



UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA

CARLA MICHELE VIEIRA DIAS SEVERO

**IDADE, PREJUÍZOS MOTORES E DE SONO PREDIZEM O
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES
PRODRÔMICOS**

PETROLINA - PE

2023

CARLA MICHELE VIEIRA DIAS SEVERO

**IDADE, PREJUÍZOS MOTORES E DE SONO PREDIZEM O
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES
PRODRÔMICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Psicologia, da Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra Ivani Brys.

PETROLINA – PE

2023

S498i Severo, Carla Michele Vieira Dias
Idade, prejuízos motores e de sono predizem o diagnóstico da doença de Parkinson em pacientes prodrômicos / Carla Michele Vieira Dias Severo. – Petrolina-PE, 2023.
xiii, 57 f.: il. 29 cm..

Dissertação (Mestrado em Psicologia) - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Centro, Petrolina-PE, 2023.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ivani Brys.

Inclui referências.

1. Doença de Parkinson. 2. Doença de Parkinson - Diagnóstico. I. Título. II. Brys, Ivani. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 616.833



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL – MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO – UNIVASF
Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Univasf

Avenida José de Sá Maniçoba, s/n, Pavilhão de Laboratórios – 1º Andar, Sala 2286
Campus Universitário – Centro – Petrolina/PE CEP 56.304-205. Telefone: (87) 2101 6869
Site: www.cpgpsi.univasf.edu.br – E-mail: cpgpsi@univasf.edu.br

DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO Nº 0088/PPGPSI

1 Ata da sessão pública de exame de defesa de
2 dissertação como requisito para obtenção do
3 título de Mestre em Psicologia.
4 Ao vigésimo oitavo dia do mês de julho do ano de dois mil e vinte e três
5 reuniu-se, de forma híbrida, presencialmente na Sala de Núcleo Temático
6 03, Campus Petrolina - Centro da Univasf e por vídeo chamada na
7 plataforma de videoconferência Google Meet, através do
8 link: <https://meet.google.com/kdi-azap-dkh>, a banca examinadora
9 designada pelo Colegiado de Pós-Graduação em Psicologia
10 (PPGPSI/Univasf) composta pelos seguintes membros titulares: Professor
11 Doutor Ivani Brys (PPGPSI/Univasf) como orientador(a) e Presidente;
12 Professora Doutora Carla Fernanda Ferreira Rodrigues Kursancew
13 (PPGPSI/Univasf) e, através de participação a distância de forma síncrona
14 remota, a Professora Doutora Renata Maria Toscano Barreto Lyra
15 Nogueira (Laboratório de Neurociência Cognitiva da Universidade Federal
16 de Pernambuco – LneC/UFPE) com a finalidade de julgar o trabalho do(a)
17 discente **Carla Michele Vieira Dias Severo**, intitulado **“Idade, prejuízos**
18 **motores e de sono predizem o diagnóstico da doença de Parkinson**
19 **em pacientes prodrômicos”**, para obtenção do título de Mestre(a) em
20 Psicologia. O desenvolvimento das atividades seguiu o roteiro de sessão de
21 defesa pública, estabelecido pelo(a) Presidente da banca, que realizou a
22 abertura e posterior condução e encerramento da sessão solene. Após
23 analisarem o trabalho e arguírem o(a) discente, os membros da banca
24 examinadora deliberaram pelo conceito **APROVADO**, habilitando-o(a) ao
25 título de Mestre(a) em Psicologia, conforme o Regimento Interno do
26 Programa. Ainda condizente o referido regimento o(a) mestrando(a) foi
27 informado(a) que deve apresentar o trabalho em sua redação definitiva sob



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL – MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO – UNIVASF
Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Univasf

Avenida José de Sá Maniçoba, s/n, Pavilhão de Laboratórios – 1º Andar, Sala 2286
Campus Universitário – Centro – Petrolina/PE CEP 56.304-205. Telefone: (87) 2101 6869
Site: www.cpgpsi.univasf.edu.br – E-mail: cpgpsi@univasf.edu.br

DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO Nº 0088/PPGSI

28 pena de não expedição do diploma devendo este(a) assinar o Termo de
29 Compromisso anexo, que passa a fazer parte integrante deste documento.
30 Nada mais havendo a tratar, foi lavrada a presente ATA, que vai assinada
31 pelos membros da banca.

32 Petrolina/PE, 28 de julho de 2023.

Membros da Banca examinadora	Assinaturas
Prof. ^a Dr. ^a Ivani Brys	
Prof. ^a Dr. ^a Renata Maria Toscano Barreto Lyra Nogueira	
Prof. ^a Dr. ^a Carla Fernanda Ferreira Rodrigues Kursancew	

“Dedico este trabalho e todos os anos dedicados à pesquisa e estudos à minha família. Sem eles nada disso teria sentido para mim. É o meu alicerce e colo em todos os momentos. Para além deles, dedico a todos os pacientes da doença de Parkinson e seus familiares.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois Ele é capaz de tudo e guia todos meus passos e decisões. A minha fé me move e me faz realizar sonhos que jamais achei que seria possível.

Agradeço aos meus pais, Telma e Carlos Luiz (em memória) por sempre acreditarem na caçulinha, por todo o esforço e dedicação em toda a minha vida, pelas oportunidades e conselhos que sempre me deram.

Agradeço ao meu esposo Ruan, por todo amor, paciência e compreensão em todos os nossos dias, e principalmente por me apoiar em tudo e entender a minha dedicação neste trabalho pós-casamento.

Aos meus irmãos, Paulo Victor e Luiz Felipe, por serem parceiros e presentes nas minhas realizações. As minhas cunhadas, Luana e Tamires, por orarem e torcerem por mim. As minhas sobrinhas, Ana Beatriz, Maria Victória e Ana Valentina por quem nutro um amor desmesurado.

Agradeço também aos meus colegas Denisson e Ítalo pela grande contribuição no entendimento do banco de dados e nos dados desse trabalho.

Com muito afeto e de forma muito especial agradeço à professora Ivani, pela constante disponibilidade, amizade, compreensão, empatia, cuidado, pelos conhecimentos transmitidos e por acreditar em mim quando eu nunca acreditei.

Por fim, agradeço ao grande estudo do PPMI financiado pela Fundação Michael J. Fox que desenvolve pesquisas acerca da doença de Parkinson e disponibiliza dados para pesquisadores da área, sem dúvida, esta é uma grande oportunidade para compreensão das diferentes interfaces da doença, financiada por 4D Pharma, Abbvie, AcureX, Allergan, Amathus Therapeutics, Aligning Science Across Parkinson's, AskBio, Avid Radiopharmaceuticals, BIAL, Biogen, Biohaven, BioLegend, BlueRock Therapeutics, Bristol-Myers Squibb, Calico Labs, Celgene, Cerevel Therapeutics, Coave Therapeutics, DaCapo Brainscience, Denali, Edmond J. Safra Foundation, Eli Lilly, Gain Therapeutics, GE HealthCare, Genentech, GSK, Golub Capital, Handl Therapeutics, Insitro, Janssen Neuroscience, Lundbeck, Merck, Meso Scale Discovery, Mission Therapeutics, Neurocrine Biosciences, Pfizer, Piramal, Prevail Therapeutics, Roche, Sanofi, Servier, Sun Pharma Advanced Research Company, Takeda, Teva, UCB, Vanqua Bio, Verily, Voyager Therapeutics, the Weston Family Foundation and Yumanity Therapeutics.

Os meus sinceros agradecimentos.

A persistência me fez ver um passo depois, saber que as dificuldades são passageiras e confiar que vai dar certo.

Laiz Carvalho

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é uma disfunção neurodegenerativa, crônica e progressiva, caracterizada pela morte de neurônios dopaminérgicos da substância nigra. Os sintomas cardinais da doença são: tremores, baixa força muscular, alterações na marcha, rigidez muscular e bradicinesia. Trata-se da segunda doença degenerativa do sistema nervoso mais comum, acometendo em sua maioria pessoas acima de 60 anos, sendo considerada uma doença universal, que pode atingir diferentes etnias e classes socioeconômicas. O diagnóstico da DP é realizado por meio de um especialista identificando os sintomas clínicos, e estes são aparentes quando há uma perda de aproximadamente 60% dos neurônios dopaminérgicos. É importante destacar que a DP não surge repentinamente, estudos apontam existir uma fase prodrômica, na qual são percebidos sintomas de forma sutil, porém insuficientes para o diagnóstico. A duração dessa fase pode ser longa, podendo durar mais de dez anos. Os sintomas mais comuns observados nesta fase são: alterações no olfato e no sono REM, ansiedade, constipação, fadiga, lentidão dos movimentos, depressão e déficits cognitivos. São limitados os estudos publicados acerca da fase prodrômica da DP, sendo assim faz-se importante a compreensão da forma como a mesma se manifesta nos indivíduos, a fim de obter dados mais consistentes sobre os marcadores clínicos, caracterização dos pacientes, bem como a identificação precoce da DP. Neste estudo utilizamos o banco de dados *The Parkinson's progression markers initiative* (PPMI) da Fundação Michael J. Fox com o objetivo de identificar características motoras, cognitivas e comportamentais da fase prodrômica da DP que predizem o diagnóstico da doença. Desse modo, constatamos que a fase prodrômica inicia antes dos sintomas mais comuns da DP, apresentando uma duração maior que dois anos, contados do período em que os indivíduos prodrômicos entraram no estudo PPMI. Sendo observado que participantes prodrômicos apresentam prejuízos motores e cognitivos, no olfato e no sono, na realização de atividades diárias, comportamentos compulsivos e níveis mais elevados de ansiedade quando comparados a sujeitos saudáveis. Além disso, análise de regressão logística binária demonstrou que idade mais avançada, prejuízos motores e alterações no sono são preditores do diagnóstico da DP. Estes resultados podem contribuir para a identificação de pacientes que estão na fase prodrômica e com maior risco de vir a desenvolver a DP.

Palavras-chave: doença de Parkinson; fase prodrômica; prejuízos motores; alterações no sono; idade avançada; alterações no olfato.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a chronic and progressive neurodegenerative disorder characterized by the death of dopaminergic neurons in the substantia nigra. The cardinal symptoms of the disease are: tremors, low muscle strength, changes in gait, muscle rigidity and bradykinesia. It is the second most common degenerative disease of the nervous system, affecting mostly people over 60 years old, being considered a universal disease, which can affect different ethnic groups and socioeconomic classes. The diagnosis of PD is performed by a specialist identifying the clinical symptoms, and these are apparent when there is a loss of approximately 60% of dopaminergic neurons. It is important to highlight that PD does not appear suddenly, studies indicate that there is a prodromal phase, in which symptoms are perceived subtly, but insufficiently for the diagnosis. The duration of this phase can be long, lasting more than ten years. The most common symptoms observed in this phase are: changes in smell and REM sleep, anxiety, constipation, fatigue, slowness of movement, depression and cognitive deficits. Published studies about the prodromal phase of PD are limited, so it is important to understand how it manifests itself in individuals, in order to obtain more consistent data on clinical markers, characterization of patients, as well as the identification PD early. In this study, we used *The Parkinson's progression markers initiative* (PPMI) database from the Michael J. Fox Foundation in order to identify motor, cognitive and behavioral characteristics of the prodromal phase of PD that predict the diagnosis of the disease. Thus, we found that the prodromal phase begins before the most common symptoms of PD, with a duration greater than two years, counting from the period in which the prodromal individuals entered the PPMI study. It is observed that prodromal participants have motor and cognitive impairments, in smell and sleep, in carrying out daily activities, compulsive behaviors and higher levels of anxiety when compared to healthy subjects. In addition, binary logistic regression analysis showed that older age, motor impairments and sleep disturbances are predictors of the diagnosis of PD. These results may contribute to the identification of patients who are in the prodromal phase and at greater risk of developing PD.

Keywords: Parkinson's disease; prodromal phase; motor damage; sleep changes; advanced age; changes in smell.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala UPSIT	35
Figura 2 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala UPDRS total	37
Figura 3 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala UPDRS 2	37
Figura 4 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala UPDRS 3	38
Figura 5 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala ADL.	39
Figura 6 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala MOCA	40
Figura 7 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala UPDRS 1	41
Figura 8 - Histograma de distribuição do intervalo de tempo entre a primeira avaliação dos participantes do grupo prodrômico e o diagnóstico da DP do grupo fenoc conversão	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos dados	33
Tabela 2 - Porcentagem referente a variável sexo nos grupos, média e desvio padrão da variável idade dos grupos	34
Tabela 3 - Média e desvio padrão das avaliações que identificam o grupo prodrômico	34
Tabela 4 - Moda e Mediana das avaliações motoras dos grupos	36
Tabela 5 - Média, desvio padrão, Moda e Mediana das avaliações cognitivas dos grupos	40
Tabela 6 - Porcentagem referente a variável QUIP nos grupos	42
Tabela 7 - Média, desvio padrão, Moda e Mediana das avaliações comportamentais dos grupos	42
Tabela 8 - Coeficientes do modelo prevendo se um paciente passa ou não por fenoc conversão com I.C. 95%, organizadas por ordem de ranqueamento com base no valor de Exp (B)	45
Tabela 9 - Número de participantes observados e esperados em relação a fenoc conversão e porcentagem de acerto do modelo para cada cruzamento	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADL	Escala ADL de Schwab e England
ANOVA	Análise de Variância de uma via
AVC	Acidente vascular cerebral
COMT	O-metiltransferase
DP	Doença de Parkinson
DAT	Transportador de dopamina
DAT-SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único do transportador de dopamina;
EEG	Eletroencefalograma
ECP	Estimulação cerebral profunda
ESS	Escala de sonolência Epworth
GDS-15	Escala de depressão geriátrica
IA	Inteligência Artificial
IBM SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
ICD	Transtornos de controle de impulsos
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MAOB	Monoaminoxidase-B
MDS-UPDRS	Escala Unificada de Classificação da doença de Parkinson
MOCA	Avaliação Cognitiva de Montreal
NEUROVALE	Grupo de pesquisa em Neurociência e Psicologia Experimental do Vale do São Francisco
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
REM	<i>Rapid Eye Movement</i> , Movimento rápido dos olhos
RBDSQ	Questionário de Distúrbio do sono REM
STAI-Y	Inventário de Ansiedade Traço-Estado
STAI_s	Ansiedade-estado
STAI_t	Ansiedade-traço
SVF	Teste Fluência Verbal Semântica
PPMI	<i>The Parkinson's progression markers initiative</i>
QUIP	Questionário de Transtornos impulsivo-compulsivos da doença de Parkinson
UPSIT	Teste de identificação de cheiros da Universidade da Pensilvânia.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	13
2 INTRODUÇÃO	14
2.1 DOENÇA DE PARKINSON (DP)	14
2.2 DIAGNÓSTICO DA DP	15
2.3 SINTOMAS MOTORES E NÃO MOTORES DA DP	17
2.4 TRATAMENTO	18
2.4.1 Farmacológico	18
2.4.2 Cirúrgico	19
2.5 FASE PRODRÔMICA DA DP	20
2.6 THE PARKINSON'S PROGRESSION MARKERS INITIATIVE (PPMI)	21
3. OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4. MÉTODOS	24
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA CADA UM DOS GRUPOS ADOTADOS PELO ESTUDO DO PPMI	24
4.1.1 Grupo fase prodrômica	24
4.1.2 Grupo fenoc conversão DP	24
4.1.3 Grupo DP	24
4.1.4 Grupo controle	25
4.2 PROCEDIMENTOS	25
4.3 INSTRUMENTOS	26
4.3.1 Questionário Sócio demográfico	26
4.3.2 Instrumentos utilizados para identificação dos pacientes da fase prodrômica da DP	26
4.3.2.1 Teste de identificação de cheiros da Universidade da Pensilvânia (UPSIT)	26
4.3.2.2 Questionário de Distúrbio do sono REM (RBDSQ)	26
4.3.3 Instrumentos utilizados para avaliação motora	27
4.3.3.1 Escala Unificada de Classificação da doença de Parkinson (MDS-UPDRS)	27
4.3.3.2 Escala ADL de Schwab e England (ADL)	27
4.3.4 Instrumentos utilizados para avaliação cognitiva	28
4.3.4.1 Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA)	28
4.3.4.2 Teste de Fluência Verbal Semântica (SVF)	28
4.3.5 Instrumentos utilizados para avaliação comportamental	28
4.3.5.1 Escala Unificada de Classificação da doença de Parkinson (MDS-UPDRS)	28
4.3.5.2 Escala de sonolência Epworth (ESS)	29
4.3.5.3 Questionário de Transtornos impulsivo-compulsivos da doença de Parkinson (QUIP)	29
4.3.5.4 Escala de depressão Geriátrica (GDS-15)	29
4.3.5.5 Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI-Y)	30
5 ASPECTOS ÉTICOS	31
6 ANÁLISE DE DADOS	32

