



UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS

RAMONA MICHELE BATISTA TENÓRIO DA SILVA

**EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS NÃO MOTORES DA DOENÇA DE
PARKINSON**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e Biológicas da Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, como requisito parcial para obtenção do título de mestra em Ciências da Saúde e Biológicas.

Orientadora: Prof^a. Dra. Ivani Brys
Coorientador: Prof^o. Dr. Rodrigo Pereira Ramos

PETROLINA

2023

RAMONA MICHELE BATISTA TENÓRIO DA SILVA

**EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS NÃO MOTORES DA DOENÇA DE
PARKINSON**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e Biológicas da Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, como requisito parcial para obtenção do título de mestra em Ciências da Saúde e Biológicas.

Orientadora: Prof^a. Dra. Ivani Brys
Coorientador: Prof^o. Dr. Rodrigo Pereira Ramos

PETROLINA

2023

S586e Silva, Ramona Michele Batista Tenório
Evolução dos sintomas não motores da Doença de Parkinson / Ramona Michele Batista Tenório da Silva. – Petrolina-PE, 2023.
xiii, 56 f.: il. 29 cm..

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) - 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

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Biblioteca SIBI/UNIVASF
Bibliotecária: Andressa Lais Machado de Matos CRB – 4/2240

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS**

FOLHA DE APROVAÇÃO

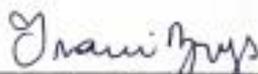
RAMONA MICHELE BATISTA TENÓRIO DA SILVA

EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências com ênfase na linha de pesquisa: Fundamentação Conceitual e Metodologias Inovadoras Integradoras em Ambiente Tecnologia e Saúde, pela Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 31 de julho de 2023

Banca Examinadora

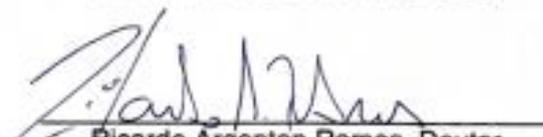


Ivani Brys, Doutora

Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf



Fernando Eduardo Padovan Neto, Doutor
Universidade de São Paulo – USP



Ricardo Argenton Ramos, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

Dedico esta dissertação às pessoas com Doença de Parkinson e seus familiares.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, meu Pai e minha fortaleza; agradeço-te Senhor pela graça, misericórdia e fidelidade; pois “*me viste ainda em formação na barriga da minha mãe; os dias que me deste pra viver foram todos escritos no teu livro*” (Sl 139: 15-16) e “*Estás comigo por onde quer que eu ande*” (Josué 1:9). Eu acredito que ciência e fé não só podem como devem fazer parte da vida.

À minha família, meu esposo Daniel, como expressar em palavras a minha gratidão por ser esse parceiro tão presente em toda essa minha caminhada? Obrigado por ser calmaria em minhas tempestades.

Agradeço a minha mãe Jusaria, meu pai Ronaldo, meus irmãos Ramon e Rodrigo e suas respectivas esposas Jemima e Cícera, que sempre vibraram com minhas conquistas. Aos meus sobrinhos (Vitória, Arthur e Valentina) gratidão pelos momentos de alegria e leveza em meio a correria do mestrado. Aos meus sogros (dona Célia e seu Teobaldo) e cunhados Miguel e Bia que sempre me incentivaram e apoiaram.

Agradeço também a toda minha família, meus avós, (In memoriam: Justiniana Nunes e Brígida da Silva), tios e primos.

Agradeço aos membros do grupo de estudos Neurovale, por me receberem e compartilharem conhecimento. Em especial à Michele que me ajudou na interpretação das planilhas e à Denisson que reuniu os dados necessários para análise.

De modo especial, agradeço a Professora Doutora Ivani Brys. Obrigada por acreditar e me apresentar ao mundo dos sintomas não motores da doença de Parkinson. Agradeço por aceitar me orientar, mesmo tendo tantos afazeres e mesmo passando um tempo fora, em seu pós-doutorado na Suécia, sempre me orientou com excelência. Você me ensina que é possível dar conta de tudo isso e ser uma mulher brilhante na ciência.

Agradeço ao meu coorientador Professor e Doutor Rodrigo Pereira Ramos. Que mesmo estando de férias, sempre foi muito acessível e disposto a me ajudar. Muito obrigada pelas contribuições.

Aos professores do PPGCSB, pelos ensinamentos transmitidos e a CAPES.

À Fundação *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI), pois os dados usados na preparação deste trabalho foram obtidos em sua base de dados (www.ppmi-info.org/access-data-specimens/download-data).

À Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF.

“Peça a Deus que abençoe os seus planos e eles darão certo.”

Provérbios 16:3

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença degenerativa mais comum do sistema nervoso central. Além dos sintomas motores, a DP está associada a sintomas não motores, porém existem poucas evidências de como estes progridem e se o fazem de modo correlacionado com os sintomas motores. O objetivo do estudo foi caracterizar a progressão dos sintomas não motores e motores da Doença de Parkinson ao longo do tempo, em indivíduos com DP. Trata-se de um estudo quantitativo, observacional do tipo longitudinal, utilizando dados de 348 indivíduos com DP (132 mulheres, idade média $60,7 \pm 9,5$ anos) participantes do *Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI)*. Para a caracterização dos sintomas motores, de humor e das funções cognitivas, foram utilizados os escores dos pacientes nos seguintes instrumentos: *Movement Disorders Society - Unified Parkinson's disease Rating Scale* – (MDS UPDRS), *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction (SCOPA-AUT)*, *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ), Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease - *Current Short (QUIP-CS)*, *State Trait Anxiety Inventory (STAI-Y)*, *Epworth Sleepiness Scale (ESS)*, *Geriatric Depression Scale Short (GDS)*, *Semantic Fluency*. Para a análise estatística dos dados, foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Science - SPSS V22.0*. As variáveis contínuas foram descritas por meio de médias e desvios-padrão, enquanto as categóricas foram apresentadas como valores absolutos e frequência. A Anova de medidas repetidas mostrou que houve efeito do tempo sobre os níveis de distúrbios do sono ($p < 0,001$) e níveis de depressão ($p = 0,007$), porém todos os participantes ficaram dentro do padrão de normalidade de cada escala e o declínio cognitivo leve não progrediu ao longo do tempo. O prejuízo da fluência verbal, o mau funcionamento gastrointestinal, a disfunção sexual masculina, os distúrbios urinários, do sono REM e os níveis de ansiedade apresentaram piora estatisticamente significativa ao longo do tempo ($p < 0,005$). Além disso, a progressão do comprometimento cognitivo leve, da sonolência diurna excessiva, da depressão, dos distúrbios gastrointestinais, sexuais masculinos e urinários, do comprometimento do sono REM e da ansiedade apresentou correlação significativa com os sintomas motores nos diferentes tempos de avaliação. Nossos resultados demonstram que assim como os sintomas motores, os sintomas não motores progridem de maneira significativa ao longo do tempo nos indivíduos com DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Sintomas não motores. Sintomas motores.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) represents the second most common degenerative disease of the central nervous system. In addition to motor symptoms, PD is associated with non-motor symptoms, but there is little evidence of how these progress and whether they correlate with motor symptoms. The aim of the study was to characterize the progression of non-motor and motor symptoms of Parkinson's disease over time in individuals with PD. This is a quantitative, observational, longitudinal study using the Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI) database. To characterize motor symptoms, mood and cognitive functions, data from 961 patients were used in the following instruments: Movement Disorders Society - Unified Parkinson's disease Rating Scale – (MDS UPDRS), Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction (SCOPA-AUT), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ), Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease - Current Short (QUIP-CS), State Trait Anxiety Inventory (STAI-Y), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Geriatric Depression Scale Short (GDS), Semantic Fluency. For the statistical analysis of the data, the Statistical Package for Social Science - SPSS V22.0 program was used. Continuous variables were described using means and standard deviations, while categorical variables were presented as absolute values and frequency. A total of 348 individuals with PD were identified in this analysis, 216 men and 132 women. The mean age of the participants was 60.7 ± 9.5 years. The Anova of repeated measures showed that there was an effect of time on the levels of sleep disorders ($p < 0.001$) and levels of depression ($p = 0.007$), but all participants were within the normal range of each scale and mild cognitive decline did not progress over time. The impairment of verbal fluency, gastrointestinal malfunction, male sexual dysfunction, urinary disorders, REM sleep and anxiety levels showed statistically significant worsening over time ($p < 0.005$). In addition, the progression of mild cognitive impairment, excessive daytime sleepiness, depression, gastrointestinal, male sexual and urinary disorders, REM sleep impairment and anxiety correlated significantly with motor symptoms at different assessment times. Our results demonstrate that, like motor symptoms, non-motor symptoms progress significantly over time in individuals with PD.

