X” a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A1. Eu me sinto tenso ou contraído:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

D 2. Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- 0 () Sim, do mesmo jeito que antes
- 1 () Não tanto quanto antes
- 2 () Só um pouco
- 3 () Já não sinto mais prazer em nada

A 3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- 3 () Sim, e de um jeito muito forte
- 2 () Sim, mas não tão forte
- 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
- 0 () Não sinto nada disso

D 4. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Atualmente um pouco menos
- 2 () Atualmente bem menos
- 3 () Não consigo mais

A 5. Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Raramente

D 6. Eu me sinto alegre:

- 3 () Nunca
- 2 () Poucas vezes
- 1 () Muitas vezes
- 0 () A maior parte do tempo

A 7. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- 0 () Sim, quase sempre
- 1 () Muitas vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Nunca

D 8. Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

- 3 () Quase sempre
- 2 () Muitas vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

A 9. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 0 () Nunca
- 1 () De vez em quando
- 2 () Muitas vezes
- 3 () Quase sempre

D 10. Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- 3 () Completamente
- 2 () Não estou mais me cuidando como deveria
- 1 () Talvez não tanto quanto antes
- 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes

A 11. Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- 3 () Sim, demais
- 2 () Bastante
- 1 () Um pouco
- 0 () Não me sinto assim

D 12. Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Um pouco menos do que antes
- 2 () Bem menos do que antes
- 3 () Quase nunca

A 13. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- 3 () A quase todo momento
- 2 () Várias vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Não sinto isso

D 14. Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:

- 0 () Quase sempre
- 1 () Várias vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Quase nunca

HAD-ansiedade: sem ansiedade de 0 a 8, com ansiedade ≥ 9 .

HAD-depressão: sem depressão de 0 a 8, com depressão ≥ 9 .

ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO (FASE I)**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA**

Nome do sujeito da pesquisa: _____

Identidade: _____

Sexo: () M () F

Data de nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

CEP: _____ - _____ Cidade: _____ Estado: _____

Telefone: _____

Celular: _____

DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do projeto de pesquisa: “Alterações do sono na Doença de Parkinson: fatores associados e preditivos”.

2. Pesquisador: Daniel Gurgel Fernandes Távora – Médico e Mestrando em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UFC.

EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA AO PACIENTE**1. BENEFÍCIOS DA PESQUISA**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que vai estudar diferentes aspectos relacionados à Doença de Parkinson.

Esse estudo favorece a identificação de fatores associados e preditivos de distúrbios do sono, qualidade do sono ou sonolência diurna excessiva, que influenciam sobre a capacidade funcional dos pacientes portadores de Doença de Parkinson. A identificação e intervenção sobre possíveis fatores determinantes podem ajudar na recuperação do paciente.

2. PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS

Após sua aceitação a participar do estudo, você irá responder a escalas de comportamento relacionadas ao sono em Doença de Parkinson, escala de gravidade

da Doença de Parkinson, escala de avaliação de distúrbio do sono REM, avaliação de sonolência diurna e escalas de avaliação cognitiva, de depressão e ansiedade.

3. DESCONFORTO E RISCOS ESPERADOS

Essa pesquisa é de baixo risco. Na qual você irá responder a algumas escalas de comportamento.

GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Você terá acesso a qualquer tempo às informações sobre a pesquisa, os procedimentos utilizados, os benefícios que poderão ser obtidos.
2. Você terá liberdade para retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo.
3. O estudo será totalmente confidencial, sua privacidade será preservada e suas informações serão mantidas em sigilo absoluto.

INFORMAÇÕES DE NOMES E TELEFONES ÚTEIS DA PESQUISA

Dra. Veralice Sales de Bruin, Departamento de Medicina Clínica: 3366-8052

Dr. Daniel Gurgel Fernandes Távora: 3263-5996

Comitê de Ética em Pesquisa: 3366 – 8589

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar da presente pesquisa.

Fortaleza, ____ de _____ de 20__.

Assinatura ou digital do sujeito da pesquisa

Assinatura do pesquisador

Assinatura da testemunha

ANEXO J - TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO (FASE II)**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA**

Nome do sujeito da

pesquisa: _____

Identidade: _____

Sexo: () M () F

Data de nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

CEP: _____ - _____ Cidade: _____ Estado:

Telefone: _____

Celular: _____

DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do projeto de pesquisa: “Alteração cognitiva e avaliação de estruturas cerebrais através de ressonância magnética e morfometria baseada em voxel na Doença de Parkinson”.

2. Pesquisador: Daniel Gurgel Fernandes Távora – Médico e Mestrando em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UFC.

EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA AO PACIENTE

1. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que vai estudar diferentes aspectos relacionados à Doença de Parkinson.

Esse estudo representa um avanço para o conhecimento sobre o declínio cognitivo e alterações morfológicas cerebrais na Doença de Parkinson, identificando fatores associados, que podem ajudar a monitorar a evolução da doença.

2. PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS

Após sua aceitação a participar do estudo, você irá responder a escalas de gravidade da Doença de Parkinson, escalas de avaliação cognitiva e escalas de depressão e ansiedade.

Você será submetida a exame de Ressonância Magnética do encéfalo, acompanhado por médico Radiologista, sem uso de meio de contraste endovenoso. Posteriormente, será realizado processamento das imagens obtidas em softwares dedicados.

3. DESCONFORTO E RISCOS ESPERADOS

Essa pesquisa é de baixo risco. Para realização da Ressonância Magnética, que se trata de um exame de Imagem não invasivo, será necessário que você ou um acompanhante preencha um questionário prévio, excluindo todas as possíveis contra-indicações ao exame, tais como uso de marcapasso cardíaco ou presença de Clipes de aneurisma cerebrais.

ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Você terá acesso a qualquer tempo às informações sobre a pesquisa, os procedimentos utilizados, os benefícios que poderão ser obtidos.
2. Você terá liberdade para retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo.
3. O estudo será totalmente confidencial, sua privacidade será preservada e suas informações serão mantidas em sigilo absoluto.
4. Os exames serão realizados sem ônus para o paciente.

INFORMAÇÕES DE NOMES E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA

Dra. Veralice Sales de Bruin, Departamento de Medicina Clínica: 3366-8052

Dr. Daniel Gurgel Fernandes Távora: 3263-5996

Comitê de Ética em Pesquisa: 3366 - 8589

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar da presente pesquisa.

Fortaleza, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do pesquisador

Assinatura da testemunha