7 RESULTADOS	33
8 DISCUSSÃO	47
9 CONCLUSÃO	53
10 REFERÊNCIAS	54

1 APRESENTAÇÃO

Esta Dissertação é uma das produções efetivadas por meio de anos de estudos realizados pelo Grupo de pesquisa em Neurociência e Psicologia Experimental do Vale do São Francisco - Neurovale, do qual sou a primeira integrante. Este grupo iniciou em 2016, pioneiro na área e tem como principal objetivo desenvolver pesquisas e divulgação científica em Neurociências na Região do Vale do São Francisco.

A doença de Parkinson (DP) trata-se de um distúrbio neurodegenerativo, crônico e progressivo que afeta diretamente o sistema nervoso central e não tem cura. Desse modo, ao longo do tempo pesquisadores vêm desenvolvendo estudos a fim de compreender os mecanismos subjacentes à doença, o percurso, os marcadores clínicos, fisiológicos e prodrômicos que assinalam a doença, assim como desenvolver novas formas de tratamento que sejam efetivas em longo prazo.

Embora os sintomas da DP já sejam bem conhecidos, é importante entender e reconhecer a fase prodrômica da doença. Esta refere-se ao estágio inicial, que pode perdurar por anos, quando ainda não há os sintomas clássicos da DP. Os sinais e o tempo de duração dessa fase apresentam variações nos pacientes fazendo com que a mesma passe, na maioria das vezes, despercebida.

A identificação de marcadores da fase prodrômica da DP pode proporcionar um diagnóstico precoce, uma vez que os profissionais podem identificar os sinais antes que os sintomas motores clássicos estejam evidentes. Além disso, estratégias preventivas podem ser desenvolvidas.

Por fim, é importante enfatizar que o grupo Neurovale vem desenvolvendo pesquisas com essa temática associadas a outras áreas de conhecimento, como a Inteligência Artificial (IA). Sendo assim, no presente estudo, utilizamos um banco de dados com informações de avaliações de pacientes da DP com o intuito de identificar preditores da DP e compreender a fase prodrômica da doença.

2 INTRODUÇÃO

2.1 DOENÇA DE PARKINSON (DP)

Foi caracterizada pelo médico inglês James Parkinson em 1817, sendo conhecida como “paralisia agitante” (BERRIOS, 2016). A princípio era designada como uma doença de progressão lenta marcada principalmente pela presença de movimentos involuntários, fortes tremores, diminuição da força muscular, inclinação do corpo para frente, mudanças na marcha e propensão a quedas. Sendo assim, a DP é uma disfunção degenerativa, crônica e progressiva do sistema nervoso central, caracterizada pela morte dos neurônios dopaminérgicos na via nigro-estriatal, que leva a alterações motoras típicas (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020).

Os núcleos da base são os sítios patológicos envolvidos na DP e incluem o estriado, o globo pálido interno e externo, o núcleo subtalâmico, a parte compacta da substância nigra e o núcleo ventral do tálamo. Percebe-se assim que quanto mais clara a substância nigra, maior é a perda de dopamina, uma vez que a substância nigra apresenta neuromelanina, que trata-se de um subproduto da dopamina e caracteriza a cor escura dessa área (BARBER *et al.*, 2017). O processo neurodegenerativo dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra que se projetam para o estriado reduz a atividade das áreas motoras do córtex cerebral, e desencadeia a diminuição da capacidade de realizar movimentos voluntários (ROWLAND, 2002; TEIVE, 2005; PIERUCCINE-FARA *et al.*, 2006).

Na DP, há o desenvolvimento de aglomerados protéicos citoplasmáticos, que são conhecidos como corpos de Lewy. Ocorre ainda a perda das células do núcleo pedúnculo-pontino, combinada com a inibição aumentada do próprio núcleo que desinibe as vias retículo-espinhal e vestibulo-espinhal, produzindo uma contração excessiva dos músculos posturais, que estão relacionados a déficits colinérgicos (SOUZA *et al.*, 2011)

Destaca-se que, além do sistema dopaminérgico, há alteração nos sistemas colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos, geralmente associada a sintomas cognitivos e de humor (GROSCH *et al.*, 2016). Desse modo, a DP é classificada como uma doença multifatorial. Além de estar associada a diferentes sistemas neurais, apresenta etiologia idiopática na maioria dos casos, sofrendo influência conhecida de fatores genéticos, ambientais e do próprio envelhecimento (KALIA; LANG, 2015).

Ademais a DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum depois do Alzheimer, e atinge de 1% a 2% da população acima de 60 anos e 3,5% da população

com mais de 80 anos de idade (MICHELETTI, 2015). De acordo com a *Parkinson's Foundation*, uma organização sem fins lucrativos e que financia pesquisas acerca da DP nos Estados Unidos, mais de 10 milhões de pessoas convivem com o diagnóstico da DP no mundo, e a incidência da doença pode aumentar com a idade, sendo que 4% dos pacientes recebem o diagnóstico antes dos 50 anos. É importante destacar também que os homens têm propensão 1,5 vezes maior de virem a ter a DP em comparação às mulheres (PARKINSON'S FOUNDATION, 2019), e que esta é uma doença universal, podendo atingir diferentes etnias e classes socioeconômicas (FREITAS, 2015).

2.2 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON

O conhecimento acerca das principais manifestações da DP e de suas variações é o requisito mais importante para um diagnóstico apurado da doença, uma vez que este é feito através de avaliação clínica e sofre variações entre um paciente e outro. Segundo Meneses e Teive (2003), deve haver perda de pelo menos 60% dos neurônios dopaminérgicos na via nigro-estriatal para que os sintomas cardinais da doença se tornem aparentes. Não há exames laboratoriais ou de imagem que possam diagnosticar a DP. O profissional especializado necessita identificar os sintomas clínicos, tais como: músculos enrijecidos, tremores de repouso, bradicinesia, alterações na postura e responder positivamente ao tratamento farmacológico de reposição de dopamina (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020).

De acordo com a portaria conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017 do Ministério da Saúde (2017), os critérios diagnósticos do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido são os recomendados para definir se uma pessoa apresenta a DP. Os mesmos são organizados em critérios necessários, de suporte negativo e de suporte positivo. Para que seja diagnosticado, o paciente deve apresentar lentidão dos movimentos (bradicinesia), mais um critério necessário e no mínimo três critérios de suporte positivo. Dentre os principais critérios necessários destacam-se: bradicinesia, enrijecimento dos músculos, e/ou tremores de repouso; e os critérios de suporte positivo, entre eles: início unilateral; tremor de repouso; progressão da doença; assimetria dos sintomas; e resposta positiva ao uso do principal fármaco para o tratamento (levodopa).

Apesar de não haver um exame específico para o diagnóstico, atualmente exames de neuroimagem, como tomografia por emissão de pósitrons (PET), têm sido

empregados a fim de identificar a doença precocemente (CABREIRA; MASSANO, 2019). Estudos recentes têm investigado a existência de biomarcadores da doença, que possam ser facilmente identificados com exames não invasivos e que poderiam auxiliar no diagnóstico precoce da doença (LOTANKAR *et al.*, 2017; SCHAPIRA *et al.*, 2017)

Recentemente foi publicado um estudo de grande repercussão na área utilizando dados do mesmo banco utilizado no presente estudo, o *The Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI), a fim de avaliar se a proteína alfa-sinucleína pode ser usada para detectar os primeiros sinais da DP. Foram incluídos 1100 indivíduos com DP com e sem mutação genética, pessoas saudáveis e indivíduos com risco para DP (prodrômico ou com variações genéticas não manifestas). Os resultados demonstraram que a alfa-sinucleína pode ser precisa na identificação precoce da DP, uma vez que pacientes prodrômicos apresentaram anormalidades na proteína confirmados na tomografia computadorizada por emissão de fóton único do transportador de dopamina (DAT-SPECT) antes mesmo dos sintomas clínicos ou do aparecimento de marcadores já conhecidos. Tais achados corroboram que a fase prodrômica inicia antes mesmo que seja possível visualizar déficits dopaminérgicos (SIDEROWF *et al.*, 2023).

A importância da alfa-sinucleína no esclarecimento dos sinais precoces da doença já tem sido previamente investigada. Estudos anteriores observaram diferenças significativas entre pacientes da DP comparado com pessoas saudáveis, quando analisaram o líquido cefalorraquidiano (LCR) desses sujeitos, indicando que a mesma apresenta um bom desempenho para o diagnóstico da doença mesmo quando analisada por três laboratórios diferentes (RUSSO *et al.*, 2021). Além disso, a literatura também demonstra existir associação de mutações dessa proteína com distúrbios do sono REM em pessoas que são consideradas em risco para a DP (IRANZO *et al.*, 2021).

Exames de eletroencefalograma (EEG) também têm sido empregados em estudos recentes na busca por marcadores neurofisiológicos da doença. Nosso grupo publicou, em 2023, um estudo demonstrando que é possível identificar pacientes da DP, com cerca de 90% de acurácia, empregando técnicas de aprendizado de máquina e sinais de EEG (COELHO *et al.*, 2023). Embora os resultados sejam promissores, nem todos os centros de atendimento de pacientes dispõem de equipamentos e equipe disponíveis para a realização do EEG e das análises necessárias. Nesse

sentido, marcadores clínicos, comportamentais e cognitivos mostram-se promissores na medida em que podem ser facilmente avaliados de maneira não invasiva e com menores custos.

2.3 SINTOMAS MOTORES E NÃO MOTORES DA DP

Os sintomas mais comuns e mais facilmente observáveis da DP são:

- Rigidez muscular: os músculos tornam-se rígidos, sendo um dos sintomas mais prevalentes e que aumenta quando há movimento. Além disso, está relacionada à pouca expressão facial do indivíduo;
- Bradicinesia ou acinesia: movimentos lentos, ocasionados pelo retardo do cérebro em enviar informações para o corpo e quando recebida o corpo responde de forma lenta. Este sintoma é o que diferencia a DP de outras patologias motoras;
- Tremor de repouso: apresenta menor intensidade quando o indivíduo está relaxado e não surge durante o sono; esse sintoma apresenta progressão vagarosa, é assimétrico e mais visível nos membros distais, na mandíbula e na língua;
- Alterações posturais: direcionada para a frente, podendo comprometer as vias respiratórias, sendo associada a fases mais severas da doença;
- Marcha “festinada”: marcha rápida devido a curvatura para a frente (CABREIRA; MASSANO, 2019; BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020).

Além dos sintomas motores, também podem surgir sintomas não motores. Apesar de serem menos explorados pela literatura, há estudos que apontam que a DP está associada a sintomas neuropsiquiátricos: depressão, apatia, psicose, ansiedade, alterações cognitivas (mudanças na memória de trabalho, atenção, funções executivas, linguagem, memória episódica e funções visuo-espaciais) e transtornos do sono (sonolência diurna e perturbação do sono REM). Tais sintomas podem ser explicados devido ao comprometimento dos outros sistemas monoaminérgicos, e têm como consequência um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes (DUNCAN *et al.*, 2014).

Além disso, pacientes da DP podem apresentar fadiga; alterações gastrointestinais, tais como disfagia e obstipação; disfunções autonômicas e sexuais; sialorréia (excesso de saliva); sudorese em excesso; hipotensão ortostática; hiposmia;

dores; alterações de percepções; alucinações visuais; demência. Importante mencionar que a literatura tem mostrado que o surgimento dos sintomas não motores tem motivado os pacientes e cuidadores a procurarem ajuda profissional devido ao grande impacto na qualidade de vida dos mesmos, e não necessariamente a presença dos sintomas motores (CABREIRA; MASSANO, 2019).

2.4 TRATAMENTO

2.4.1 Farmacológico

Não existe cura para a DP e a principal abordagem terapêutica é a farmacológica que visa aliviar os sintomas. A DP tornou-se a primeira doença degenerativa do sistema nervoso a ser tratada com reposição de neurotransmissores. A medida mais eficaz busca restabelecer, de forma parcial, a transmissão dopaminérgica (CUNHA; SIQUEIRA, 2020).