Keywords: Parkinson's disease. Non-motor symptoms. Motor symptoms.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1	Evolução dos sintomas motores e não motores ao longo do tempo de acordo com a escala MDS UPDRS (partes I, II, III e total).	31
Figura 2	Progressão das médias do comprometimento cognitivo leve (MoCA) e dos sintomas motores de acordo com a parte III da escala MDS UPDRS	33
Figura 3	Evolução dos sintomas motores, sonolência diurna excessiva e depressão em pacientes com DP	35
Figura 4	Evolução dos sintomas motores, gastrointestinais, sexuais e urinários em pacientes com DP	38
Figura 5	Evolução dos sintomas motores, fluência verbal e distúrbios do sono REM em pacientes com DP	40
Figura 6	Evolução dos sintomas motores, da ansiedade geral, ansiedade-traço e ansiedade-estado	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Caracterização das variáveis demográficas, escolaridade e tempo de diagnóstico dos participantes do estudo.	29
Tabela 2 -	Sintomas motores e não motores dos participantes de acordo com a Escala MDS UPDRS Partes I, II e III	30
Tabela 3 -	Variáveis não motoras que progrediram dentro dos padrões de normalidade	34
Tabela 4 -	Sintomas não motores que progrediram ao longo do tempo	41
Tabela 5 -	Correlação entre os sintomas não motores e motores da DP	44
Tabela 6 -	Compulsividade e impulsividade de acordo com a escala QUIP	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DP	Doença de Parkinson
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>
GDS	<i>Geriatric Depression Scale Short</i>
MDS UPDRS	<i>Movement Disorders Society - Unified Parkinsons´ disease Rating Scale</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
PPMI	<i>Parkinson Progression Marker Initiative</i>
QUIP-CS	<i>Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson´s Disease - Current Short</i>
RBDSQ	REM sleep behavior disorder screening questionnaire
SCOPA- AUT	<i>Scales for Outcomes in Parkinson´s Disease - Autonomic Dysfunction</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
STAI-Y	<i>State Trait Anxiety Inventory</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 Histórico	17
3.2 Epidemiologia	17
3.3 Etiologia	17
3.4 Fisiopatologia e sintomas	18
3.5 Diagnóstico e Tratamento	21
3.5 <i>Parkinson Progression Marker Initiative</i>	23
4 MÉTODO	24
4.1 Delineamento do estudo	24
4.2 Amostra do estudo	24
4.3 Coleta de dados	24
4.4 Aspectos éticos	28
4.5 Análise estatística	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1 Sintomas motores e não motores da DP de acordo com a escala MDS UPDRS	29
5.2 Declínio cognitivo leve não progride ao longo do tempo	32
5.3 Variáveis não motoras que progridem ao longo do tempo dentro dos padrões de normalidade	33

5.4 Sintomas não motores que progrediram ao longo do tempo	36
5.5 Síntese dos resultados	47
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é o distúrbio de movimento mais frequente e representa a segunda doença degenerativa mais comum do sistema nervoso central. Possui taxas de incidência anual estabelecidas em países de renda elevada de 14 a cada 100.000 indivíduos na população geral e 160 a cada 100.000 indivíduos com 65 anos ou mais (SIMON-GOZALBO et al., 2020; TYSNES; STORSTEIN, 2017). No Brasil, estima-se que haja 200 mil portadores da doença e que até 2030 esse número duplique (FERNANDES; FILHO, 2018). O início da doença geralmente ocorre entre 65 e 70 anos. O surgimento da DP antes dos 40 anos é observado em menos de 5% dos casos e sua incidência é aproximadamente 1.5 vezes maior em homens do que em mulheres (SIMON; TANNER; BRUNDIN, 2020; TYSNES; STORSTEIN, 2017).

A etiologia da DP está associada a causas multifatoriais, e pode incluir fatores idiopáticos, sociais e ambientais. Independentemente da etiologia, sua principal característica fisiopatológica está relacionada à degeneração progressiva das células que produzem dopamina na substância nigra do mesencéfalo e que se projetam para o estriado, constituindo a via nigroestriatal. Além disso, a literatura tem demonstrado que a DP está associada a alterações em outras áreas cerebrais na DP, apontando que neurônios não dopaminérgicos também estão envolvidos em seu mecanismo, o que faz com que a doença apresente amplo espectro de sinais e sintomas (DUJARDIN; SGAMBATO, 2020; GHOSH et al., 2020; MIGUELEZ; DE DEURWAERDÈRE; SGAMBATO, 2020).

O diagnóstico clínico da DP é realizado basicamente usando uma combinação de sintomas motores que incluem bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural. Porém, além desses sintomas motores, a DP está associada a sintomas não motores, tais como disfunção autonômica, distúrbios do sono, deficiência sensorial, prejuízos nas funções cognitivas e neuropsiquiátricas. No entanto, pelo fato do diagnóstico clínico ser realizado apenas com a combinação dos sintomas motores, os sintomas não motores ganham menos atenção e podem até mesmo passar despercebidos pelos profissionais de saúde, por serem mal conhecidos pelos clínicos ou negligenciados pelos pacientes (LANG et al., 2020; MUNHOZ et al., 2015).

Os indivíduos com DP apresentam diferentes conjuntos de sinais e sintomas expressando diferentes fenótipos. Independentemente do tipo de fenótipo, as características induzem a limitações das atividades da vida diária, fazendo com que

percam sua independência, o que afeta diretamente a participação social e reduz significativamente a qualidade de vida dos mesmos. Além dos impactos clínicos e humanísticos, o impacto econômico da DP é enorme, seja pelos custos diretamente associados com os cuidados requeridos durante a progressão da doença, ou pelas elevadas taxas de absenteísmo, nos casos dos indivíduos atingidos pela doença de forma precoce (FENG et al., 2020).

Nesse contexto, apesar de não apontarem mecanismos totalmente compreendidos, estudos recentes sugerem que a DP inicia antes do aparecimento das características clínicas motoras clássicas, para as quais o principal tratamento é a levodopa, que inclusive pode ocasionar ou exacerbar sintomas não motores (AQUINO; FOX, 2015; LAWTON et al., 2018; SIMON-GOZALBO et al., 2020). Assim, a busca pelo claro entendimento dos aspectos motores e não motores, ao longo da progressão da DP, ajudará não só a identificar previamente pessoas com a doença, como também identificar se os sintomas não motores evoluem com o passar do tempo e se a gravidade dos mesmos está associada à gravidade dos sintomas motores. Torna-se, portanto, essencial a realização de estudos interdisciplinares e longitudinais que investiguem a relação entre esses sintomas ao longo do tempo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Caracterizar a progressão de sintomas motores e não motores da Doença de Parkinson ao longo do tempo nos pacientes do *Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI)*.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil demográfico, clínico e fenotípico de pacientes da DP participantes do (PPMI)
- Caracterizar sintomas não motores e motores de pacientes com DP participantes do PPMI
- Investigar a progressão de sintomas não motores e motores de pacientes com DP participantes do PPMI
- Investigar a relação entre a progressão dos sintomas motores e não motores em pacientes com DP participantes do PPMI

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Histórico

Em 1817, James Parkinson descreveu pela primeira vez a Doença de Parkinson (DP) como uma desordem neurológica, na qual os pacientes apresentavam sintomas como tremor em repouso, bradicinesia ou acinesia, postura curvada e alterações da marcha (PRZEDBORSKI, 2017; SIMON; TANNER; BRUNDIN, 2020). Cinquenta anos depois, vários cientistas, começando pelo neurologista Jean-Martin Charcot, contribuíram para a descrição do conjunto clássico de sintomas motores da DP, sendo estes rigidez, bradicinesia e tremor (PRZEDBORSKI, 2017). Além da constatação desses distúrbios do movimento, tornou-se conhecido que a DP também apresenta características não motoras, como disfunção autonômica, depressão, deficiência cognitiva e hiposmia (SIMON; TANNER; BRUNDIN, 2020).

Desse modo, hoje a DP é definida como uma doença neurodegenerativa progressiva, idiopática, que resulta na morte lenta dos neurônios produtores do neurotransmissor dopamina (SIMON-GOZALBO et al., 2020). Além da região pars compacta da substância nigra, outras regiões cerebrais são afetadas, como áreas corticais, núcleos do tronco cerebral, bem como neurônios pré-ganglionares simpáticos e parassimpáticos (FAGOTTI et al., 2019).

3.2 Epidemiologia

Considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum, a DP ocorre principalmente em adultos com 60 anos ou mais e atinge aproximadamente 6 milhões de pessoas em todo o mundo (FENG et al., 2020). Os homens são mais propensos a terem a DP do que as mulheres, com uma razão de prevalência de aproximadamente 3:2, o que pode ser explicado por um efeito protetor dos hormônios sexuais femininos ou diferenças específicas do sexo na exposição a fatores de risco ambientais (POEWE et al., 2017; TOLOSA et al., 2021).

3.3 Etiologia

A etiologia da DP ainda não é totalmente compreendida para a maioria dos casos. Acredita-se que a doença pode ser decorrente de diversos fatores, sejam eles genéticos, ambientais ou o efeito combinado de ambos. Sabe-se hoje que os determinantes que podem aumentar o risco de desenvolver a DP não são

essencialmente iguais aos que transformam o curso da doença (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021).

Somente 5 a 10% dos casos de DP são atribuíveis a fatores genéticos. Os genes associados à DP têm grande variabilidade clínica e neuropatológica entre eles. Hoje sabe-se que alguns estão envolvidos na forma hereditária da doença, como os autossômicos dominantes: LRRK2, SNCA, VPS35, GCH1, ATXN2, DNAJC13, TMEM230, GIGYF2, HTRA2, RIC3, EIF4G1, UCHL1, CHCHD2 e GBA, ou os autossômicos recessivos: PRKN, PINK1, DJ1, ATP13A2, PLA2G6, FBXO7, DNAJC6, SYNJ1, SPG11, VPS13C, PODXL e PTRHD1, ou ainda de transmissão ligada ao X: RAB39B. (BLAUWENDRAAT; NALLS; SINGLETON, 2020; DRAOUI et al., 2020; LUNATI; LESAGE; BRICE, 2018).

Fatores ambientais e de estilos de vida também podem contribuir para o risco de desenvolvimento da DP, como, por exemplo, a exposição a determinadas toxinas ambientais ou a ocorrência de traumatismo craniano (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021). Evidências preliminares têm considerado que a COVID-19 pode ser um novo fator de risco para a DP, visto que o SARS-CoV-2 causa hiposmia, uma característica comum da DP, em aproximadamente 65% das pessoas. Alguns autores têm considerado que esse sintoma pode desencadear uma cascata de neurodegeneração após a entrada no cérebro pela via nasal, e que isso poderá resultar no aparecimento de sintomas típicos da DP no futuro (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021; COHEN et al., 2020; MERELLO; BHATIA; OBESO, 2021).

3.4 Fisiopatologia e sintomas

A neuropatologia da DP envolve circuitos neurais associados a funções motoras e não motoras. Classicamente, a DP tem sido associada à perda de neurônios dopaminérgicos na substância nigra pars compacta, com consequente queda nos níveis de dopamina no corpo estriado (CROWLEY; NOLAN; SULLIVAN, 2019; OBESO et al., 2017). A dopamina exerce papel modulatório essencial para a atividade dos neurônios gabaérgicos espinhosos médios do estriado, tendo uma ação excitatória (via direta) ou inibitória (via indireta) sobre eles. Essas vias neurais têm um papel importante no controle do movimento, pois controlam o fluxo de impulsos nervosos do tálamo ao córtex cerebral. A via direta provoca aumento da ativação do córtex motor ao desinibir o tálamo, enquanto que a via indireta inibe o tálamo consequentemente diminuindo a atividade do córtex motor. Assim, a dopamina tem

ações opostas nessas vias que facilitam o movimento; os neurônios da via direta são ativados pela ação da mesma sobre os receptores dopaminérgicos D₁ enquanto os neurônios da via indireta são inibidos por ela por meio dos receptores dopaminérgicos D₂. Existe ainda a via hiper direta que estimula diretamente o núcleo subtalâmico, um núcleo inibitório. Assim, essa via tem um papel também inibitório sobre os movimentos, mas nesse caso age nos músculos antagonistas ao movimento (KANDEL, 2014).

A diminuição dos níveis de dopamina, que tem papel importante nestas vias do controle motor, vai conseqüentemente acarretar na manifestação de sintomas motores. Esses sintomas envolvem lentidão anormal dos movimentos (bradicinesia), tremor de repouso, instabilidade postural e rigidez muscular, sendo estes considerados, muitas vezes, os únicos sintomas da DP (OBESO et al., 2017; XU et al., 2020).

O processo neurodegenerativo subjacente à DP acontece de forma disseminada também em outras regiões do sistema nervoso central (SNC), como o bulbo olfatório, o núcleo motor dorsal do vago, o complexo locus coeruleus-subcoeruleus, o núcleo basal de Meynert e a coluna intermediolateral da medula espinhal. Assim, ocorre uma cascata de disfunção em vários níveis, que envolve neurônios dopaminérgicos e não dopaminérgicos (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021; ROUAUD et al., 2021; SIMON; TANNER; BRUNDIN, 2020; TOLOSA et al., 2021b). O envolvimento de estruturas para além da substância nigra, e de neurônios noradrenérgicos, colinérgicos e serotoninérgicos leva à presença de sintomas não motores, que muitas vezes precedem os sintomas motores. Dentre eles estão: distúrbios do sono, hiposmia, transtornos de humor, psicose, ansiedade, prejuízo cognitivo, demência, disfunções autonômicas cardiovasculares, urogenitais e gastrointestinais (FAGOTTI et al., 2019; FERESHTEHNEJAD et al., 2017; LAJOIE; LAFONTAINE; KAMINSKA, 2021).

Na DP, acontece um distúrbio sistêmico, no qual diversos mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos, como por exemplo, interação complexa da agregação anormal de alfa-sinucleína (importante causa da progressão da doença), disfunção de mitocôndrias, lisossomas ou transporte de vesículas, problemas de transporte sináptico e neuroinflamação. Essas anomalias neuroquímicas resultam na disfunção de circuitos, causando desequilíbrio de vias facilitadoras e inibitórias (BJØRKLUND et al., 2021; BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021).

Todas essas alterações no SNC levam a uma ampla expressão fenotípica da DP. Com relação aos sintomas motores, seu início é geralmente unilateral e a assimetria persiste durante toda a doença. A postura flexionada de tronco e membros, bem como a instabilidade postural, geralmente aparecem em um estágio mais tardio da doença, não sendo consideradas características diagnósticas essenciais. Dentre os sintomas não motores, a insônia e a disfunção olfatória são disfunções que ocorrem com maior frequência na DP. Alguns indivíduos relatam ter insônia pelo menos 10 anos antes dos primeiros sintomas motores, sendo esse considerado um indicativo da fase prodrômica da doença (FAGOTTI et al., 2019; GARRISON et al., 2021; OBESO et al., 2017; POEWE et al., 2017).

O espectro e a progressão dos sintomas da DP variam muito entre os indivíduos e o porquê disso ainda não foi bem esclarecido (POEWE et al., 2017; TOLOSA et al., 2021). Suas manifestações clínicas, como combinações de sinais e sintomas, variação de progressão e tempo para desenvolver sintomas mais resistentes ao tratamento sugerem que a DP tenha subtipos biologicamente distintos. Os fenótipos que existem hoje são baseados em características motoras como o tremor dominante e o distúrbio postural e de instabilidade da marcha (CAMPBELL et al., 2020; ZUO et al., 2017). No entanto, há evidências que sugerem que a DP possui vários fenótipos intermediários, alguns deles tendo predomínio de sintomas não motores (MARRAS; CHAUDHURI, 2016).

Os sintomas motores tendem a progredir no decorrer dos anos em indivíduos com DP. Há evidências de que esses sintomas progridem em taxas diferentes (HOLDEN et al., 2018; TAN et al., 2021). Já com relação aos sintomas não motores, não está claro na literatura se essa taxa de progressão acontece em todos os sintomas e se acompanha a evolução dos sintomas motores.

Entre os sintomas não motores na DP, a dor é comum e sua prevalência e gravidade aumentam à medida que a doença progride, assim como a hiposmia, que pode se manifestar até mesmo antes das características motoras. Distúrbios visuais também são comuns na DP e com a progressão da doença a visão dupla e alucinações visuais aumentam, podendo esta última piorar com o tratamento com agonistas dopaminérgicos (BAKER et al., 2009; SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017). Pessoas com DP também apresentam ansiedade e depressão, sintomas estes que podem estar presentes desde a fase pré-motora até o estágio final da doença (RAY; AGARWAL, 2020). Outro sintoma não motor que acomete com frequência

pessoas com DP são os distúrbios do sono e, quanto maior o tempo da doença, maior sua prevalência (CHAHINE; AMARA; VIDENOVIC, 2017). Distúrbio autonômico é comum em indivíduos com DP que frequentemente apresentam disfunção sexual, incontinência urinária, constipação, disfagia, como também problemas cardiovasculares, como hipotensão postural e hipertensão lábil. No estágio avançado, pacientes com DP são geralmente acometidos com declínio cognitivo (ARMSTRONG; OKUN, 2020; RAFANELLI et al., 2019).

3.4 Diagnóstico e Tratamento

Apesar do grande avanço na área, o diagnóstico da DP ainda é baseado principalmente em características clínicas (OBESO et al., 2017). O problema é que há indícios de que o processo que leva à DP definida clinicamente começa mais cedo do que os critérios clínicos atuais podem capturar (TOLOSA et al., 2021). O diagnóstico da DP geralmente baseia-se em um exame neurológico especializado, que mostra a síndrome parkinsoniana definida pela presença de bradicinesia e pelo menos uma característica motora cardinal adicional, rigidez ou tremor de repouso assimétrico (POSTUMA et al., 2015).

Ademais, podem ser utilizados critérios de suporte, tais como resposta clara ao uso de medicamentos dopaminérgicos, resultados positivos de pelo menos um teste diagnóstico auxiliar diferencial de outras condições parkinsonianas (presença de hiposmia, por exemplo), entre outros: e critérios de exclusão, como anormalidades cerebelares ou oculomotoras cerebelares evidentes ao exame e características parkinsonianas limitadas aos membros inferiores por mais de três anos (POSTUMA et al., 2015; TOLOSA et al., 2021). A diretriz elaborada pela *European Federation of Neurological Societies/Movement Disorders Society European Section* foi introduzida para otimizar o diagnóstico da DP (HORSTINK et al., 2006). Iniciativas como esta melhoraram a precisão do diagnóstico em até 82%, contudo muitos indivíduos precisam recorrer à opinião de especialistas experientes para um diagnóstico ser estabelecido (CAPRONI; COLOSIMO, 2020).

Não há cura para a DP, e o tratamento visa essencialmente o alívio dos sintomas, através da reposição de dopamina. Os sintomas motores são, na maioria das vezes, tratados com agentes dopaminérgicos, como levodopa, agonistas dopaminérgicos e inibidores da enzima monoamina oxidase B (ZHANG et al., 2021). Dentre os medicamentos utilizados, a levodopa é o fármaco mais comum e eficaz no

tratamento da DP, pois auxilia a reduzir a rigidez muscular e o tremor, aumenta a velocidade e ajuda a coordenar o movimento. A levodopa é um precursor dopaminérgico que, quando chega no SNC, é transformada em dopamina (GILLIGAN, 2015).