Desde a descoberta do papel modulatório do neurotransmissor dopamina nos circuitos neurais envolvidos no controle do movimento em 1957 (YERAGANI *et al.*, 2010), a literatura sobre a DP tem focado nesse neurotransmissor. Diante disso, a levodopa, um precursor dopaminérgico, é o principal medicamento utilizado na DP para suavizar os sintomas motores da doença (LEWITT, 2015). A levodopa restaura a neurotransmissão dopaminérgica penetrando no sistema nervoso central onde, por ação da enzima dopa descarboxilase cerebral, é convertida em dopamina (OVALLATH; SULTHANA, 2017).

Este fármaco é eficiente em aliviar os principais sintomas motores em curto, mas não em longo prazo. À medida que o processo neurodegenerativo avança, sua eficácia é reduzida e sintomas colaterais aparecem na maioria dos pacientes. Entretanto, estudos recentes demonstram que a levodopa não aparenta ser tóxica para as células do sistema nervoso central, e que o tempo decorrido da doença é um fator decisivo para produzir modificações nos circuitos neurais, favorecendo o aparecimento de flutuações motoras e discinesias (LANG; LOSANO, 1998). Discinesias induzidas por levodopa são movimentos involuntários anormais que comprometem a vida funcional do paciente e interferem na qualidade do tratamento dos sintomas parkinsonianos (BASTID *et al.*, 2015). Não há, até o momento, formas efetivas de prevenir o aparecimento de discinesias, e seus efeitos causam intenso sofrimento na vida dos pacientes, podendo intensificar o sofrimento causado pelos sintomas parkinsonianos em si (PHILLIPS *et al.*, 2016).

É importante mencionar que fatores de risco para o desenvolvimento de discinesias foram tema do artigo *Levodopa-induced dyskinesia is preceded by increased levels of anxiety and motor impairment in Parkinson's disease patients*, publicado no *International Journal of Neuroscience* em 2022, fruto do trabalho de conclusão de curso em Psicologia da autora da presente dissertação. Os resultados desta publicação demonstram que o agravamento dos prejuízos motores, a ansiedade, a dose de levodopa e a dose equivalente de levodopa precedem o aparecimento de discinesias em pacientes da DP e podem ajudar a orientar estudos clínicos futuros que visam desenvolver novas abordagens terapêuticas para a doença (DIAS *et al.*, 2022).

Além da levodopa, há outros medicamentos que também podem ser utilizados para o tratamento da DP, sendo eles os inibidores enzimáticos que atuam inibindo enzimas que venha a destruir a dopamina, como a monoaminoxidase-B (MAOB) por meio dos fármacos Rasagilina e Selegilina. Tais medicações são orientadas para o tratamento dos estágios mais severos da doença ou quando a levodopa ocasione flutuações. Existe ainda a possibilidade de inibição da O-metiltransferase (COMT), com o medicamento Opicapona, que tem funcionado de forma positiva em pacientes da DP e flutuações como adjuvante da terapia com levodopa (FIALHO *et al.*, 2021).

Agonistas dopaminérgicos apresentam ação semelhante à da dopamina no cérebro e têm sido utilizados também no tratamento da DP, principalmente aqueles com ação em receptores D1 e D2, como Ropinirole, Pramipexole, Rotigotina e Apomorfina. Antagonistas glutamatérgicos, que antagonizam receptores NMDA podem ser usados para tratar complicações motoras do uso de levodopa, como é o caso da Amantadina. Menos comuns, mas eficaz em alguns casos, é o uso de antagonistas colinérgicos, como o Trihexifenidilo e o Cloridrato de biperideno (PEREIRA, 2020).

2.4.2 Cirúrgico

O tratamento cirúrgico pode ser indicado em alguns casos da DP, pois deve-se levar em consideração as condições clínicas do doente, do estado evolutivo da doença, e da resposta ao tratamento medicamentoso. A cirurgia é indicada para pacientes que apresentam as funções cognitivas preservadas, aqueles que responderam positivamente ao tratamento com a levodopa, no caso de ocorrência de

discinesias, e que apresentam sintomas motores há mais de quatro anos (CUNHA; SIQUEIRA, 2020).

O tratamento consiste no implante crônico de eletrodos de estimulação cerebral profunda (ECP), geralmente no núcleo subtalâmico dos pacientes, objetivando inibi-lo por meio de uma estimulação de alta frequência, garantindo assim, o alívio dos principais sintomas da doença (FRANÇA *et al.*, 2022). A estimulação elétrica dos núcleos da base possibilita também que as doses de levodopa sejam diminuídas, aliviando também os sintomas de discinesia (CUNHA; SIQUEIRA, 2020).

Embora efetivo, o tratamento cirúrgico é indicado para uma pequena parcela dos pacientes e envolve riscos de complicações em decorrência da cirurgia. Hemorragia cerebral, infecções, convulsões e infarto são os problemas mais comuns deste tipo de procedimento (SCHAPIRA, 2007). No Brasil, tal procedimento é realizado pelo sistema público de saúde apenas em grandes centros e complexos hospitalares. É importante destacar que a estimulação cerebral não previne a progressão da DP, e que após a cirurgia ainda é necessário que o paciente dê continuidade ao tratamento medicamentoso e à reabilitação (FRANÇA *et al.*, 2022).

2.5 FASE PRODRÔMICA DA DOENÇA DE PARKINSON

Há evidências de que a DP não inicia de forma repentina, mas apresenta um estágio pré-clínico de até 20 anos, ou seja, pré-diagnóstico, caracterizado pelo início da degeneração, porém ainda sem sinais e sintomas clássicos da patologia; e uma fase prodrômica, em que os sintomas da DP são observados de forma sutil, mas ainda são insuficientes para o diagnóstico. Estudos esclarecem que o estágio prodrômico da DP é relativamente longo, podendo durar até mais de dez anos. Além disso, os sintomas dessa fase variam bastante entre os pacientes. Os sintomas percebidos nessa fase e descritos na literatura envolvem alterações no olfato, ansiedade, constipação, fadiga, lentidão dos movimentos (POSTUMA, 2019), depressão (SCHRAG *et al.*, 2015), declínio cognitivo (DARWEESH *et al.*, 2017) e alterações no sono (FERESHTEHNEJAD *et al.*, 2019).

No decorrer da fase prodrômica, as pessoas podem apresentar diferentes variações de sintomas que, na maioria das vezes, são erroneamente atribuídos a outras circunstâncias ou até ao envelhecimento. De acordo com Berg *et al.* (2015) a prevalência da DP prodrômica não é conhecida, porém estima-se que a fase tenha prevalência de 0,5% para indivíduos com 55 anos, 1-1,5% para aqueles com 65 anos

e 3,5% para indivíduos com 75 anos. Na literatura ainda são encontrados poucos estudos que definam de fato os marcadores clínicos que podem prever o surgimento da DP. Essa dificuldade advém justamente dos impasses quanto aos critérios diagnósticos da DP, visto que quando diagnosticado, os sintomas observados já são tardios, uma vez que o aparecimento dos mesmos requer a neurodegeneração de quantitativo significativo de neurônios dopaminérgicos na via nigro-estriatal (MENESES; TEIVE, 2003). Até 2008 haviam sido descritos seis marcadores, contudo, um estudo mais recente descreveu 16 marcadores clínicos, o que demonstra o avanço em estudos e melhor compreensão desta fase (POSTUMA; BERG, 2019).

De acordo com Souza e Silva (2021), há quatro subgrupos de biomarcadores da DP clínicos, bioquímicos, genéticos e de imagem. Quando avaliados de forma separada, os marcadores tornam-se limitados, porém quando analisados de forma coletiva apresentam melhor utilidade.

Dentre esses marcadores destacam-se a alteração no sono REM, detectada por meio da polissonografia, e o comprometimento cognitivo leve. Pacientes com esses prejuízos apresentam até 75% de chance de desenvolverem a DP (BERG *et al.*, 2015). Além disso, disfunções no olfato combinadas com o déficit do transportador de dopamina (DAT) representam alto valor preditivo na conversão para DP em um período de quatro anos de acompanhamento clínico (JENNINGS *et al.*, 2017).

No que se refere às variáveis avaliadas no presente estudo, a literatura explica que são consideradas preditivas para a DP em uma fase prodrômica a depressão e a ansiedade (SCHRAG *et al.*, 2015), além da hiposmia (JENNINGS *et al.*, 2017), alterações no sono REM e alterações cognitivas (BERG *et al.*, 2015). No entanto, faz-se importante reavaliar esses marcadores estabelecidos e correlacionar com outras variáveis que não apresentam resultados conclusivos, a fim de obter dados mais consistentes referentes a essa fase inicial da doença.

2.6 THE PARKINSON'S PROGRESSION MARKERS INITIATIVE (PPMI)

O banco de dados do projeto *The Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI) (www.ppmi-info.org/access-data-specimens/download-data) é uma parceria público-privada, financiada pela Fundação Michael J. Fox. Neste estudo, foram coletadas informações referentes a avaliações clínicas e de imagem longitudinais, realizadas em média a cada seis meses em pacientes da DP, indivíduos saudáveis, sujeitos com sintomas da doença, mas sem déficit dopaminérgico, e pacientes

prodrômicos, pelo período total de três a oito anos. Essas avaliações foram realizadas em diferentes centros de estudos do mundo, localizados na América do Norte, na Europa, em Israel e na Austrália. O estudo tem como objetivo identificar biomarcadores de risco e da progressão da doença de Parkinson.

Enquanto estudos anteriores têm focado em subgrupos de sinais e sintomas (CABREIRA; MASSANO, 2019), o banco de dados do PPMI representa uma oportunidade única para investigar na mesma amostra de participantes e pacientes, diversos sinais e sintomas que podem estar associados à fase prodrômica da doença. A identificação dos sintomas que antecedem o diagnóstico da doença pode propiciar a detecção precoce da DP e contribuir para o desenvolvimento de estratégias preventivas da mesma. Os resultados desse trabalho podem embasar futuras pesquisas aplicadas que utilizam a IA a fim de poder criar ferramentas, por meio de aplicativos ou softwares que podem ser utilizados em clínicas médicas objetivando o diagnóstico precoce da doença ou a fase prodrômica por meio da identificação de sinais que surgem antes do diagnóstico.

3 OBJETIVOS

Identificar características motoras, cognitivas e comportamentais da fase prodrômica da DP que predizem o diagnóstico da doença.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar pacientes da DP, da fase prodrômica da DP e sujeitos saudáveis participantes do PPMI no que diz respeito a aspectos sociodemográficos, motores, cognitivos e comportamentais;
- Comparar características motoras, cognitivas e comportamentais de pacientes da fase prodrômica da DP com indivíduos saudáveis e pacientes diagnosticados com a DP;
- Identificar marcadores clínicos da fase prodrômica da DP.

4 MÉTODO

O presente estudo foi realizado com dados do banco PPMI (www.ppmi-info.org/access-data-specimens/download-data), RRID: SCR_006431, acessados em 04 de fevereiro de 2022 (para informações mais atualizadas do estudo acesse: www.ppmi-info.org). Neste foram utilizados dados de sujeitos saudáveis (n= 304), pacientes diagnosticados com a DP (n= 693) e pacientes na fase prodrômica da DP (n= 462), dos quais 21 receberam o diagnóstico da DP durante a realização do estudo. Os participantes do estudo apresentavam idade entre 61 e 67 anos. É válido destacar que o “n” apresentou variações nas diferentes variáveis avaliadas e será, portanto, informado para cada uma delas.

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO ADOTADOS PELO ESTUDO PPMI

4.1.1 Grupo fase prodrômica

Para composição do grupo fase prodrômica, os participantes deveriam apresentar alguns sinais da DP, contudo insuficientes para o diagnóstico. Dentre os sintomas, eles deveriam apresentar pelo menos uma das seguintes características: hiposmia (diminuição do olfato) e/ou distúrbio do sono REM, avaliados a partir do Teste de identificação de cheiros da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) que avalia a hiposmia e o Questionário de distúrbios do sono REM (RBDSQ) que avaliou o sono REM.

4.1.2 Grupo fenoc conversão DP

Este grupo foi composto por participantes que receberam o diagnóstico da DP ao longo do estudo PPMI advindos do grupo prodrômico.

4.1.3 Grupo DP

Para composição do grupo DP, os participantes deveriam ter diagnóstico da doença por dois anos ou menos, e apresentar pelo menos dois dos seguintes sintomas: tremor de repouso, bradicinesia, rigidez. Além disso, deveriam apresentar estágio I ou II Hoehn e Yahr na linha de base; déficit no transportador de dopamina; ter 30 anos ou mais no momento do diagnóstico da DP. Foram excluídos aqueles pacientes que já faziam uso de medicação para DP na linha de base.

4.1.4 Grupo controle

Os participantes não deveriam ter diagnóstico da DP e nem apresentar alterações no olfato e no sono, além de apresentar idade de 30 anos ou mais.

4.2 PROCEDIMENTOS

É importante mencionar que a autora deste projeto já possuía familiaridade com o banco de dados PPMI em função da realização de estudos prévios. No entanto, o mesmo está em constante atualização e o primeiro passo deste projeto consistiu em se familiarizar com a versão atual do mesmo. O primeiro passo foi, portanto, identificar as avaliações cognitivas e comportamentais e os grupos de participantes que seriam incluídos no estudo de acordo com os nossos objetivos.

Conforme mencionado anteriormente, o PPMI trata-se de um estudo longitudinal, desse modo, as avaliações são realizadas em média a cada seis meses e recebem a denominação de visitas (V). Estas visitas são tabuladas em planilhas do Excel, de modo que cada paciente possui dados desde a linha de base (1ª avaliação) até cinco ou mais visitas ao longo do estudo. É importante frisar que a escolha da 1ª avaliação como a visita de comparação neste estudo se deu porque todos os participantes responderam aos questionários e instrumentos referentes aos objetivos do presente estudo no momento de entrada dos mesmos no projeto.

A fim de organizar os dados e prosseguir com as análises estatísticas, as planilhas foram agrupadas para cada paciente, de forma que poderíamos facilmente visualizar os dados. Em seguida foi produzida uma única planilha com todas as avaliações, participantes e os dados referentes à linha de base de todos os voluntários. A linha de base, considerada a primeira avaliação, foi utilizada nas análises estatísticas do presente estudo. Parte das informações referentes ao banco foi traduzida para o português a fim de facilitar a compreensão no país. Em seguida, realizamos as análises estatísticas e a interpretação dos resultados.