Com o avanço do processo neurodegenerativo e a perda de neurônios dopaminérgicos capazes de fazer essa conversão, a levodopa pode perder a sua eficácia, e resultar no aparecimento de complicações motoras, como discinesias. Discinesias induzidas por levodopa são movimentos involuntários anormais, que impactam a funcionalidade dos pacientes e limitam as possibilidades de manejo farmacológico dos sintomas parkinsonianos (ANAMNART; KITJARAK, 2021; EUSEBI et al., 2018).

Além do uso de medicamentos, alguns pacientes podem ser cuidadosamente selecionados para o tratamento cirúrgico da DP. Este tratamento consiste em estimulação cerebral profunda, através do implante crônico de eletrodos nos núcleos da base, através dos quais estimulação, geralmente de alta frequência ~130 Hz, é aplicada, reduzindo os sintomas motores e possibilitando a redução das doses de levodopa (ARMSTRONG; OKUN, 2020; RAZA; ANJUM; SHAKEEL, 2019; SMITH et al., 2016).

Importante notar que, enquanto a levodopa e a estimulação elétrica de núcleos cerebrais profundos são os principais tratamentos para os sintomas motores da DP, seu uso tem pouco ou nenhum efeito sobre os sintomas não motores. Pelo contrário, o tratamento com levodopa tem sido associado ao aparecimento de sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais, como transtornos de controle de impulsos e hipersexualidade, enquanto a estimulação cerebral profunda pode intensificar sintomas psiquiátricos e prejuízos cognitivos (NASSERY et al., 2016; O'SULLIVAN; EVANS; LEES, 2009; TAYLOR et al., 2016).

Assim, é importante desenvolver novos tratamentos para a DP, que aliviem não só os sintomas motores, como também os não motores. O uso combinado de fármacos tem sido comum na prática clínica. Por exemplo, medicamentos com ação serotoninérgica têm sido usados nessa população, tendo em vista o amplo espectro de sintomas da doença (POLITIS; NICCOLINI, 2015). Estudos apontam que inibidores da colinesterase, antidepressivos e drogas antipsicóticas também podem auxiliar no gerenciamento de sintomas não motores (GILLIGAN, 2015; ZHUO et al., 2017). Mas para que melhores tratamentos sejam desenvolvidos para tratar os sintomas não

motores, é necessário conhecer melhor a evolução destes sintomas que afetam os indivíduos com DP e sua relação com os sintomas motores, já bem conhecidos da doença.

Alternativas não farmacológicas e não cirúrgicas podem ser adotadas em combinação com esses tratamentos a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores. Modificações no estilo de vida e exercícios físicos, por exemplo, podem contribuir para alívio dos sintomas e do sofrimento associado à doença (MITCHELL; OSTREM, 2020; PAUL; YADAV, 2020).

3.5 *Parkinson Progression Marker Initiative*

A *Parkinson Progression Marker Initiative* (PPMI) é uma parceria público-privada, organizada e patrocinada pela Fundação *Michael J Fox*, que consiste na realização de um estudo observacional longitudinal em andamento desde 2010, com mais de 1.500 voluntários com DP, em 33 centros de pesquisa ao redor do mundo. A coleta de informações destes pacientes resultou na criação de um banco de dados e biorrepositório robusto, que disponibiliza à comunidade científica acesso a dados clínicos, biológicos e imagens coletados dos participantes, de modo a permitir a descoberta e validação de biomarcadores e o desenvolvimento de novas terapias para a DP (EUSEBI et al., 2018; FFYTCHÉ et al., 2018; MAREK et al., 2011; THE MICHAEL J. FOX FOUNDATION, 2020).

Os participantes do PPMI são avaliados a cada seis meses com uma variedade de medidas clínicas e coleta anual de dados neurológicos, biológicos e de imagem. O PPMI contém dados clínicos motores e não motores e esses dados estão disponíveis para cientistas mediante solicitação, servindo como uma fonte de informações contínua. Há um repositório amplo de dados de estudos e amostras biológicas, que permite que pesquisadores de vários lugares no mundo acessem os dados dos estudos para suas pesquisas de onde estiverem. A partir desse banco de dados, pode-se investigar detalhadamente os sintomas não motores na DP, o que irá possibilitar caracterizá-los nos diferentes estágios da doença (MAREK et al., 2018; SIMUNI et al., 2018).

4 MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

O estudo foi desenvolvido no período de março de 2021 a julho de 2023. Trata-se de um estudo quantitativo, observacional do tipo longitudinal, utilizando a base de dados PPMI, com a finalidade de investigar no indivíduo com diagnóstico de DP, se os sintomas não motores progridem com o passar dos anos, e se essa progressão está associada à severidade dos sintomas motores.

4.2 Amostra do estudo

Os critérios de inclusão definidos pela PPMI para os pacientes do estudo foram: (I) serem maiores de 30 anos; (II) apresentarem a presença de pelo menos dois sinais/sintomas característicos da DP como bradicinesia, rigidez e tremor de repouso, tremor de repouso assimétrico, ou bradicinesia assimétrica; (III) terem recebido o diagnóstico de DP no máximo dois anos antes da entrada no estudo; (IV) apresentarem redução do transportador de dopamina confirmada por exame de imagem.

4.3 Coleta de dados

Os dados foram coletados por meio da base de dados PPMI fornecida pela Fundação *Michael J. Fox*, no período de 2011 a 2021, durante 18 visitas avaliativas realizadas pelos pacientes. O intervalo entre cada visita variou de no mínimo dois meses a no máximo 30 meses. Foram extraídas informações relacionadas a características sociodemográficas (idade, sexo, histórico familiar e escolaridade), duração da doença, sinais e sintomas motores (bradicinesia, tremor, rigidez, instabilidade postural). Os sintomas não motores foram selecionados a partir dos principais sintomas identificados em leitura de artigos científicos, incluindo uma revisão sistemática (SEPPI, et al, 2019) e consistem em deficiências nas funções cognitivas e neuropsiquiátricas, distúrbio comportamental do sono, compulsividade e disfunções autonômicas. Foram incluídas na análise as visitas que possuíam um número amostral de pelo menos 50 indivíduos na avaliação dos sintomas selecionados. Para avaliação dos sinais e sintomas motores e das funções cognitivas, variáveis alvo do presente estudo, os pesquisadores responsáveis pela PPMI utilizaram uma série de escalas validadas internacionalmente, descritas a seguir:

- *Movement Disorders Society - Unified Parkinsons' disease Rating Scale* – (MDS UPDRS) é uma escala que avalia sinais, sintomas e determinadas atividades

dos pacientes por meio do autorrelato e da observação clínica. É composta por 42 itens, divididos em quatro partes: (I) aspectos não motores da vida diária; (II) aspectos motores da vida diária; (III) avaliação motora antes e depois do uso de medicamento (levodopa); e (IV) complicações motoras. A pontuação em cada item varia de 0 a 4, sendo que o valor máximo indica maior comprometimento pela doença e o valor mínimo indica tendência à normalidade (GOETZ et al., 2008; MELLO; BOTELHO, 2010). Neste estudo foram utilizadas apenas as partes I, II e III desta escala. A fim de investigar a correlação entre os sintomas motores e não motores ao longo do tempo, somente a parte III no período off (ou seja, quando o paciente não estava sob efeito de levodopa) foi utilizada. A parte III refere-se aos itens que avaliam bradicinesia, tremor de repouso e rigidez.

- *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic Dysfunction* (SCOPA-AUT) é um teste autoadministrado de 25 itens desenvolvido para avaliar sintomas autonômicos, como: gastrointestinal (7 itens), urinário (6 itens), cardiovascular (3 itens), termorregulador (4 itens), pupilomotor (1 item) e sexual (2 itens para homens e 2 itens para mulheres). A pontuação de cada item pode variar de 0 a 3. Neste estudo foram utilizados os itens que avaliam o sistema gastrointestinal, urinário e sexual. Quanto maior a pontuação, maior o prejuízo na função autonômica. Essa escala é usada para avaliar se a disfunção autonômica aumenta à medida que a gravidade da doença progride (VISSER et al., 2004).

- *A Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) foi a ferramenta de triagem que avaliou prejuízos cognitivos leves. Ela avalia a memória de curto prazo e de trabalho, habilidades viso-espaciais, funções executivas, atenção, concentração, linguagem e orientação. Seu escore varia entre 0 e 30 pontos, sendo a pontuação 26 o ponto de corte, ou seja, os participantes que tiverem pontuação abaixo desse valor apresentam algum tipo de comprometimento cognitivo (CECATO et al., 2014; NASREDDINE et al., 2005).

- *REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire* (RBDSQ) foi aplicado para avaliar os distúrbios do sono-vigília. Trata-se de um questionário composto por 10 questões relacionadas aos transtornos do sono REM mais comuns, sendo eles a frequência e o conteúdo dos sonhos e sua relação com o comportamento noturno, autoagressão e agressão ao parceiro de cama, comportamento motor noturno e despertares noturnos. Os sujeitos com pontuação maior ou igual a 5 são positivos

para transtorno comportamental do sono REM (LI et al., 2010; STIASNY-KOLSTER et al., 2007).

- *QUIP Current Short* – Questionário para transtornos impulsivo-compulsivos na DP. O questionário é composto por itens que avaliam síndrome de descontrole de impulsos (SDI) e outros comportamentos compulsivos (o jogar patológico, a hipersexualidade, o comprar, beber ou o comer compulsivo) em indivíduos com DP. O questionário é organizado em cinco seções (jogando, sexo, comprando, comendo, outros comportamentos), nomeadas A, B, C, D e E. Se, em uma dessas seções, o indivíduo avaliado pontuar em uma pergunta, já é considerado um portador da SDI. (KRIEGER et al., 2017).