4.3 INSTRUMENTOS

No presente estudo, utilizamos dados coletados originalmente no PPMI através dos instrumentos descritos abaixo.

4.3.1 Questionário sócio demográfico

Este questionário teve o intuito de coletar informações sobre a idade, o sexo e o grupo de diagnóstico em que o paciente foi inserido no banco.

4.3.2 Instrumentos utilizados para identificação dos pacientes na fase prodrômica da DP

4.3.2.1 Teste de identificação de cheiros da Universidade da Pensilvânia (UPSIT)

É um teste usado em pesquisas e contextos clínicos para identificar a disfunção do olfato de pacientes da DP (CAMPABADAL *et al.*, 2019). Neste, são apresentados ao avaliado 40 tipos de odores diferentes organizados em quatro cartelas, tendo 10 odores em cada. O avaliado deve cheirar os odores e ao final de cada apresentação, deve assinalar qual opção descreve aquele cheiro. O escore máximo desse teste é de 40 pontos e quando ocorre a variação do escore, ocorre também a variação do nível da pessoa em relação ao olfato, sendo eles: paciente homem ou mulher com pontuação até 18: Anosmia; 19-33 homens - hiposmia, 19-34 mulheres - hiposmia; 34-40 homens - Normosmia e 35-40 mulheres - Normosmia.

4.3.2.2 Questionário de distúrbios do sono REM (RBDSQ)

É um questionário de autoavaliação de 13 itens que avalia distúrbios do sono REM (*Rapid Eye Movement*, movimento rápido dos olhos) (FERNANDES, 2006). Cada item do questionário equivale a 1 ponto quando respondido com “sim”. Os itens avaliados correspondem: aos conteúdos dos sonhos, se os mesmos são realistas, agressivos, cheios de ações ou que apresentem semelhança com comportamentos noturnos; além de avaliar se a pessoa apresenta movimentos nas pernas ou braços; se já machucou a si ou outra pessoa enquanto dorme; ou ainda se fala, xinga ou rir; movimentos repentinos de membros; gestos; se a pessoa acorda durante os movimentos; se lembra do conteúdo sonhado; se tem o sono frequentemente perturbado; e por fim, se já teve alguma doença do sistema nervoso, tais como acidente vascular cerebral (AVC), traumatismo craniano, DP e etc. O escore máximo desse questionário é 13 pontos. Sujeitos com pontuação maior ou igual a 5 são positivos para RBDSQ, sujeitos com pontuação menor que 5 são negativos.

4.3.3 Instrumentos utilizados para avaliação motora

4.3.3.1 Escala Unificada de Classificação da doença de Parkinson (MDS-UPDRS)

Essa escala avalia o comprometimento e a incapacidade do paciente frente à DP, sendo que esta apresenta questões que são preenchidas e avaliadas pelo aplicador, assim como seções respondidas pelo próprio paciente (GOETZ *et al.*, 2008). Esse instrumento é dividido em quatro etapas, porém para este estudo não utilizaremos a parte quatro dessa escala, uma vez que esta avalia as complicações motoras decorrentes da doença e do tratamento farmacológico, e na linha de base os pacientes não faziam ainda uso de medicação para a DP.

1º etapa – Avalia sintomas não motores e está melhor descrita nos instrumentos comportamentais;

2º etapa – Avalia as experiências motoras do dia a dia do sujeito, sendo composta por 13 questões respondidas pelo paciente;

3º etapa – Avalia os sintomas motores da DP, e é conduzida pelo aplicador.

4.3.3.2 Escala ADL de Schwab e England (ADL)

Avalia a velocidade, a facilidade e a independência com que um indivíduo realiza atividades diárias ou tarefas pessoais, como por exemplo, comer, ir ao banheiro e se vestir. Este instrumento utiliza uma escala de classificação em percentagem de 0% a 100%, sendo que: 100% representa independência total na realização de atividades diárias; 90% independente, porém pode realizar algumas atividades com lentidão e dificuldades; 80% independente na maioria das atividades, porém leva o dobro de tempo para realização quando comparado a uma pessoa sem patologias; 70% independente, levando cerca de quatro vezes mais tempo na realização de tarefas, podendo levar o dia inteiro para efetivação; 60% um pouco independente, realiza a maioria das tarefas, porém com maior lentidão e erros; 50% dependente, necessita de ajuda em metade das tarefas; 40% muito dependente, precisa de ajuda em diferentes tarefas e pode realizar algumas sozinho; 30% muito dependente, pode iniciar tarefas sozinho, e com a ajuda de outra pessoa concluí-las; 20% muito dependente, pode ajudar nas tarefas, mas não conclui sozinho; 10% totalmente dependente, quase em coma; e 0% representando um estado vegetativo, acamado (PERLMUTTER, 2009). Essa classificação pode ser respondida pelo cuidador, avaliador ou pelo próprio paciente a depender do quadro clínico do mesmo.

4.3.4 Instrumentos utilizados para avaliação cognitiva

4.3.4.1 Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA)

É um instrumento de rastreamento rápido das funções cognitivas, e foi desenvolvido para os pacientes que apresentam queixas cognitivas leves. Esta escala avalia memória de curto prazo e de trabalho, habilidades viso espaciais, funções executivas, atenção, concentração, linguagem e orientação (AMATNEEKS; HAMDAN, 2019). A avaliação apresenta uma soma, totalizando 30 pontos, quanto menor a pontuação, maior o comprometimento cognitivo.

4.3.4.2 Teste Fluência Verbal Semântica (SVF)

É um teste que avalia as funções executivas e a linguagem do paciente, por meio da solicitação de palavras que fazem parte de um mesmo grupo semântico. É um instrumento muito utilizado nas avaliações clínicas neuropsicológicas para identificar os riscos de um paciente desenvolver demências, como também para averiguar o comprometimento cognitivo leve, a diferenciação dos tipos de demências e o avanço de patologias (CAVACO *et al.*, 2013). O escore deste instrumento é realizado por meio da soma da quantidade de palavras mencionadas pelo avaliado em cada grupo semântico solicitado, sendo que quanto menor a quantidade de palavras, maior o comprometimento do paciente.

4.3.5 Instrumentos utilizados para avaliação comportamental

4.3.5.1 Escala Unificada de Classificação da doença de Parkinson (MDS-UPDRS)

1º etapa – corresponde à avaliação das experiências não motoras do dia a dia do indivíduo, sendo subdividida em duas partes, a primeira com 6 questões avaliadas pelo aplicador, que estão relacionadas a comportamentos complexos; e a segunda com 7 questões, respondidas pelo próprio paciente, que estão relacionadas a disfunções cognitivas, alucinações e psicose, humor deprimido, ansiedade, apatia, síndrome da desregulação dopaminérgica, problemas relacionados ao sono (insônia ou sonolência diurna), dores, problemas urinários e obstipação intestinal, tonturas e fadiga.

4.3.5.2 Escala de sonolência Epworth (ESS)

Avalia a propensão de uma pessoa ao sono em relação a oito situações diárias (lendo sentado, assistindo TV, sentado de forma inativa em local público, como passageiro em um carro por uma hora, deitado descansando à tarde sem álcool,

sentado conversando com alguém, sentado quieto após o almoço e dentro de um carro, com o tráfego parado). É um questionário auto administrado, mas pode ser respondido com a ajuda do cuidador ou somente pelo cuidador (SPIRA *et al.*, 2012). Cada item corresponde a uma pontuação de 0 a 3: 0 = nunca cochilar; 1 = pequena chance de cochilar; 2 = moderada chance de cochilar; 3 = alta chance de cochilar. A pontuação total varia de 0 a 24. Escores totais de zero a 10 são normais, escores de 10 a 12 são limítrofes e escores de 12 a 24 são anormais.

4.3.5.3 Questionário de Transtornos impulsivo-compulsivos da doença de Parkinson (QUIP)

É um questionário autoadministrado de 13 itens que avalia transtornos de controle de impulsos (ICD) e outros comportamentos compulsivos, tais como a hipersexualidade, o comer, o comprar, o uso de medicamentos e os jogos. O ICD é considerado um transtorno psiquiátrico, tendo como principal característica dificuldade de controlar um impulso, ou seja, de fazer algo que possa machucar o outro ou a si mesmo (KRIEGER *et al.*, 2017). É dividido em cinco seções (jogando, sexo, comprando, comendo, outros comportamentos e uso de medicação), e cada seção possui duas perguntas, com exceção da seção outros comportamentos, que apresenta três itens. A soma é feita adicionando 1 ponto para respostas positivas para seções de 1 a 4, e na seção 5, a soma de 1 ponto para cada uma das perguntas com resposta positiva. Totalizando 7 pontos, quanto maior a pontuação, mais comportamentos impulsivos e compulsivos o avaliado apresenta. Porém, é importante destacar que caso o participante apresente apenas 1 ponto já é considerado que o mesmo tem ICD, e 0 ponto não apresenta tais comportamentos.

4.3.5.4 Escala de depressão geriátrica (GDS-15)

É um instrumento de autorrelato utilizado para avaliar sintomas depressivos em idosos. É composto por 15 itens acerca de como o paciente se sentiu na semana que antecedeu a aplicação (SMARR; KEEFER, 2011). A escala apresenta soma de 0 a 15 pontos. O resultado da escala é categorizado de acordo com a pontuação obtida: 0 a 4 pontos é normal, dependendo da idade e queixas; 5 a 7 pontos depressão leve; 8 a 11 pontos depressão moderada; 12 a 15 pontos depressão grave.

4.3.5.5 Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI-Y)

É uma avaliação com 40 itens utilizada para mensurar os sintomas de ansiedade em adultos. Essa escala é subdividida em duas partes, a Stai-Traço (STAI-t), que avalia características contínuas do sujeito; e a Stai-Estado (STAI-s), que avalia características de ansiedade momentânea dos indivíduos. As respostas que resultam em pontuação maior indicam maior ansiedade, assim como foi proposto que uma pontuação 39-40 pontos é considerada significativa clinicamente para sintomas de ansiedade, e para adultos mais velhos um ponto de corte significativo seria entre 54-55 pontos (JULIAN, 2011).

5 ASPECTOS ÉTICOS

Essa é uma pesquisa realizada com banco de dados no qual os participantes são identificados apenas através de códigos, ou seja, não temos acesso aos dados pessoais dos participantes e, portanto, não foi necessária a apreciação de um comitê de ética local (Resolução 510/2016 no artigo 1º capítulo V) (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2016). Cada centro de pesquisa onde os dados foram coletados recebeu aprovação de seus comitês de ética, e os participantes consentiram com sua participação no estudo original.

6 ANÁLISE DE DADOS

No presente estudo, técnicas de mineração de dados programadas em Python foram utilizadas a fim de organizar os dados dos participantes. Posteriormente foram feitas as análises estatísticas por meio do software de análise estatística *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS), versão 21. O primeiro passo foi realizar o teste de normalidade Shapiro Wilk, a fim de identificar quais variáveis apresentam distribuição normal ($p > 0,05$). A seguir, foram feitas estatísticas descritivas com médias e desvios padrão dos grupos para as variáveis com distribuição normal, moda e mediana para as variáveis com distribuição não normal. Foi feita a comparação entre os grupos através da Análise de Variância de uma via (ANOVA), com *post hoc* de Bonferroni para as variáveis com distribuição normal, e o teste não paramétrico Kruskal-Wallis *para* as variáveis com distribuição não-normal. Para a variável sexo e escala QUIP que avalia comportamentos impulsivos e compulsivos, foi utilizado o teste qui-quadrado. Além disso, foi feita também a análise de Regressão logística binária, a fim de compreender quais variáveis podem prever a fenoc conversão para DP nos participantes provenientes do grupo prodrômico. Todas as análises foram realizadas adotando o nível de significância de $p < 0.05$.

7 RESULTADOS

Nosso primeiro passo foi verificar a distribuição dos dados em cada variável. Para isso, foi feito o teste Shapiro Wilk, pois as variáveis apresentam n acima de 100 (n total = 1480). Sendo assim, foram encontrados os seguintes resultados (Tabela 1), adotando o valor de $p > 0,05$ para distribuição normal e $p < 0,05$ para distribuição não normal. Dentre as 17 variáveis analisadas, 9 apresentaram distribuição não-normal e 8 distribuição normal.

Tabela 1 - Distribuição dos dados em cada variável de acordo com o teste Shapiro Wilk. Distribuição normal ($p > 0.05$).

Distribuição normal	Distribuição não-normal	<i>p</i>
	<i>Sexo</i>	0,001
	<i>UPDRS 1</i>	0,001
	<i>UPDRS 2</i>	0,001
	<i>UPDRS 3</i>	0,001
	<i>UPDRS Total</i>	0,045
	<i>ADL</i>	0,001
	<i>QUIP</i>	0,001
	<i>MOCA</i>	0,027
	<i>UPSIT</i>	0,001
<i>Idade</i>		0,140
<i>ESS</i>		0,107
<i>GDS</i>		0,230
<i>RBDSQ</i>		0,120
<i>STAI_Y</i>		0,140
<i>STAI_s</i>		0,083
<i>STAI_t</i>		0,757
<i>SVF</i>		0,439

Sexo e idade dos participantes

Como pode ser observado na Tabela 2, o resultado obtido em todos os grupos analisados foi que a variável sexo apresentou maior predominância de homens diagnosticados com a DP [$X^2(2) = 29,064$; $p < 0.001$], o que era de certa forma esperado. Contudo os nossos achados apontam que as mulheres são mais prevalentes na fase prodrômica da DP, enquanto os homens são os que mais recebem o diagnóstico na fase da conversão para a DP.

Tabela 2 - Percentagem referente a variável sexo nos grupos. Média e desvio padrão da variável idade de cada grupo. **a** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo fenoc conversão ($p < 0.05$); **b** representa diferença significativa entre o grupo controle e o grupo fenoc conversão ($p < 0.05$).

	Grupo DP	Grupo Fenoc conversão	Grupo Prodrômico	Grupo Controle
Sexo				
<i>Mulher</i>	n = 285 (41,1%)	n = 9 (42,9%)	n = 252 (54,5%)	n = 112 (37%)
<i>Homem</i>	n = 408	n = 12	n = 210	n = 191
<i>Idade</i>	61,81 ± 9,97 a	67,57 ± 7,54 ab	62,01 ± 8,06	61,65 ± 11,49 b

As médias de idade dos participantes também são apresentadas na Tabela 2. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p < 0.05$) no que diz respeito à idade entre os grupos DP e fenoc conversão, assim como entre o grupo fenoc conversão e controle. A partir das médias, foi possível observar que os participantes do grupo fenoc conversão é constituído por pessoas mais velhas quando comparadas aos outros grupos.