- *State Trait Anxiety Inventory (STAI-Y)* – O inventário de ansiedade traço estado consiste em uma escala usada para avaliar a ansiedade enquanto estado, que trata de uma ansiedade em um dado momento, algo passageiro, e outra que acessa a ansiedade enquanto traço, como o indivíduo lida com essa ansiedade ao longo da vida (como geralmente se sente). É constituído por 20 itens da dimensão Ansiedade-Traço e 20 itens da dimensão Ansiedade-Estado. Todos os itens são avaliados em uma escala de 4 pontos e as respostas que resultam em uma pontuação maior indicam maior ansiedade (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983).

- *Epworth Sleepiness Scale (ESS)* – A Escala de sonolência de Epworth avalia a propensão média de uma pessoa ao sono em relação a 8 situações diárias (lendo sentado, assistindo TV, sentado de forma inativa em um local público, como passageiro em um carro por 1 hora, deitado descansando à tarde sem álcool, sentado conversando com alguém, sentado quieto após almoço e dentro de um carro, com o tráfego parado). Cada item da Epworth corresponde a uma pontuação de 0 a 3: 0 = nunca cochilaria; 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 0 a 10 são normais, escores de 10 a 12 são limítrofes e escores de 12 a 24 são anormais (JOHNS, 1991).

- *Geriatric Depression Scale Short (GDS)* – A Escala de Depressão em Geriatria é um dos instrumentos mais utilizados para a detecção de depressão em idosos, oferecendo medidas válidas e confiáveis para a avaliação de transtornos depressivos. É um instrumento de autorrelato preenchido pelo sujeito. Escores com valores menores ou igual a 4 indicam que o paciente não apresenta depressão, 5 a 8 indicam

depressão leve, 8 a 11 depressão moderada e 12 a 15 depressão grave (YESAVAGE et al., 1982).

- *Semantic Fluency* – O teste da Fluência Verbal Semântica (FVS) trata-se de um método simples e eficaz para testar funções executivas e linguísticas. Ele envolve a geração do maior número de palavras possíveis em um período de tempo fixo, após instruções dadas aos pacientes (pede-se para o paciente falar em voz alta o maior número de palavras pertencente a um determinado grupo semântico), e tem sido utilizado na avaliação de sujeitos com suspeita de danos neurológicos. (SANTANA; SANTOS, 2015).

Os dados referentes às avaliações dos participantes disponíveis no banco PPMI, dispostos na forma de planilhas eletrônicas, foram reorganizados para facilitar a visualização de cada paciente. Inicialmente, foram identificadas quais planilhas correspondiam aos instrumentos de interesse para o presente estudo e, em seguida, foram feitas as análises e a tradução destas planilhas para o português. Para melhor compreensão de como foi realizado o estudo do banco, e maior entendimento das planilhas, bem como dos instrumentos, foi realizada a tradução, leitura e discussão do material disponibilizado pelo banco. Posteriormente foi feito um resumo explicativo de cada planilha que continha dados de interesse para a presente pesquisa.

Os dados foram selecionados, organizados, e todo o material de tradução e resumos foram enviados a um dos colaboradores do presente projeto, que realizou a organização e a computação dos dados brutos das planilhas, produzindo planilhas organizadas com os escores finais dos questionários e informações dos participantes com DP. Nessa etapa, foi utilizada a linguagem Python para filtrar as variáveis selecionadas anteriormente, somar algumas informações para gerar escores e organizar as visitas de forma que fosse possível realizar as análises estatísticas. Ao final desse processo, obteve-se uma planilha para cada uma das variáveis analisadas. No total, 951 pacientes da DP foram identificados no banco, porém ao longo das visitas analisadas, esse número de participantes variou de 858 a 53. Devido ao alto número de dados faltantes, cerca de 800 pacientes seriam perdidos para análise, visto que a maioria dos pacientes da linha de base não haviam completado as 18 visitas ainda. Assim sendo, optou-se por selecionar apenas os pacientes que tivessem dados coletados em pelo menos quatro visitas ao longo do tempo.

Assim, os dados foram agrupados em quatro momentos de coleta ao longo do tempo: T01 (BL a V04), T02 (V05 a V08), T03 (V09 a V12) e T04 (V13 a V18), de

modo que os participantes do estudo tivessem sido avaliados em pelo menos uma das visitas agrupadas e em todos os quatro momentos de coleta. No programa excel, para cada indivíduo, foi observado se havia pelo menos uma visita em cada conjunto de visitas (T01, T02, T03 e T04). Em caso negativo, considerou-se que não houve visita no respectivo tempo. Em caso positivo, selecionou-se como valor válido a primeira visita referente como a que representava aquele tempo. Como exemplo, suponha que um indivíduo compareceu às visitas BL, V02 e V04. Neste caso, considerou-se como valor para a representação do grupo (T01) aquele obtido na visita BL. Como outro exemplo, se um indivíduo compareceu às vistas V02, V03 e V04, tomou-se como valor válido da variável T01 aquele da visita V02.

4. Aspectos éticos

Cada centro de pesquisa participante da PPMI recebeu aprovação dos comitês de ética em pesquisa com seres humanos locais antes do início do estudo. Os pesquisadores responsáveis coletaram o termo de consentimento de todos os participantes, que foram esclarecidos acerca do fornecimento dos dados por meio das bases vinculadas à PPMI. Cabe ressaltar que os dados disponíveis na PPMI não apresentam dados pessoais dos indivíduos, os quais são identificados por meio de códigos. Nesse sentido, para execução do presente estudo, não foi necessária a submissão do projeto ao comitê de ética em pesquisa com seres humanos (Resolução CNS 510/2016).

Conforme a Política de Publicações do PPMI, todos os resumos e artigos derivados do presente estudo serão submetidos primeiramente ao “*PPMI Data Use & Publications Committee*”. O PPMI é um projeto de parceria público-privada financiado pela Fundação Michael J. Fox para a pesquisa sobre a DP e seus parceiros (para mais informações sobre financiamento, acessar <https://www.ppmi-info.org/about/ppmi/who-we-are/study-sponsor>).

4. Análise estatística

Para a análise estatística dos dados, foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Science* - SPSS V22.0. As variáveis contínuas foram descritas por meio de médias e desvios-padrão, enquanto as categóricas foram apresentadas como valores absolutos e frequência. A progressão dos sintomas motores e não motores foi avaliada através do teste estatístico Análise de Variância (ANOVA) de medidas

repetidas. A correlação de Pearson foi utilizada para identificar o grau de correlação entre as características motoras e não motoras em cada tempo (T01, T02, T03 e T04). O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 348 indivíduos diagnosticados com DP ao longo de quatro momentos de avaliação, dos quais 216 são homens e 132 são mulheres. Estudos apontam que mulheres tendem a ter prevalência menor de DP, o que é também observado nos nossos dados (CERRI; MUS; BLANDINI, 2019; VAIDYA et al., 2021). A tabela 1 apresenta informações referentes à média de idade, de tempo de diagnóstico e de anos de estudo dos participantes.

Tabela 1. Caracterização das variáveis demográficas, escolaridade e tempo de diagnóstico dos participantes do estudo.

Variáveis	
Sexo Feminino/Masculino	132 (37,9%) / 216 (62,1%)
Idade (média ± dp)	60,7 ± 9,5
Escolaridade em anos (média ± dp)	15,62 ± 3,26
Tempo de Diagnóstico em meses (média ± dp)	10,05 ± 14,7

n = 348 pacientes, dp = desvio padrão

5.1 Sintomas motores e não motores da DP de acordo com a escala MDS UPDRS

A escala MDS UPDRS tem sido utilizada com frequência para avaliar a gravidade dos sintomas motores e não motores na DP. Para o presente estudo, analisamos cada uma das três partes iniciais da escala separadamente, bem como o escore total da mesma, que corresponde à soma das três partes. A tabela 2 apresenta os valores de média e desvio padrão para cada um dos tempos nesta escala. No que diz respeito à avaliação das atividades diárias e dos prejuízos motores, a ANOVA de medidas repetidas mostrou efeito do fator tempo sobre a evolução dos sintomas nas partes II [$F(2,47, 808,17) = 142,530$; $p < 0,001$] e III da escala [$F(2,64, 882,49) = 69,391$; $p < 0,001$], e o post-hoc Sidak mostrou que essa alteração se deu entre todas as visitas ($p < 0,001$).

Nossos resultados mostram que os sintomas motores progrediram ao longo dos anos de estudo (2011 a 2021). De fato, a literatura tem demonstrado que a progressão

dos sintomas motores é uma característica clínica na DP. Essa progressão estaria associada à contínua morte dos neurônios dopaminérgicos no decorrer dos anos, os quais desempenham papel importante no funcionamento dos núcleos da base e no controle do movimento (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021; PALERMO et al., 2021; REGNAULT et al., 2019).