Alterações do sono REM e do olfato no grupo prodrômico

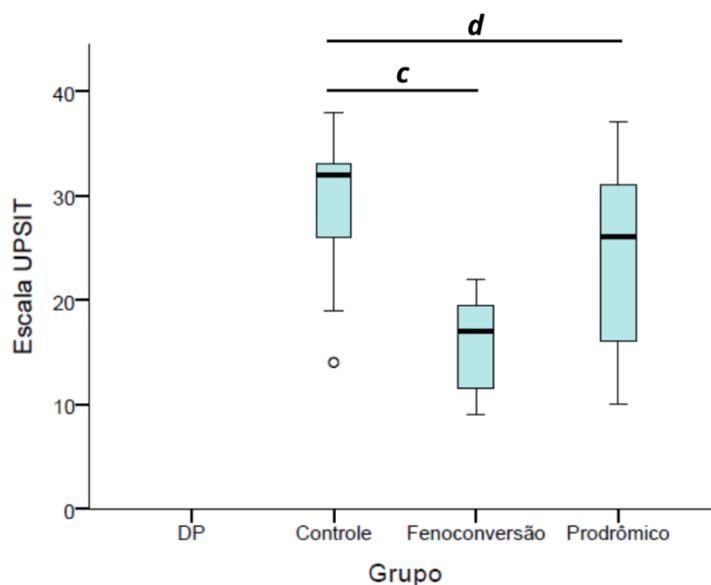
No que diz respeito às avaliações de sono REM e olfato para identificação de participantes do grupo prodrômico, foram encontradas diferenças significativas nas médias entre todos os grupos na escala RBDSQ [$F(3, 1410) = 30.28$ ($p < 0.001$)], que avalia as disfunções do sono REM, conforme mostrado na Tabela 3. Ressaltamos que o grupo fenoc conversão, cujos participantes receberam o diagnóstico após a fase prodrômica foram os participantes que apresentaram mais prejuízo no sono quando avaliados nesta escala, seguidos do grupo DP, e controle. No que se refere à escala UPSIT, que avalia as disfunções no olfato, foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos fenoc conversão e controle, bem como entre os grupos prodrômico e controle [$H(2) = 20,042$, $p < 0,05$], sendo que o grupo fenoc conversão foi o que apresentou maior prejuízo nesta avaliação, conforme pode ser visto na Tabela 3 e Figura 1.

Tabela 3 - Média, desvio padrão, Mediana e moda das avaliações que identificam o grupo prodrômico. **c** Representa diferença significativa entre o grupo controle e o grupo fenoc conversão ($p < 0.05$); **d** Representa diferença significativa entre o grupo controle e o grupo prodrômico ($p < 0.05$); * Representa diferença significativa entre todos grupos ($p < 0.05$).

Variável	Grupos (n)	Média e desvio padrão	Moda	Mediana
----------	------------	-----------------------	------	---------

	DP (690)	4,15 ± 2,81*		
<i>RBDSQ</i>	Fenoconversão (21)	6,90 ± 3,91*		
	Prodrômico (460)	3,34 ± 2,64*		
	Controle (240)	2,68 ± 2,35*		
	DP	-	-	
<i>UPSIT</i>	Fenoconversão (8)	18	17 c	
	Prodrômico (37)	12	26 d	
	Controle (38)	33	32 cd	

Figura 1 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala UPSIT. **c** Representa diferença significativa entre o grupo controle e o grupo fenoconversão ($p < 0.05$); **d** Representa diferença significativa entre o grupo controle e o grupo prodrômico ($p < 0.05$).



Participantes da fase prodrômica da DP apresentam prejuízos motores

No que se refere às avaliações motoras investigadas por meio da escala UPDRS, foi possível observar que o grupo DP apresentou escore total mais alto quando comparado com os outros grupos [$H(3) = 937,993$, $p < 0,05$] conforme esperado e mostrado na Tabela 4 e na Figura 2. É importante destacar que essa escala apresenta partes com avaliações motoras e não motoras. Sendo assim, primeiro foi feita a análise da UPDRS total e, em seguida, realizamos uma inspeção cuidadosa das partes 1, 2 e 3 separadamente a fim de identificar quais partes da escala podem explicar a diferença observada no escore total da mesma. A parte 1

avalia sintomas não motores e será apresentada junto das demais avaliações comportamentais.

Foi observado que na parte 2 da escala UPDRS, que avalia atividades como falar, salivação, deglutição, mastigação, vestimentas, escrita, tremores, marcha e etc., houve diferenças significativas [$H(3) = 783,294$, $p < 0,05$] entre todos os grupos conforme pode ser observado na Tabela 4 e na Figura 3. Ainda pôde-se perceber diferenças significativas entre o grupo DP e os outros três grupos na parte 3 da escala UPDRS [$H(3) = 1016,255$, $p < 0,05$, Figura 4], bem como diferenças significativas entre os grupos controle e fenoc conversão. É válido ressaltar também que não foram identificadas diferenças entre os grupos fenoc conversão e prodrômico, conforme demonstrado na Tabela 4. Participantes diagnosticados com a DP dos grupos DP e fenoc conversão foram aqueles que apresentaram maiores prejuízos motores, conforme esperado.

Tabela 4 - Moda e Mediana das avaliações motoras dos grupos. **a** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo controle ($p < 0.05$); **b** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo prodrômico ($p < 0.05$); **c** Representa diferença significativa entre o grupo controle e o grupo fenoc conversão ($p < 0.05$); **d** Representa diferença significativa entre o grupo controle e o grupo prodrômico ($p < 0.05$); **f** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo fenoc conversão; * Representa diferença significativa entre todos os grupos ($p < 0.05$);

	Grupos (n)	Moda	Mediana
<i>UPDRS Total</i>	DP (690)	21	32 abf
	Fenoc conversão (21)	4	14 cf
	Prodrômico (460)	1	7 bd
	Controle (241)	0	4 acd
<i>UPDRS 2</i>	DP (690)	2	5*
	Fenoc conversão (21)	0	3*
	Prodrômico (460)	0	0*
	Controle (241)	0	0*
<i>UPDRS 3</i>	DP (690)	16	20 abf
	Fenoc conversão (21)	0	4 cf
	Prodrômico (459)	0	1 bd
	Controle (239)	0	0 acd
ADL	DP (690)	90	90 abf
	Fenoc conversão (21)	100	100 f
	Prodrômico (460)	100	100 b
	Controle (154)	100	100 a

Figura 2 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala UPDRS total. **a** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo controle ($p < 0.05$); **b** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo prodrômico ($p < 0.05$); **c** Representa diferença significativa entre o grupo controle e o grupo fenoc conversão ($p < 0.05$); **d** Representa diferença

significativa entre o grupo controle e o grupo prodrômico ($p < 0.05$); **f** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo fenoc conversão.

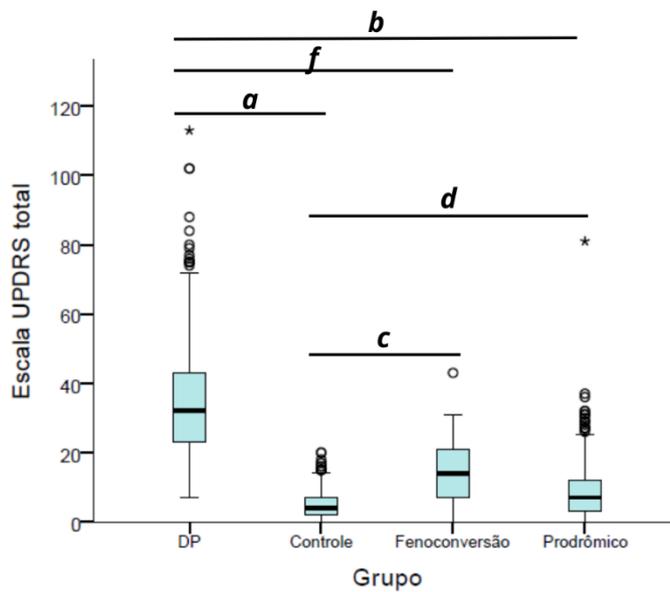


Figura 3 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala UPDRS 2. * Representa diferença significativa entre todos os grupos ($p < 0.05$).

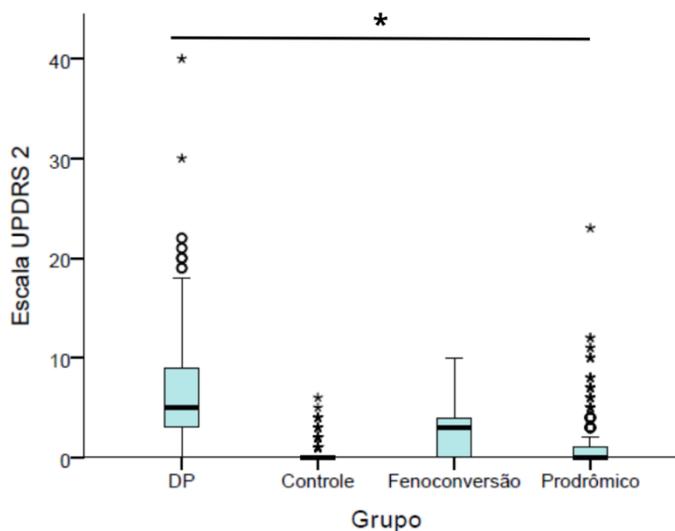
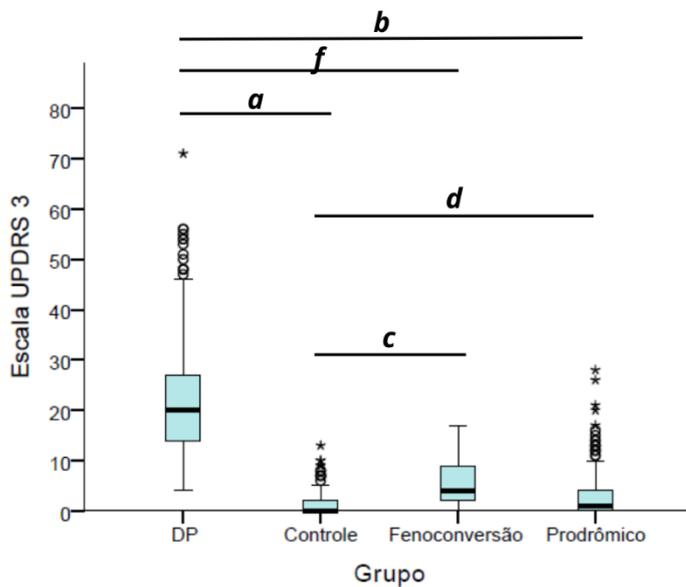


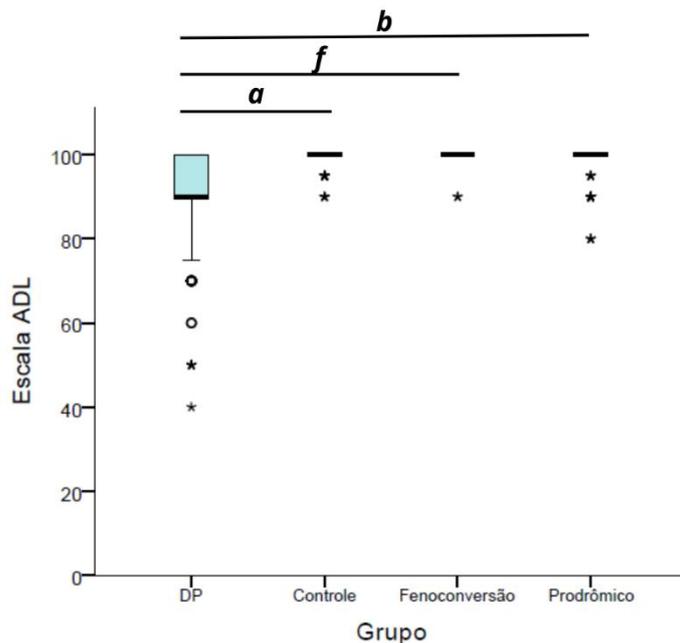
Figura 4 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala UPDRS 3. **a** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo controle ($p < 0.05$); **b** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo prodrômico ($p < 0.05$); **c** Representa diferença significativa entre o grupo controle e o grupo fenoc conversão ($p < 0.05$); **d** Representa diferença significativa entre o

grupo controle e o grupo prodrômico ($p < 0.05$); **f** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo fenoc conversão.



No que diz respeito à independência dos participantes nas atividades diárias, o grupo DP apresentou maior prejuízo na avaliação ADL [$H(3) = 516,038$, $p < 0,05$]. Quanto menor a pontuação nesta escala, maior o prejuízo conforme pode ser visto na Tabela 4 e na Figura 5. Não foram observadas diferenças entre os outros grupos.

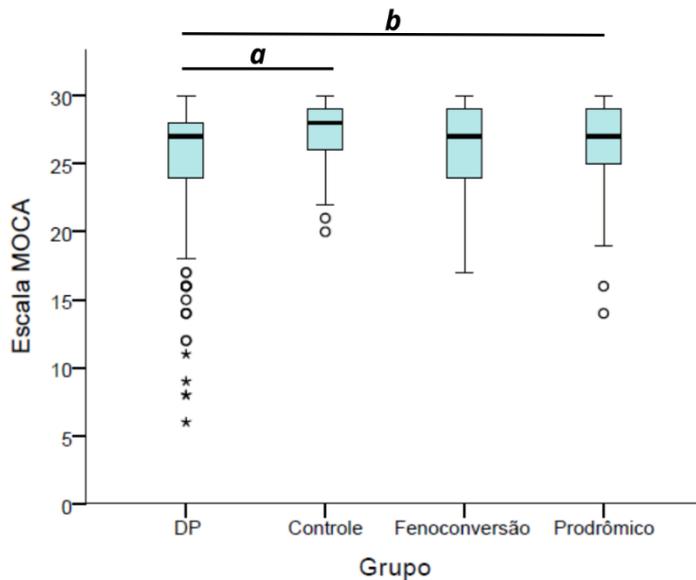
Figura 5 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala ADL. **a** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo controle ($p < 0.05$); **b** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo prodrômico ($p < 0.05$); **f** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo fenoc conversão.



Participantes prodrômicos apresentam menos prejuízos cognitivos do que pacientes diagnosticados com a DP

No que diz respeito às avaliações cognitivas, houve diferenças significativas entre os grupos DP e controle no exame MOCA, assim como entre os grupos DP e prodrômico [$H(3) = 30,172$, $p < 0,05$]. Os grupos DP e fenoc conversão obtiveram menores pontuações nesta avaliação quando comparados aos outros grupos, sendo os participantes que mais apresentaram comprometimento cognitivo. No entanto, é importante ressaltar que mesmo havendo diferenças estatisticamente significativas entre grupos na escala supracitada, é provável que não se obtenha um significado clínico relevante, uma vez que os escores finais nas escalas em cada grupo são muito parecidos como mostrado na Tabela 5 e Figura 6.

Figura 6 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala MOCA. **a** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo controle ($p < 0,05$); **b** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo prodrômico ($p < 0,05$).



Quanto à escala SVF, que avalia funções executivas e linguagem, verificou-se diferenças significativas entre o grupo prodrômico e os grupos DP e controle [$F(3, 1406) = 32,482$ ($p < 0.001$)] (Tabela 5). Faz-se necessário pontuar que os participantes do grupo prodrômico apresentaram melhor rendimento quando comparados aos outros grupos no que diz respeito à fluência verbal semântica.

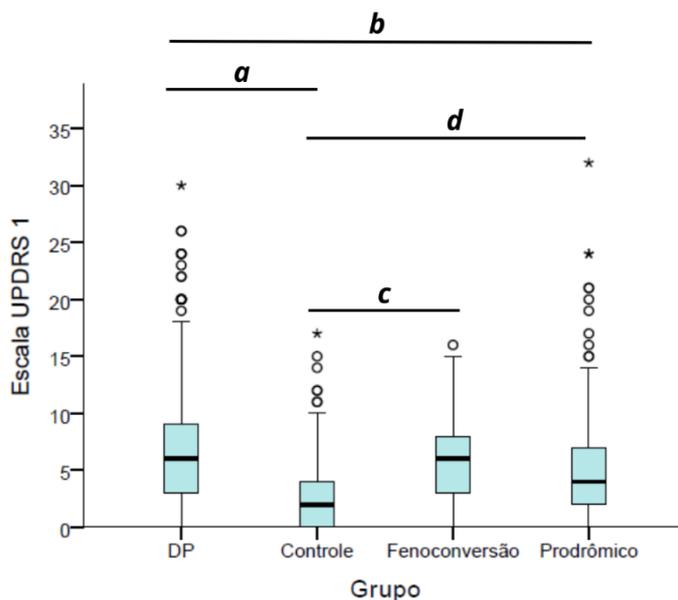
Tabela 5 - Média, desvio padrão, Moda e Mediana das avaliações cognitivas dos grupos. **a** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo controle ($p < 0.05$); **b** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo prodrômico ($p < 0.05$).

	Grupos (n)	Média e desvio padrão	Moda	Mediana
MOCA	DP (649)		29	27 ab
	Fenoc conversão(21)		29	27
	Prodrômico (432)		28	27 b
	Controle (190)		28	28 a
SVF	DP (690)	48,59 ± 12,27 b		
	Fenoc conversão (21)	48,90 ± 13,80		
	Prodrômico (460)	55,34 ± 12,82 bd		
	Controle (239)	46,87 ± 15,17 d		

Participantes prodrômicos apresentam prejuízos na realização de atividades diárias e níveis mais elevados de ansiedade-traço e estado comparados a sujeitos saudáveis

Quanto às avaliações comportamentais, foram observadas diferenças significativas na parte 1 da escala UPDRS, que rastreia as atividades diárias não motoras dos participantes. As diferenças foram observadas entre os grupos DP e controle, assim como entre DP e prodrômico. Além disso, encontramos diferenças entre os grupos fenoc conversão e controle e entre os grupos prodrômico e controle [$H(3) = 213,922$ $p < 0,05$], conforme demonstrado na Tabela 6 e na Figura 7. Nesta avaliação também foi possível identificar que os participantes prodrômicos são aqueles que apresentam menores danos nas atividades não motoras (apatia, humor deprimido, psicose, alucinações e etc) quando comparados aos grupos diagnosticados com a DP, visto que mostram escores mais baixos nessa parte da escala, e maiores prejuízos se comparados a pessoas saudáveis.

Figura 7 - Gráfico box plot ilustrando as diferenças entre os grupos na escala UPDRS 1. **a** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo controle ($p < 0.05$); **b** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo prodrômico ($p < 0.05$); **c** Representa diferença significativa entre o grupo controle e o grupo fenoc conversão ($p < 0.05$); **d** Representa diferença significativa entre o grupo controle e o grupo prodrômico ($p < 0.05$).



Ademais, na escala QUIP, que avalia comportamentos impulsivo-compulsivos, tais como hipersexualidade, comer, comprar, jogar e uso de medicamentos, foi possível observar que mais de 70% dos participantes de todos os grupos analisados não apresentam ICD [$\chi^2(15) = 24,554$; $p < 0.001$], conforme demonstrado na Tabela 6. Proporcionalmente ao quantitativo de participantes nos grupos, pode-se dizer que

grupos DP e prodrômico foram aqueles que apresentaram mais comportamentos compulsivos quando comparados aos outros grupos avaliados, porém este achado não apresenta relevância clínica, visto que os escores entre os grupos são bem parecidos.

Tabela 6 - Percentagem referente a variável QUIP nos grupos.

	Grupo DP	Grupo Fenoc conversão	Grupo Prodrômico	Grupo Controle
<i>QUIP</i>				
<i>Não</i>	n = 504 (73%)	n = 18 (85,7%)	n = 333 (72,4%)	n = 196 (81,7%)
<i>Sim</i>	n = 186	n = 3	n = 127	n = 44

Tabela 7 - Média, desvio padrão, Moda e Mediana das avaliações comportamentais dos grupos. **a** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo controle ($p < 0.05$); **b** Representa diferença significativa entre o grupo DP e o grupo prodrômico ($p < 0.05$); **c** Representa diferença significativa entre o grupo controle e o grupo fenoc conversão ($p < 0.05$); **d** Representa diferença significativa entre o grupo controle e o grupo prodrômico ($p < 0.05$).

	Grupos	Média e desvio padrão	Moda	Mediana
UPDRS 1	DP (693)		6	6 ab
	Fenoc conversão (21)		3	6 c
	Prodrômico (462)		4	4 bd
	Controle (304)		0	2 acd
ESS	DP (690)	6,14 ± 4,01 b		
	Fenoc conversão (21)	6,76 ± 4,06		
	Prodrômico (459)	5,35 ± 3,45 b		
	Controle (240)	5,43 ± 3,37		
GDS	DP (690)	5,52 ± 1,63 ab		
	Fenoc conversão (21)	5,86 ± 1,42		
	Prodrômico (459)	5,24 ± 1,39 b		
	Controle (240)	5,20 ± 1,29 a		
STAI	DP (690)	67,68 ± 19,15 ab		
	Fenoc conversão (21)	63,76 ± 17,89		
	Prodrômico (459)	61,24 ± 17,86 bd		
	Controle (240)	56,48 ± 13,75 ad		
STAI_t	DP (690)	33,80 ± 10,01 ab		
	Fenoc conversão (21)	31,19 ± 8,83		
	Prodrômico (459)	31,89 ± 9,83 bd		
	Controle (240)	28,91 ± 7,46 ad		
STAI_s	DP (690)	33,88 ± 10,44 ab		
	Fenoc conversão (21)	32,57 ± 10,46		
	Prodrômico (459)	29,35 ± 9,18 b		
	Controle (240)	27,58 ± 7,70 a		

Já no que diz respeito à propensão da pessoa ao sono, avaliada pela escala ESS, foi possível observar diferença significativa apenas entre os grupos DP e prodrômico [$F(3, 1410) = 30.28$ ($p < 0.001$)] como pode ser observado na Tabela 7.

Nessa tabela, também são apresentados os resultados comparativos das avaliações comportamentais referentes à GDS, que avalia sintomas depressivos em idosos e à escala STAI, que avalia sintomas de ansiedade. É possível observar diferenças significativas entre os grupos DP e controle, e entre os grupos DP e prodrômico [$F(3, 1406) = 5.244$ ($p < 0.001$)] na escala GDS, sendo que os grupos diagnosticados com DP apresentaram níveis mais altos de humor deprimido quando comparados aos outros grupos. É importante destacar que os grupos apresentam depressão leve de acordo com a escala de normalidade do instrumento. Contudo, esses achados não apresentam relevância clínica visto que os escores possuem diferenças mínimas, apesar do teste estatístico apontar significância.

Na escala STAI, que avalia ansiedade, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos DP e controle, DP e prodrômico, e entre os grupos prodrômico e controle [$F(3, 1406) = 27.263$ ($p < 0.001$)]. Os pacientes parkinsonianos foram os mais ansiosos quando comparados aos grupos prodrômicos e controle.

A escala de ansiedade STAI é composta por duas subescalas, que avaliam diferentes aspectos associados à ansiedade. Foram verificadas diferenças significativas nas médias dos grupos DP e controle, DP e prodrômico, e entre os grupos prodrômico e controle na subescala STAI-t, que avalia os sintomas de ansiedade traço, ou seja, sintomas constantes de ansiedade. Nesta parte da escala, os participantes do grupo prodrômico apresentaram escores mais altos de ansiedade do que aqueles do grupo fenoc conversão, e do grupo controle. Já com relação à subescala STAI-s, que avalia os sintomas de ansiedade-estado, que se refere a um estado emocional ansioso passageiro, foram observadas diferenças entre os grupos DP e controle, e entre os grupos DP e prodrômico [$F(3, 1406) = 34.920$ ($p < 0.001$), Tabela 7]. É válido ressaltar que o grupo fenoc conversão não apresentou diferenças significativas quando comparado aos outros grupos no que diz respeito à ansiedade-estado, e o grupo DP foi o mais ansioso quando comparado aos outros grupos.

Sendo assim, os nossos resultados sugerem que os participantes do grupo prodrômico são aqueles com maiores níveis de ansiedade-traço e estado, indicando que os sintomas são também mais contínuos nos mesmos quando comparados a pessoas saudáveis. Além disso, as maiores diferenças foram observadas entre os grupos DP e controle, sendo o grupo prodrômico intermediário nos grupos nesta avaliação. Faz-se necessário destacar que os grupos supracitados apresentaram

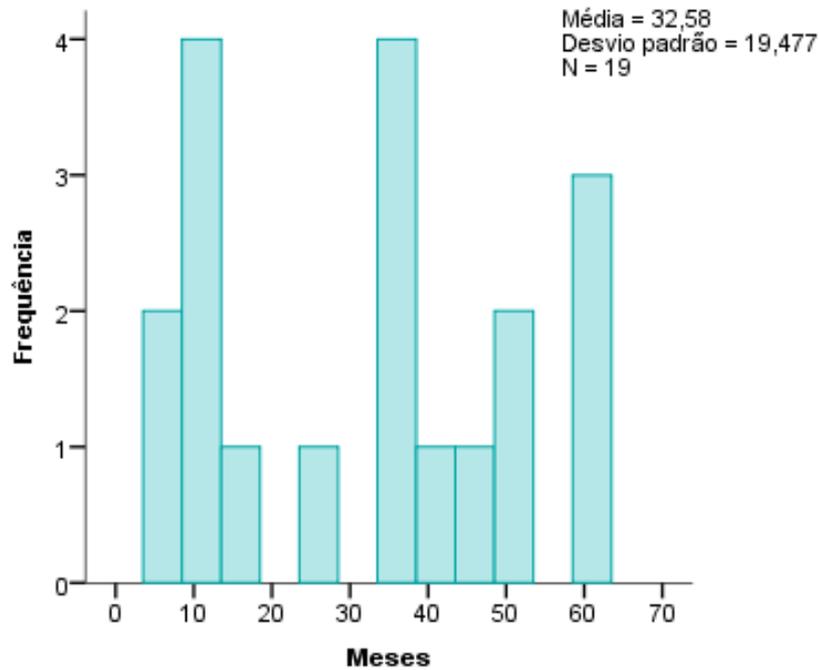
pontuações altas, consideradas significativas clinicamente para os sintomas de ansiedade.

A idade, os prejuízos motores e do sono predizem o diagnóstico em pacientes prodrômicos da DP

A fim de identificar preditores para o diagnóstico da DP durante a fase prodrômica da mesma, aprofundamos nossas análises com os pacientes prodrômicos que receberam o diagnóstico de DP durante a participação no PPMI e que compõem o grupo fenoc conversão. Nosso primeiro passo foi investigar quanto tempo depois que entraram no estudo do PPMI os pacientes deste grupo receberam o diagnóstico da DP. A partir da Figura 8, é possível visualizar que o intervalo de tempo médio entre a primeira avaliação e o diagnóstico da DP variou bastante. O intervalo médio foi 32,58 meses (desvio padrão de 19,47 meses), equivalente a cerca de 2 anos após a identificação dos primeiros sinais prodrômicos. Faz-se importante justificar que o grupo fenoc conversão apresenta um total de 21 participantes, porém nesta análise dois participantes foram excluídos, pois não foi possível encontrar informações dos mesmos de quando entraram no estudo, assim como quando receberam o diagnóstico.

A seguir, uma regressão logística binária foi empregada para prever a ocorrência da fenoc conversão (diagnóstico da DP) durante a fase prodrômica. Nessa análise, as variáveis contínuas analisadas no presente estudo foram utilizadas como preditores. O objetivo foi identificar quais dessas variáveis possuem associação significativa com a ocorrência da fenoc conversão nos pacientes. Nesta análise foi construído um modelo utilizando os participantes dos grupos prodrômico (n = 21 escolhidos aleatoriamente) e fenoc conversão (n = 21). A priori foram utilizadas todas as variáveis e avaliado se o valor do qui-quadrado dava significativo, assim como avaliado o quanto cada modelo e cada variável aumentava o percentual de acertos. Foram mantidas apenas as variáveis relevantes e que aumentaram a taxa de acerto do modelo mesmo que esta não fosse significativa.

Figura 8 - Histograma de distribuição do intervalo de tempo entre a primeira avaliação dos participantes e o diagnóstico da DP do grupo fenoc conversão.