No que diz respeito às experiências não motoras do dia a dia do paciente, a parte I, que é dividida em duas partes (Ia e Ib), da escala MDS UPDRS foi considerada. A parte Ia dessa escala tem como foco comportamentos complexos, como, por exemplo, comprometimento cognitivo, alucinações, apatia, depressão e ansiedade; e a parte Ib envolve questões sobre experiências não motoras da vida diária, como dor, sonolência, problemas urinários e de constipação, fadiga, entre outros (GOETZ et al., 2008; PALARETI et al., 2016). De modo semelhante às outras partes, foi identificado aumento nos valores das médias da parte I da escala conforme demonstrado na tabela 2. A ANOVA de medidas repetidas mostrou que essa alteração foi significativa [$F(2,60, 787,92) = 128,665$; $p < 0,001$] e o post-hoc de Sidak mostrou que assim como nas partes II e III desta escala, essa significância se deu entre todas as visitas ($p < 0,001$).

Tabela 2. Sintomas motores e não motores dos participantes de acordo com a Escala MDS UPDRS Partes I, II e III.

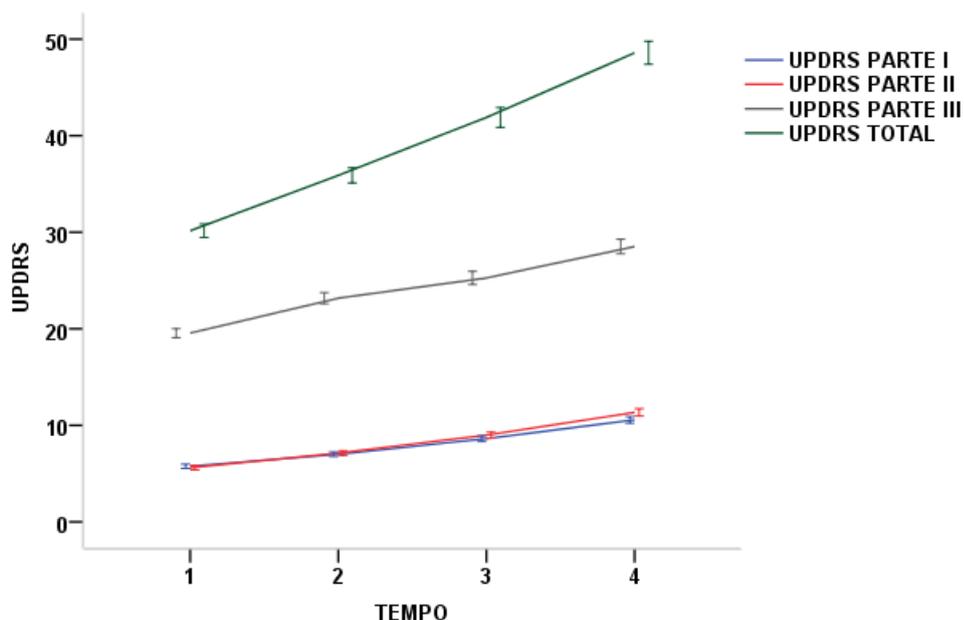
	T01	T02	T03	T04
n	304	304	304	304
UPDRS Parte I	5,75 ±3,7*	7,01 ±4,1*	8,62 ±5,0*	10,57 ±5,95*
n	327	327	327	327
UPDRS Parte II	5,61 ±4,3*	7,13 ±4,5*	8,98 ±5,6*	11,34 ±6,98*
n	335	335	335	335
UPDRS Parte III	19,56 ±8,4*	23,17±10,5*	25,27 ±12,5*	28,52 ±13,8*
n	343	343	343	343
UPDRS TOTAL	30,15 ±12,9*	35,89 ±14,4*	41,90 ±19,6*	48,58 ±22,1*

Os valores indicam média ± desvio padrão para cada parte e o escore total da escala MDS UPDRS para cada uma das visitas. n indica o número de pacientes avaliados em cada visita. *a diferença foi significativa entre todas as visitas ($p < 0,001$).

Na figura 1, é possível observar a evolução dos sintomas motores e não motores avaliados pela MDS UPDRS ao longo dos anos. Holden e colaboradores

(2018) observaram que as pontuações tanto da parte I como das partes II e III da escala MDS UPDRS aumentaram de forma linear nos primeiros anos após o diagnóstico da DP, demonstrando, assim, um avanço contínuo dos sintomas motores e não motores com o passar do tempo.

Figura 1. Evolução dos sintomas motores e não motores ao longo do tempo de acordo com a escala MDS UPDRS (partes I, II, III e total).



Eixo Y: Escore médio da escala MDS UPDRS. Eixo X: Tempos 01, 02, 03 e 04. Barras demonstram \pm desvio padrão.

É importante ressaltar que a MDS UPDRS não avalia de maneira isolada e/ou profunda os sintomas não motores, ou seja, serve como um instrumento de rastreio destes sinais e sintomas. Assim, no presente estudo utilizamos dados de instrumentos que avaliam individualmente os sintomas não motores. Os resultados destes instrumentos serão apresentados a seguir, classificados em três seções: declínio cognitivo leve não progride ao longo do tempo; variáveis não motoras que progridem ao longo do tempo dentro dos padrões de normalidade e sintomas não motores que progrediram ao longo do tempo.

5.2 Declínio cognitivo leve não progride ao longo do tempo

Assim como foi feito com os sintomas motores e não motores avaliados por meio da escala MDS UPDRS, o primeiro passo foi observar os valores de média e desvio padrão de cada variável não motora a fim de investigar se existia alguma tendência de progressão ao longo do tempo.

O instrumento *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) foi utilizado para avaliar o comprometimento cognitivo leve dos participantes. Por meio dele, percebeu-se que ao longo das avaliações, o resultado permaneceu quase inalterado, conforme demonstra a tabela 3. O teste de ANOVA mostrou que houve efeito do fator tempo sobre as visitas [$F(2,63, 760,73) = 5,959$; $p = 0,001$], no entanto apenas T03 e T04 diferiram entre si ($p < 0,001$). Embora este resultado seja estatisticamente significativo, as médias dos participantes permaneceram em torno de 26 pontos em todas as visitas, o que indica ausência de progressão significativa do ponto de vista teórico ou clínico nesta variável. Além disso, o escore médio dos participantes ficou acima de 25 pontos, que seria o ponto de corte mínimo para considerar que o paciente apresenta comprometimento cognitivo leve no MoCA (Tabela 3).

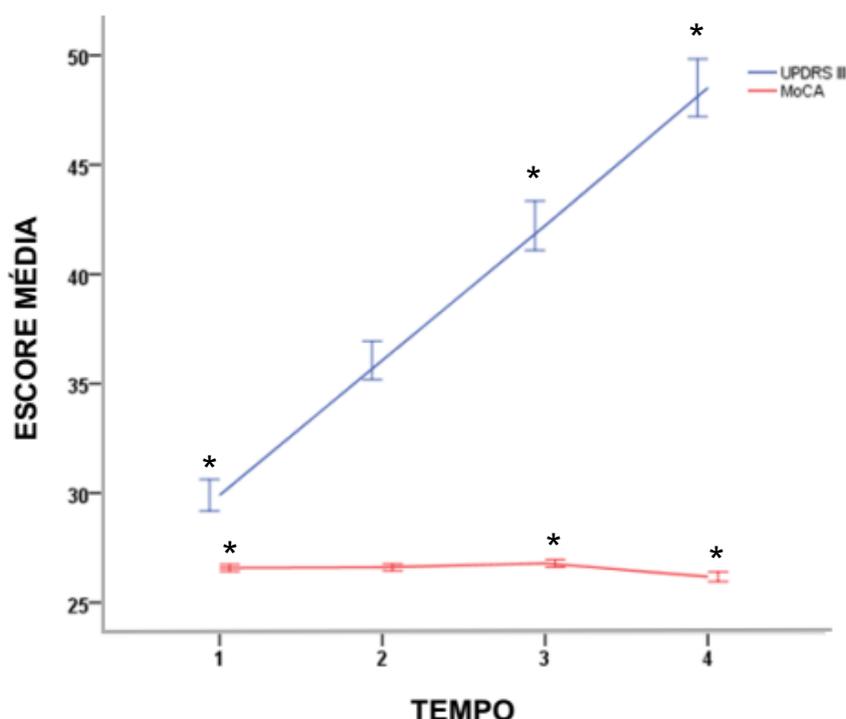
A correlação de Pearson mostrou que houve correlações significativas, negativas e fracas com os sintomas motores (MDS UPDRS - III) nos tempos T01 ($r = -0,123$; $p = 0,036$), T03 ($r = -0,216$; $p < 0,001$) e T4 ($r = -0,261$; $p < 0,001$) (Tabela 5). Conforme demonstra a figura 2, é possível observar uma tendência de relação inversamente proporcional entre as variáveis que tende a se acentuar com o tempo. Ou seja, conforme os sintomas motores progredirem, a capacidade cognitiva dos pacientes tende a diminuir.

Esse resultado pode-se dar ao fato de que o prejuízo cognitivo leve é, em muitos casos, difícil de mensurar com métodos comuns de avaliação e muitas vezes esses déficits não são aparentes clinicamente, sendo, portanto, necessário um exame neuropsicológico mais rebuscado e formal para detectá-los. Também é importante destacar que a avaliação realizada com este instrumento só ocorreu quando os pacientes já tinham cerca de dois anos de participação no estudo. Talvez, se tivesse sido analisada assim que os mesmos entraram no estudo, alguma diferença tivesse sido detectada.

Além disso, a frequência do comprometimento cognitivo leve na DP pode variar devido a alguns fatores, como sintomas neuropsiquiátricos comórbidos e

características demográficas e/ou clínicas (BAIANO et al., 2020; MARTINEZ-HORTA; KULISEVSKY, 2019). Autores apontam a taxa de prevalência do comprometimento cognitivo leve em indivíduos com DP pode variar de 20% a 70% e nem todas as pessoas com DP apresentam o mesmo perfil cognitivo ou a mesma taxa de progressão (NICOLETTI et al., 2019; WALLACE et al., 2022).

Figura 2. Progressão das médias do comprometimento cognitivo leve (MoCA) e dos sintomas motores de acordo com a parte III da escala MDS UPDRS.



Eixo Y = Escore médio das escalas UPDRS III e MoCA. Eixo X = Tempos 01, 02, 03 e 04. Barras de desvio padrão. * representa a ocorrência de correlação significativa ($p < 0,05$) entre as variáveis.

5.3 Variáveis não motoras que progridem ao longo do tempo dentro dos padrões de normalidade

As variáveis sonolência diurna excessiva e depressão apresentaram elevação à medida que a doença progrediu, porém os participantes não alcançaram os pontos de corte das respectivas escalas para os sintomas serem considerados presentes. Alterações do sono são comumente reportadas em pacientes da DP (CHAHINE; AMARA; VIDENOVIC, 2017) e, neste estudo, foram avaliadas através da escala de sonolência diurna excessiva (SDE). Todos os participantes ficaram dentro do padrão de normalidade do sono, já que o escore global da SDE varia de 0 a 24, e somente

escores acima de 10 sugerem o diagnóstico de sonolência diurna excessiva. No entanto, a avaliação longitudinal dos escores dos pacientes evidenciou um padrão de piora no que diz respeito à sonolência diurna (Tabela 3), conforme evidenciado pela ANOVA de medidas repetidas no que diz respeito ao efeito do tempo [$F(2,80, 867,44) = 23,548$; $p < 0,001$], e pelo post-hoc de Sidak, que evidenciou que os tempos 01 e 02 ($p = 0,002$), 01 e 03 ($p < 0,001$), 01 e 04 ($p < 0,001$), 02 e 03 ($p = 0,04$), 02 e 04 ($p < 0,001$) diferiram entre si.

A análise de correlação de Pearson mostrou uma correlação significativa, positiva e fraca entre os escores na SDE e a parte III da MDS UPDRS apenas no T04 ($r = 0,133$; $p = 0,017$, Tabela 5). Como pode ser visto na figura 3 - gráfico A, existe uma tendência de relação entre as variáveis, indicando que os dois sintomas progridem de maneira proporcional em indivíduos com maior tempo de diagnóstico.

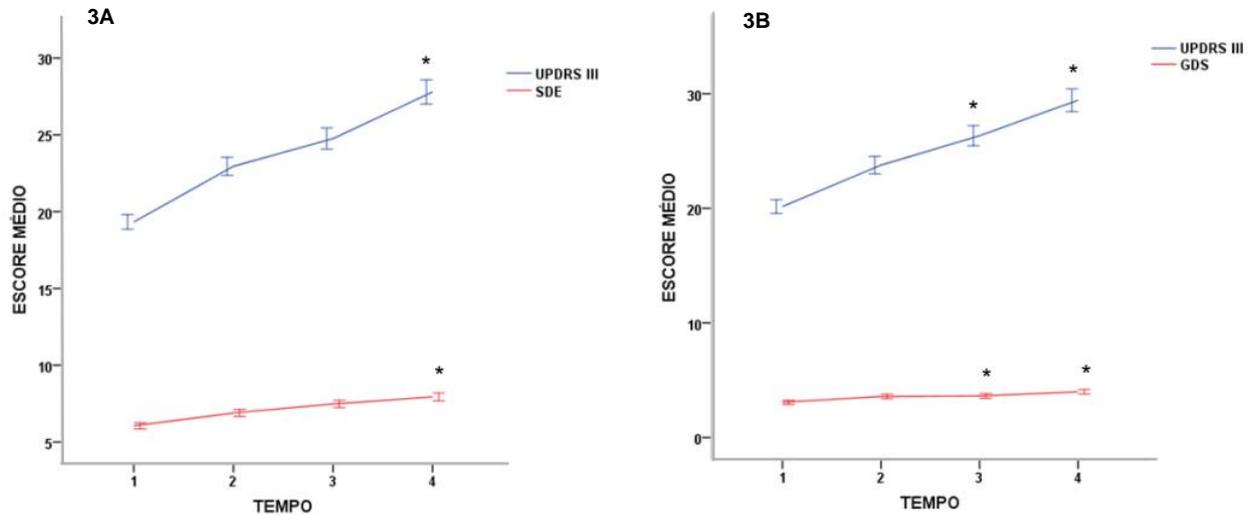
Diversos fatores influenciam a prevalência da SDE, como idade, sexo e cognição, por exemplo. Além disso, nossos resultados podem estar relacionados ao fato de que a sonolência diurna tem sido associada com a duração e a gravidade da doença, com pacientes no estágio mais avançado sendo mais afetadas por esse distúrbio (LAJOIE; LAFONTAINE; KAMINSKA, 2021; STEFANI; HÖGL, 2020). Por outro lado, outros aspectos relacionados ao sono sofrem prejuízos na fase prodrômica da DP. Uma recente revisão sistemática realizada, aponta que o distúrbio comportamental do sono REM é um dos principais sinais prodrômicos da DP (SAMPAIO et al., 2022).

Tabela 3. Variáveis não motoras que progrediram dentro dos padrões de normalidade.

	n	T01	T02	T03	T04
Comprometimento cognitivo leve (MoCA)^a	290	26,5 ±2,7	26,6 ±2,6	26,7 ±3,0	26,1 ±3,7
Escala de Sonolência Diurna Excessiva (SDE)^b	310	6,1 ±3,4	6,9 ±4,0	7,5 ±4,2	8,0 ±4,4
Depressão (GDS)^c	187	3,3 ±2,5	3,7 ±2,7	3,8 ±3,0	4,1 ±3,0

Escores médios ± um desvio padrão em cada uma das escalas. a - representa que apenas os tempos 03 e 04 diferem entre si ($p < 0,001$); b - que os tempos 01 e 02 ($p < 0,05$), 01 e 03 ($p < 0,001$), 01 e 04 ($p < 0,001$), 02 e 03 ($p < 0,05$), 02 e 04 ($p < 0,001$), diferem entre si; c - apenas os tempos 01 e 04 diferem entre si ($p < 0,05$).

Figura 3. Evolução dos sintomas motores, sonolência diurna excessiva e depressão em pacientes com DP.



3A: Sonolência diurna excessiva (SDE) e UPDRS III - Eixo Y = Médias dos escores nas escalas UPDRS III e SDE. Eixo X = Tempos 01, 02, 03 e 04. 3B: Depressão (escala GDS) e UPDRS III - Eixo Y = Médias UPDRS e GDS. Eixo X = Tempos 01, 02, 03 e 04. Barras representam \pm um desvio padrão. * representa ocorrência de correlação significativa ($p < 0,05$) entre as variáveis.

No que concerne à depressão, a literatura aponta que este problema está entre os sintomas não motores mais frequentes na DP, e afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares (SU et al., 2021; WANG et al., 2018). A perda de neurônios contendo catecolaminas do sistema límbico pode ser uma das causas da alta taxa de incidência de depressão em pessoas com DP. Além da degeneração de neurônios dopaminérgicos e noradrenérgicos no sistema límbico, o fato da DP ser uma doença degenerativa, ou seja, o indivíduo piorar ao longo dos anos, faz com que este sintoma não motor esteja relacionado ao estágio da doença e das comorbidades que o paciente venha a apresentar. Isso por si só já pode desencadear maior transtorno mental, e aumento do pessimismo com relação ao futuro, fazendo com que este sintoma esteja inclinado à progressão com o passar dos anos (ASSOGNA et al., 2019; PRANGE et al., 2022).

No presente estudo, o escore da escala GDS dos indivíduos com DP também apresentou elevação ao longo dos anos, conforme demonstra a tabela 3. A ANOVA mostrou que as médias diferem no decorrer dos anos, ou seja, existe efeito do tempo sobre os níveis de depressão [$F(2,67, 497,917) = 4,290$; $p = 0,007$], porém o pos-hoc Sidak mostrou que houve diferença significativa apenas entre os tempos 01 e 04

($p=0,009$). A correlação de Pearson mostrou correlação significativa, positiva e fraca nos tempos T03 ($r = 0,170$; $p = 0,015$) e T04 ($r = 0,147$; $p = 0,036$), entre os sintomas motores (MDS UPDRS III) e os níveis de depressão (GDS) dos participantes (Tabela 5), o que sugere que existe uma tendência de progressão proporcional entre estas variáveis em indivíduos com maior tempo de diagnóstico (Figura 3 - gráfico B).

Apesar dessa evolução ser estatisticamente significativa, esses valores encontram-se dentro do esperado para idosos, indicando a ausência de depressão nos participantes avaliados. A continuidade da avaliação em futuras visitas deve ser um ponto estratégico, a fim de monitorar se os níveis de depressão continuarão progredindo de forma associada aos sintomas motores e se resultarão na ocorrência de quadro clínico de depressão.

5.4 Sintomas não motores que progrediram ao longo do tempo

Ao contrário das variáveis que progrediram dentro dos padrões considerados normais, as funções executivas e linguísticas, as funções gastrointestinais, sexuais e urinárias, a ansiedade e o sono REM dos participantes apresentaram prejuízos significativos, que se agravaram à medida que a doença progrediu. Em função disso, essas variáveis serão chamadas de sintomas a partir daqui.