Em seguida, optou-se por selecionar um modelo final com apenas oito dessas variáveis. Essa seleção baseou-se no fato de que o modelo final resultou na maior taxa global de acertos, alcançando 82,5%. Esses resultados sugerem que as variáveis selecionadas desempenham um papel relevante na previsão da ocorrência da fenoc conversão e podem ser consideradas fatores de risco para o diagnóstico da DP.

Tabela 8 - Coeficientes do modelo de Regressão logística binária prevendo se um paciente passa ou não por fenoc conversão com I.C. 95%, organizadas por ordem de ranqueamento com base no valor de Exp (B).

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I. Razão de chances	
							Inferior	Superior
<i>UPDRS 2</i>	1,088	,428	6,470	1	,011	2,969	1,284	6,865
<i>ESS</i>	,606	,276	4,817	1	,028	1,834	1,067	3,151
<i>UPDRS 3</i>	,383	,202	3,615	1	,057	1,467	,988	2,177
<i>MOCA</i>	,362	,273	1,756	1	,185	1,437	,841	2,455
<i>Idade</i>	,250	,101	6,085	1	,014	1,283	1,053	1,565
<i>RBDSQ</i>	,037	,143	,066	1	,798	1,037	,783	1,374
<i>SVF</i>	-0,36	,053	,480	1	,488	,964	,870	1,069
<i>UPDRS Total</i>	-,433	,192	5,110	1	,024	,649	,446	,944
<i>Constante</i>	-26,559	12,197	4,742	1	,029	0,000		

Nota: $R^2 = ,420$ (Cox & Snell), $,560$ (Nagelkerke). Modelo $X^2(8) = 21,776$, $p = 0,005$

Na análise dos resultados apresentados na Tabela 8, observa-se pelo valor do X^2 que o modelo tem capacidade preditiva e pelo valor do teste de Wald é possível verificar que as variáveis idade, UPDRS 2, UPDRS total (soma das três partes da escala) e ESS demonstraram contribuições significativas para a capacidade do modelo prever a fenoc conversão nos pacientes ($p < 0,05$). Esses resultados indicam que essas variáveis desempenham papel crucial na predição do desfecho clínico.

A variável idade, por exemplo, mostrou-se estatisticamente significativa, sugerindo que o aumento da idade pode estar associado à maior probabilidade de fenoc conversão. Da mesma forma, as variáveis UPDRS 2, UPDRS total e ESS também se mostraram significativas, indicando que valores mais elevados estão relacionados a aumento na chance de fenoc conversão.

Tabela 9 - Número de participantes observados e esperados em relação à fenoc conversão e o percentual de acerto do modelo para cada cruzamento.

Observado		Previsto		
		Fenoc conversão		Porcentagem correta
		Não	Sim	
Fenoc conversão	Não	15	4	78,9
	Sim	3	18	85,7
Porcentagem global				82,5

Ao analisar os dados apresentados na Tabela 9, observamos que o modelo de regressão logística binária alcançou uma taxa de acerto de 78,9% para os casos em que não ocorreu fenoverção e 85,7% para os casos em que ocorreu fenoverção. Esses resultados refletem a capacidade do modelo em prever corretamente esses desfechos clínicos. No geral, o modelo apresentou uma taxa global de previsões corretas de 82,5%.

8 DISCUSSÃO

A identificação de biomarcadores da DP é de fundamental importância para compreender os mecanismos envolvidos no processo desta doença, além de propiciar o diagnóstico precoce da mesma. No presente estudo, avaliamos os dados de pacientes que compõem o banco de dados PPMI, e identificamos diferenças entre os participantes da fase prodrômica da DP em relação aos pacientes diagnosticados com a DP, participantes saudáveis e com aqueles do grupo fenoc conversão, que receberam o diagnóstico da doença ainda durante o estudo. Através da análise de regressão logística, identificamos que a idade, os prejuízos motores e do sono são marcadores clínicos preditivos da DP durante a fase prodrômica da doença.

No que diz respeito às escalas analisadas, foi possível perceber que o grupo prodrômico difere de todos os grupos na avaliação do sono REM (RBDSQ) e na parte 2 da escala UPDRS, que avalia os sintomas motores da DP. Igualmente, percebemos que os participantes prodrômicos mostraram diferenças com relevância clínica em relação ao grupo controle nas avaliações SVF, UPSIT, partes 1, 2, 3 e total da UPDRS, Stai e Stai-t. Com relação às diferenças entre os participantes prodrômicos e os pacientes parkinsonianos, as mesmas foram observadas nas avaliações motoras e não motoras, por meio das escalas UPDRS parte 2, 3 e total, ADL, SVF, Stai e Stai-s, visto que em todas essas escalas os participantes DP apresentaram maiores prejuízos. Quanto às comparações entre os grupos prodrômico e fenoc conversão, foram encontradas diferenças com relevância clínica apenas nas escalas RBDSQ e parte 2 da UPDRS, bem como diferenças entre os grupos fenoc conversão e controle nas escalas RBDSQ, UPSIT, nas partes 1, 2, 3 e total da UPDRS.

Sexo e idade dos participantes

Os nossos dados apontam que as mulheres prevalecem na fase prodrômica, porém, os homens são predominantes quanto à fenoc conversão, como também no grupo DP. A literatura (*PARKINSON'S FOUNDATION*, 2019) descreve que as estatísticas apontam haver maior propensão de homens serem diagnosticados com a DP, sendo assim, os nossos dados corroboram com esses dados, indicando que os homens são mais propensos ao diagnóstico. No que diz respeito especificamente à fase prodrômica, há poucos estudos sobre a relação do gênero com essa fase, e os nossos resultados sugerem que as mulheres são mais propensas a estarem nessa fase, o que deve ser estudado em projetos futuros.

Um estudo recente (CERRI; BLANDINI, 2019) enfatizou que mesmo havendo muitas mulheres diagnosticadas com a DP, há uma negligência envolvendo as mesmas nas publicações. Este mesmo trabalho demonstra haver diferenças na forma como a DP se manifesta com relação ao gênero, porém, os autores sugerem que seus resultados necessitam de mais análises e estudos a fim de confirmar ou refutar tais afirmações. Outro estudo (WILLIS *et al.*, 2011) destaca que as mulheres apresentam menos chances de receberem o tratamento especializado com neurologista, o que também ocorre com pessoas autodeclaradas pretas. Desse modo, é perceptível a limitação de publicações que apresentem dados que assinalem a questão do gênero associada à DP, o que dificulta compreender como se apresenta a fase prodrômica para homens e mulheres especificamente.

A média de idade dos participantes no presente estudo foi superior a 60 anos. É de conhecimento geral que a DP atinge principalmente a população idosa (MICHELETTI, 2015). De fato, o grupo fenoc conversão, cujos participantes receberam o diagnóstico da DP durante o estudo, foram os mais velhos, seguido pelos participantes do grupo prodrômico. No entanto, estudos prévios apontam não haver uma estimativa de idade em que o indivíduo estará na fase prodrômica da DP. O que se sabe é que esta fase pode durar até 20 anos (SOUZA *et al.*, 2021). Conforme os nossos achados, os participantes da fase prodrômica que receberam o diagnóstico da DP se mantiveram nesta fase por um intervalo de tempo médio de cerca de 2 anos desde que entraram no estudo. Além disso, identificamos que a idade é um fator de risco para o surgimento da DP, corroborando com estudos que enfatizam que o envelhecimento é um fator de risco para a DP (REEVE *et al.*, 2014; BERG *et al.*, 2015; TAGUCHI *et al.*, 2022).

Alterações do sono REM e do olfato no grupo prodrômico

Prejuízos de sono, especialmente, sono REM, são descritos na literatura como presentes na fase prodrômica da DP (BERG *et al.*, 2015; FERESHTEHNEJAD *et al.*, 2019). Nesse sentido, analisamos as disfunções do sono REM por meio da escala RBDSQ, cujo score foi usado como um dos critérios de inclusão do PPMI para o grupo prodrômico. Identificamos que os participantes prodrômicos de fato se diferenciam dos outros grupos, apresentando scores mais altos quando comparados ao grupo de pessoas saudáveis e mais baixos quando comparados a pessoas com DP. Participantes do grupo fenoc conversão apresentaram pontuações mais elevadas

quando comparados com os outros grupos. Desse modo, os nossos achados estão condizentes com o que explica a literatura sobre o distúrbio do sono REM ser considerado fator de risco para DP e preditor para o diagnóstico (SOUZA *et al.*, 2021).

Acerca da avaliação das disfunções do olfato, realizada através da escala UPSIT, e utilizada também como critério de inclusão do PPMI para o grupo prodromico, identificamos que o grupo fenconversão diagnosticado com a DP apresentou maior prejuízo comparado aos outros grupos, indicando que este grupo no geral apresenta anosmia (perda total do olfato). O grupo prodromico apresentou um escore menor quando comparado a pessoas saudáveis, sendo considerado um grupo de participantes hiposmicos (perda parcial do olfato). Estes achados corroboram com o que a literatura expõe sobre o assunto, que as disfunções no olfato estão presentes na maioria dos pacientes da DP desde o início da doença, indicando também que esta alteração pode surgir muito tempo antes do diagnóstico (JENNINGS *et al.*, 2017).

Prejuízos motores na fase prodromica da DP

No que diz respeito aos prejuízos motores no desempenho de atividades diárias avaliados pelas escalas MDS-UPDRS (partes II, III e total) e ADL, foram observados prejuízos significativos nos participantes dos grupos DP e fenconversão, como era esperado, visto que estes são considerados sinais clássicos da doença (CABREIRA; MASSANO, 2019). Além disso, identificamos que os participantes do grupo prodromico apresentaram prejuízos motores quando comparamos com indivíduos saudáveis.

Em nosso estudo, os prejuízos motores avaliados pela parte II da escala UPDRS foram considerados marcadores preditivos para o diagnóstico da DP. Tal achado corrobora o estudo de Postuma *et al.* (2012) que, também por meio da análise de regressão, demonstrou que uma pontuação > 4 na escala UPDRS pode prever a DP com dois anos de antecedência do diagnóstico. De acordo com estes autores (POSTUMA *et al.*, 2012) os primeiros sinais que começam sofrer alterações é a voz e a ocorrência de acinesia facial, em seguida o indivíduo pode apresentar mudanças na marcha, rigidez, bradicinesia e por fim o tremor. Do mesmo modo, outro trabalho correlacionando déficits motores com o distúrbio do sono REM conseguiu descobrir que estas alterações podem surgir até doze anos antes dos indivíduos serem diagnosticados com a DP (SUMMERS *et al.*, 2021).

Alterações cognitivas e comportamentais da fase prodrômica da DP

Os prejuízos cognitivos não foram considerados fatores de risco para o desenvolvimento da DP na fase prodrômica. Nossos resultados mostraram que os participantes do grupo prodrômico se diferenciam do grupo DP na escala SVF que avalia a cognição dos participantes, apresentando escores mais altos quando comparados a este grupo. Os participantes do grupo prodrômico também apresentaram escores mais elevados quando comparados às pessoas saudáveis e foi o grupo com melhor desempenho nessa avaliação, resultado este intrigante e que pode ser objeto de pesquisas futuras. Além disso, na avaliação MOCA, foi possível identificar diferenças entre o grupo DP e os grupos prodrômico e controle, sendo que o grupo DP foi o que apresentou mais prejuízos. Porém, este achado não apresenta relevância clínica, visto que os valores se assemelham. Nesse sentido, os achados deste trabalho presumem que alterações cognitivas não são consideradas preditoras para o diagnóstico da DP, divergindo de estudos prospectivos prévios (DARWEESH *et al.*, 2017; BERG *et al.*, 2015). É importante destacar que os instrumentos utilizados pelo banco são de rastreio e não necessariamente para fins diagnósticos o que pode ter contribuído em não apresentar relevância clínica.

Quanto às avaliações comportamentais, realizadas através da escala UPDRS 1, que avalia as atividades não motoras, foi identificado que os participantes do grupo prodrômico apresentaram maior escore na mesma, comparados ao grupo controle, e menor escore, comparados aos grupos diagnosticados com a DP. É importante destacar que os itens avaliados nesta parte da escala estão relacionados com alterações cognitivas, alucinações, psicose, sintomas deprimidos e de ansiedade, apatia, insônia ou sonolência diurna, síndrome de desregulação dopaminérgica, dores, questões urinárias e constipação, além de tonturas e fadigas.

Nossos achados concordam com estudos anteriores que apontaram haver uma relação da DP prodrômica com marcadores clínicos não motores, tais como alguns dos itens avaliados na parte 1 da escala UPDRS. Constipação pode representar risco de 2,27 vezes de desenvolver DP (ADAMS-CARR, *et al.*, 2016), enquanto a sonolência diurna representa risco >2 e disfunção urinária de 1,5 vezes maior para diagnóstico da DP em até 5 anos (SCHRAG *et al.*, 2015; ABBOTT *et al.*, 2005; GAO *et al.*, 2011). A depressão e a ansiedade também podem ser consideradas fatores de risco para DP, visto que no processo de adoecimento da DP há o envolvimento de

outros sistemas que estão em consonância com o humor e cognição (GROSCH *et al.*, 2016).

No que se refere a escala QUIP, que identifica comportamentos impulsivos e compulsivos, os resultados do nosso estudo mostraram que no geral em todos os grupos analisados não há prevalência de comportamentos compulsivos, e dentre os mesmos, os grupos DP e prodrômico foram aqueles que mais apresentaram esses comportamentos, porém, sem significado pertinente para a clínica. Além disso, é válido ressaltar a limitação de estudos envolvendo comportamentos compulsivos e a fase prodrômica da DP. A literatura explicita que os comportamentos de compulsão e impulsividade são relacionados ao tratamento da DP com o uso de agonistas dopaminérgicos e da própria levodopa (JONES *et al.*, 2020).

Com relação à depressão avaliada pela escala GDS, a literatura destaca que se trata de um dos sintomas presentes na fase prodrômica (SCHRAG *et al.*, 2015), contudo, os nossos resultados apontam não haver diferença clínica entre os grupos. Vale salientar que é uma das características também expressa por pacientes diagnosticados com a doença no decorrer do tratamento. Conforme mencionado anteriormente, a DP envolve diferentes sistemas neurais (GROSCH *et al.*, 2016), em concordância com o envolvimento de diferentes neurotransmissores, como a dopamina, serotonina e a noradrenalina, o que explica a diversidade de sintomas e a ocorrência de sintomas de humor associados à doença (POSTUMA *et al.*, 2012).

No que diz respeito à ansiedade avaliada pela escala STAI, os participantes do grupo prodrômico apresentaram escores mais altos quando comparados com pessoas saudáveis. Também identificamos que os participantes prodrômicos apresentaram escores mais altos comparados aos controles nas partes da escala ansiedade-traço (STAI-t) que caracteriza os sintomas frequentes de ansiedade, e ansiedade-estado (STAI-s), sintomas momentâneos de ansiedade, concordando com estudos que destacam que a ansiedade é um preditor da DP na fase prodrômica da doença (SCHRAG *et al.*, 2015).

À vista disso, um estudo longitudinal avaliou pessoas com transtornos de ansiedade ao longo de 5 anos e o risco de desenvolver DP posteriormente. Os mesmos descobriram que os indivíduos que tinham o transtorno apresentaram maior probabilidade de desenvolver a DP. É pertinente destacar que os autores consideraram alguns fatores como a idade, o uso de medicação, sexo e outras comorbidades (LIN *et al.*, 2015).

Preditores da DP durante a fase prodrômica

Identificamos por meio de um modelo preditivo de análise de regressão, que idade mais avançada, prejuízos motores avaliados pela parte 2 e total da escala UPDRS e os escores da escala ESS são considerados preditores da DP.

A idade mais avançada foi considerada um preditor da DP neste estudo. Este achado pode se relacionar com o fato dessa doença apresentar maior prevalência em pessoas mais velhas (TAGUCHI *et al.*, 2022). Além disso, estudos apontam que a substância nigra, área do cérebro onde há maior perda dos neurônios dopaminérgicos na DP, é uma das áreas que sofre mais alterações com o envelhecimento (REEVE *et al.*, 2014). Sendo assim, o processo do envelhecimento pode ser um fator de risco, visto que a idade e as alterações neurais que acompanham o envelhecimento podem tornar os indivíduos mais vulneráveis.

Do mesmo modo, neste estudo identificamos que os prejuízos motores são preditores da DP, os mesmos foram avaliados pelas partes 2 e total da escala UPDRS. A literatura aponta que os sinais prodrômicos mais comuns são considerados não motores, porém nossos achados corroboram com o estudo de Postuma *et al.* (2012) que demonstrou que prejuízos motores avaliados por meio da UPDRS podem prever com antecedência de anos o surgimento da DP. Crosiers *et al.* (2021) também demonstraram que sinais motores sutis podem ser observados por profissionais por meio de escalas quantitativas, porém faz-se necessário o desenvolvimento de mais estudos e ferramentas para detalhar com precisão marcadores prodrômicos motores.

Por fim, o escore do paciente na escala ESS, responsável por avaliar a disposição da pessoa ao sono em diferentes situações diárias, ou seja, a sonolência excessiva durante o dia, pode ser considerada preditor para o diagnóstico da DP. Esse achado corrobora os resultados de um estudo anterior, que demonstrou que homens com sonolência durante o dia têm risco de 2,8 vezes maior de desenvolver DP (ABBOTT *et al.*, 2005). Além disso, indivíduos que relatam dormir mais de uma hora durante o dia apresentam risco de 1,5 vezes para desenvolver a DP (GAO *et al.*, 2011).

9 CONCLUSÃO

Nossos resultados demonstram que a DP possui uma fase prodrômica, que inicia muito antes dos sintomas clássicos, com prevalência de sinais motores e não motores. Foram observados prejuízos motores e cognitivos, alterações no olfato e no sono, na realização de atividades diárias, comportamentos compulsivos e níveis mais elevados de ansiedade nos pacientes prodrômicos da doença.

Uma análise de regressão logística demonstrou que pessoas com idades mais avançadas, maiores prejuízos motores e alterações no sono durante a fase prodrômica estão mais propensas ao diagnóstico da DP. Juntos, nossos resultados podem contribuir para que pacientes da fase prodrômica da DP sejam identificados com maior precisão na prática clínica e em estudos que visem desenvolver estratégias preventivas para a doença.

10 REFERÊNCIAS

- ABBOTT, Robert D. et al. Sonolência diurna excessiva e subsequente desenvolvimento da doença de Parkinson. **Neurologia**, v. 65, n. 9, pág. 1442-1446, 2005.
- ADAMS-CARR, Kerala L. et al. Constipation preceding Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 87, n. 7, p. 710-716, 2016.
- AMATNEEKS, Thaís Malucelli; HAMDAN, Amer Cavalheiro. Montreal Cognitive Assessment for cognitive assessment in chronic kidney disease: a systematic review. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, p. 112-123, 2019.
- BALESTRINO, Roberta; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. **European journal of neurology**, v. 27, n. 1, p. 27-42, 2020.
- BARBER, Thomas R. et al. Neuroimaging in pre-motor Parkinson's disease. **NeuroImage: Clinical**, v. 15, p. 215-227, 2017.
- BASTIDE, Matthieu F. et al. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. **Progress in neurobiology**, v. 132, p. 96-168, 2015.
- BERG, Daniela et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p. 1600-1611, 2015.
- BERRIOS, German E. Introdução à “paralisia agitante”, de James Parkinson (1817). **Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental**, v. 19, p. 114-121, 2016.
- CABREIRA, Verónica; MASSANO, João. Doença de Parkinson: Revisão clínica e atualização. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 10, p. 661-670, 2019.
- CAMPABADAL, Anna et al. Diagnostic accuracy, item analysis and age effects of the UPSIT Spanish version in Parkinson's disease. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 34, n. 4, p. 435-444, 2018.
- CAVACO, Sara et al. Semantic fluency and phonemic fluency: Regression-based norms for the Portuguese population. **Archives of clinical neuropsychology**, v. 28, n. 3, p. 262-271, 2013.
- CERRI, Sílvia; MUS, Liudmila; BLANDINI, Fabio. Parkinson's disease in women and men: what's the difference?. **Journal of Parkinson's disease**, v. 9, n. 3, p. 501-515, 2019.
- COELHO, Bruno Fonseca Oliveira et al. Parkinson's disease effective biomarkers based on Hjorth features improved by machine learning. **Expert Systems with Applications**, v. 212, p. 118772, 2023.
- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Diário Oficial da União, Brasil. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016 - 2016. ISSN 1677-7042 nº 98. https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22917581
- CROSIERS, David; SANTENS, Patrick; CHAUDHURI, K. Ray. Prodromal Parkinson's Disease. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 634490, 2021.
- DA CUNHA, Jemila Maciel; DE SIQUEIRA, Emílio Conceição. O papel da neurocirurgia na doença de Parkinson: revisão de literatura. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 1, p. 66-75, 2020.
- DARWEESH, Sirwan KL et al. Trajectories of prediagnostic functioning in Parkinson's disease. **Brain**, v. 140, n. 2, p. 429-441, 2017.
- DE SOUZA FIALHO, Thainá Rodrigues et al. Farmacoterapia da doença de parkinson-Uma revisão bibliográfica Parkinson's disease pharmacotherapy-A literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 92588-92596, 2021.
- DIAS, Carla MV; LEAL, Denisson AB; BRYNS, Ivani. Levodopa-induced dyskinesia is preceded by increased levels of anxiety and motor impairment in Parkinson's disease patients. **International Journal of Neuroscience**, p. 1-7, 2022.
- DUNCAN, Gordon W. et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: The impact of nonmotor symptoms. **Movement disorders**, v. 29, n. 2, p. 195-202, 2014.

FERESHTEHNEJAD, Seyed-Mohammad et al. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. **Brain**, v. 142, n. 7, p. 2051-2067, 2019.

FERNANDES, Regina Maria França. O sono normal. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 39, n. 2, p. 157-168, 2006.

FRANÇA, Carina et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: state of the art and future perspectives. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, p. 105-115, 2022.

FREITAS, Francisca Rosicléia Lima de. **Cinesioterapia no tratamento das disfunções decorrentes da doença de Parkinson**. 2015. 52f. Trabalho de conclusão de curso (Pós-graduação em Fisioterapia Neurofuncional). Faculdade FAIPE, Manaus-AM, 2015.

GAO, Jianjun et al. Daytime napping, nighttime sleeping, and Parkinson disease. **American journal of epidemiology**, v. 173, n. 9, p. 1032-1038, 2011.

GOETZ, Christopher G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 15, p. 2129-2170, 2008.

GROSCH, Janina; WINKLER, Jürgen; KOHL, Zacharias. Early degeneration of both dopaminergic and serotonergic axons—a common mechanism in Parkinson's disease. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 10, p. 293, 2016.

IRANZO, Alex et al. Detection of α -synuclein in CSF by RT-QulC in patients with isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a longitudinal observational study. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 3, p. 203-212, 2021.

JENNINGS, Danna et al. Conversion to Parkinson disease in the PARS hyposmic and dopamine transporter—deficit prodromal cohort. **JAMA neurology**, v. 74, n. 8, p. 933-940, 2017.

JONES, Shoned et al. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: aetiology, diagnosis and treatment. **BJPsych Advances**, v. 26, n. 6, p. 333-342, 2020.

JULIAN, Laura J. Measures of anxiety. **Arthritis care & research**, v. 63, n. 0 11, 2011.

KALIA, Lorraine V.; LANG, Anthony E. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 386, n. 9996, p. 896-912, 2015.

KRIEGER, Débora Mascella et al. Parkinson's Disease Impulsive-Compulsive Disorders Questionnaire—Current Short (QUIP-CS)—Translation and validation of content of Portuguese Version. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 66, p. 111-115, 2017.

LANG, Anthony E.; LOZANO, Andres M. Parkinson's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 16, p. 1130-1143, 1998.

LEWITT, Peter A. Levodopa therapy for Parkinson's disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Movement Disorders**, v. 30, n. 1, p. 64-72, 2015.

LIN, C.-H. et al. Risk of Parkinson's disease following anxiety disorders: a nationwide population-based cohort study. **European journal of neurology**, v. 22, n. 9, p. 1280-1287, 2015.

LOTANKAR, Sharvari; PRABHAVALKAR, Kedar S.; BHATT, Lokesh K. Biomarkers for Parkinson's disease: recent advancement. **Neuroscience bulletin**, v. 33, p. 585-597, 2017.

MENESES, Murilo S; TEIVE, Helio Afonso G. **Doença de Parkinson: aspectos clínicos e cirúrgicos**. 2003. G. Koogan (ed.); 2nd ed. Rio de Janeiro.

MICHELETTI, Robert G. An update on the diagnosis and treatment of hidradenitis suppurativa. **Cutis**, v. 96, n. 6 Suppl, p. 7-12, 2015.

NACIONAL, C. **Ministério da Saúde. 1–8**. 2020.

OVALLATH, Sujith; SULTHANA, Bahiya. Levodopa: History and therapeutic applications. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 20, n. 3, p. 185, 2017.

PARKINSON'S FOUNDATION. **Statistics. Parkinson's Foundation**.
<https://www.parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Statistics>

PEREIRA, Mariana Lobo. **Novos alvos terapêuticos no tratamento da doença de Parkinson**. 2020. Tese de Doutorado.

PERLMUTTER, Joel S. Assessment of Parkinson disease manifestations. **Current protocols in neuroscience**, v. 49, n. 1, p. 10.1. 1-10.1. 14, 2009.

PHILLIPS, Joseph R. et al. Neural substrates and potential treatments for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. **Reviews in the Neurosciences**, v. 27, n. 7, p. 729-738, 2016.

PIERUCCINI-FARIA, F. et al. Parâmetros cinemáticos da marcha com obstáculos em idosos com Doença de Parkinson, com e sem efeito da levodopa: um estudo piloto. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 10, p. 233-239, 2006.

POSTUMA, Ronald B. et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 27, n. 5, p. 617-626, 2012.

POSTUMA, Ronald B.; BERG, Daniela. Prodromal Parkinson's disease: the decade past, the decade to come. **Movement disorders**, v. 34, n. 5, p. 665-675, 2019.

REEVE, Amy; SIMCOX, Eve; TURNBULL, Doug. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor?. **Ageing research reviews**, v. 14, p. 19-30, 2014.

ROWLAND, L.P. Merritt **Tratado de Neurologia**. 2002. 10. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

RUSSO, Marco J. et al. High diagnostic performance of independent alpha-synuclein seed amplification assays for detection of early Parkinson's disease. **Acta neuropathologica communications**, v. 9, p. 1-13, 2021.

SCHAPIRA, Anthony HV; CHAUDHURI, K. Ray; JENNER, Peter. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 435-450, 2017.

SCHRAG, Anette et al. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 1, p. 57-64, 2015.

SIDEROWF, Andrew et al. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α -synuclein seed amplification: a cross-sectional study. **The Lancet Neurology**, v. 22, n. 5, p. 407-417, 2023.

SMARR, Karen L.; KEEFER, Autumn L. Measures of depression and depressive symptoms: Beck depression Inventory-II (BDI-II), center for epidemiologic studies depression scale (CES-D), geriatric depression scale (GDS), hospital anxiety and depression scale (HADS), and patient health Questionnaire-9 (PHQ-9). **Arthritis care & research**, v. 63, n. S11, p. S454-S466, 2011.

SOUZA, Cheylla Fabricia M. et al. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. **Revista Neurociências**, v. 19, n. 4, p. 718-723, 2011.

SOUZA, Robson Arruda; VIEIRA, Ivan Víctor Torres; DA SILVA, Jairo Pereira. Biomarcadores clínicos de sintomas não motores na doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, v. 29, 2021.

SPIRA, Adam P. et al. Reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in older men. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 67, n. 4, p. 433-439, 2012.

SUMMERS, Rebekah LS et al. Motor dysfunction in REM sleep behavior disorder: a rehabilitation framework for prodromal synucleinopathy. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 35, n. 7, p. 611-621, 2021.

TAGUCHI, Keita et al. A cross-sectional study of Parkinson's disease and the prodromal phase in community-dwelling older adults in eastern Japan. **Clinical Parkinsonism & Related Disorders**, v. 7, p. 100147, 2022.

TEIVE, Hélio AG. Etiopatogenia da doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, v. 13, n. 4, p. 201-214, 2005.

WILLIS, A. W. et al. Neurologist care in Parkinson disease: a utilization, outcomes, and survival study. **Neurology**, v. 77, n. 9, p. 851-857, 2011.

YERAGANI, Vikram K. et al. Arvid Carlsson, and the story of dopamine. **Indian journal of psychiatry**, v. 52, n. 1, p. 87, 2010.