A disfunção autonômica é um sintoma não motor comum na DP, presente em muitos pacientes antes mesmo de desenvolverem os sintomas motores (PFEIFFER, 2020). Entre estes sintomas, estão o mau funcionamento gastrointestinal, os distúrbios urinários e a disfunção sexual. A análise inferencial confirmou aumento estatisticamente significativo para os três conjuntos de sintomas ao longo do tempo.

Para os sintomas gastrointestinais, a análise de variância [$F(2,84, 608,737) = 40,888$; $p < 0,001$] e o pos-hoc Sidak mostraram que essa diferença foi significativa entre todos os tempos ($p < 0,05$). De acordo com o teste de correlação de Pearson, houve correlação significativa dos sintomas gastrointestinais com os sintomas motores da DP (MDS UPDRS III) em todos os tempos analisados (Tabela 5). A figura 4, gráfico A, indica uma tendência de relação entre as duas variáveis, apontando para uma relação de agravamento dos sintomas gastrointestinais à medida que os sintomas motores progridem.

Estima-se que mais de 50% dos pacientes com DP possuem sintomas de constipação e o retardo do esvaziamento gástrico é muito comum nestes pacientes.

Entre os fatores que podem contribuir para este sintoma está a má ingestão de água como também a progressão da doença (CHEN; LI; LIU, 2020; PFEIFFER, 2020).

Em relação ao aumento das disfunções sexuais masculinas, houve diferença significativa ao longo do tempo [$F(2,74, 236,282) = 6,086$; $p = 0,001$]. No que diz respeito às disfunções sexuais em homens, o pos-hoc Sidak mostrou que essa diferença foi significativa entre os tempos 01 e 04 ($p = 0,08$) e 02 e 04 ($p = 0,009$). Quanto às disfunções sexuais femininas, a ANOVA mostrou que não houve diferença significativa [$F(2,57, 157,107) = 1,954$; $p = 0,132$], porém o pos-hoc Sidak mostrou diferença significativa entre os tempos 02 e 04 ($p = 0,041$), conforme mostra a tabela 4. Foi encontrada correlação significativa, positiva e fraca apenas no tempo T03 ($r = 0,315$; $p = 0,003$) nos homens e nas mulheres houve correlação significativa, positiva e fraca nos tempos T02 ($r = 0,392$; $p = 0,002$) e T03 ($r = 0,273$; $p = 0,036$) (Tabela 5). Estes padrões na evolução dos sintomas motores e disfunção sexual masculina e feminina podem ser observados na figura 4, gráficos B e C, respectivamente.

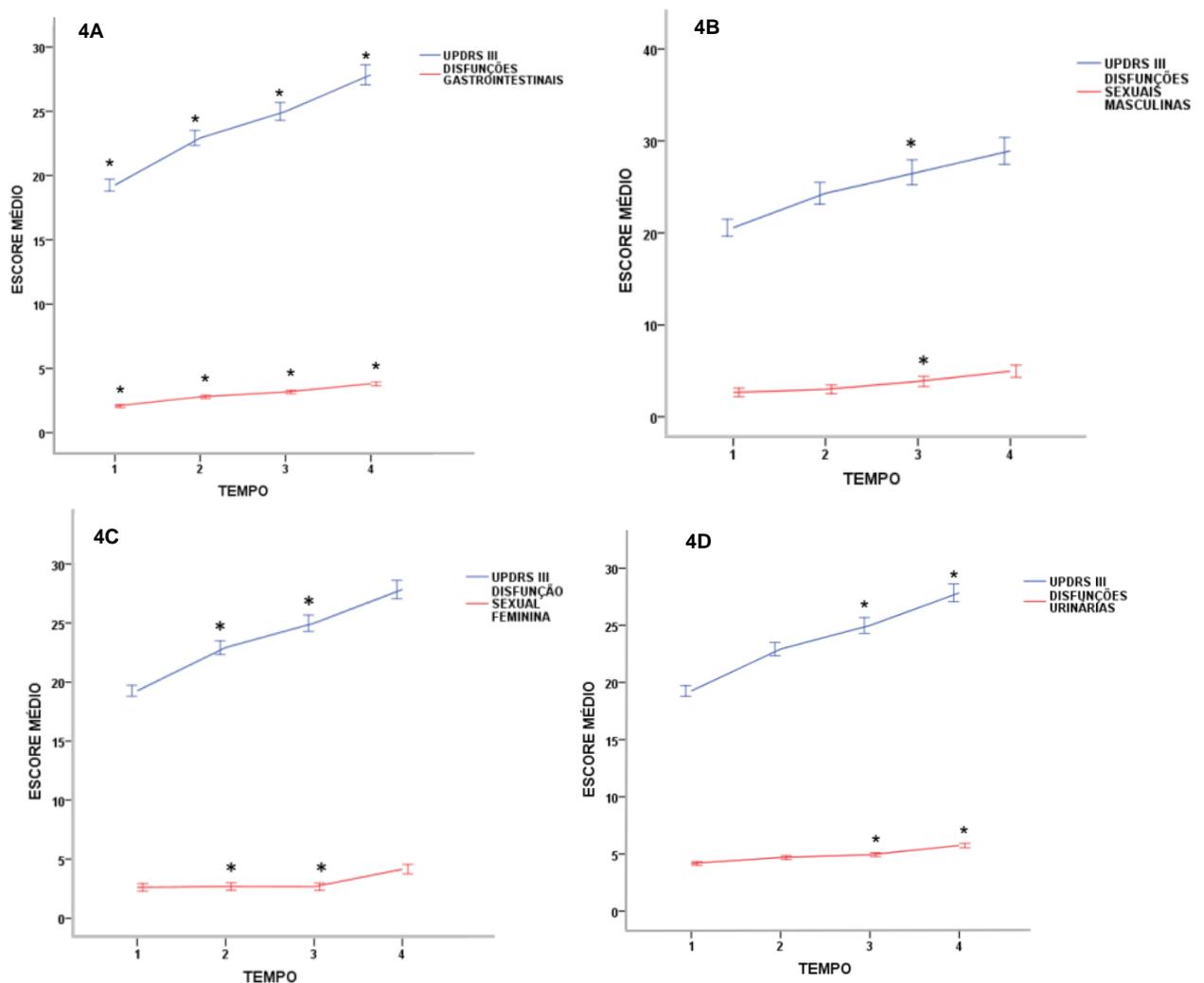
A disfunção sexual tem sido relatada na literatura como um sintoma que aparece desde o estágio inicial da DP. A redução do desejo e da excitação sexual é comum em pacientes com DP. Apesar de não ter sido encontrada diferença significativa na progressão da disfunção sexual feminina, a literatura traz que mulheres apresentam geralmente redução ou perda total da lubrificação, enquanto homens podem apresentar disfunção erétil, anormalidades na ejaculação e hipersexualidade, a qual é induzida, sobretudo, pela terapia de reposição de dopamina (CHEN; LI; LIU, 2020; SANTA ROSA MALCHER et al., 2021).

Ainda em relação ao sistema autonômico, os sintomas urinários aumentaram significativamente ao longo do tempo, conforme demonstra a tabela 4 [$F(2,70, 890,835) = 36,093$; $p < 0,001$]. O teste pos-hoc Sidak mostrou que essa diferença foi significativa entre T01 e T02 ($p < 0,001$), T01 e T03 ($p < 0,001$), T01 e T04 ($p < 0,001$), T02 e T04 ($p < 0,001$) e T03 e T04 ($p < 0,001$). A correlação de Pearson mostrou-se significativa, positiva e fraca nos tempos T03 ($r = 0,207$; $p < 0,001$) e T04 ($r = 0,189$; $p = 0,001$) (Tabela 5). O gráfico D, da figura 4 apresenta o padrão de evolução dos sintomas motores e das disfunções urinárias ao longo do tempo, indicando relação proporcional positiva à medida em que os sintomas estão mais avançados.

Com relação à disfunção urinária, estudos mostram que ela ocorre desde a fase inicial da doença e que muitos dos pacientes queixam-se principalmente de incontinência urinária e noctúria, que é o aumento da micção noturna (MARTINEZ-

RAMIREZ et al., 2020; ZHUANG, et al, 2021). Sabe-se que nos pacientes com a DP, desde o estágio inicial até o mais tardio da doença, existe comprometimento na estrutura e nas funções do sistema nervoso autônomo, dos nervos periféricos, e dos plexos neurais entéricos. Desse modo, entre as prováveis causas da evolução desses sintomas no decorrer dos anos está a destruição neuronal autonômica e a formação dos corpos de Lewy (CHEN; LI; LIU, 2020; PALMA; KAUFMANN, 2018; ZHUANG et al., 2021).

Figura 4. Evolução dos sintomas motores, gastrointestinais, sexuais e urinários em pacientes com DP.



4A: Disfunções gastrointestinais e UPDRS III. Eixo Y - Médias dos escores nas escalas UPDRS III e Disfunções gastrointestinais. Eixo X = Tempos 01, 02, 03 e 04. 4B: Disfunções sexuais masculinas e UPDRS - Eixo Y = Médias UPDRS e Disfunções sexuais masculinas. Eixo X = Tempos 01, 02, 03 e 04. 4C: Disfunções sexuais femininas e UPDRS - Eixo Y = Médias UPDRS e Disfunções sexuais femininas. Eixo X = Tempos 01, 02, 03 e 04. 4D: Disfunções urinárias e UPDRS - Eixo Y = Médias UPDRS e Disfunções urinárias. Eixo X = Tempos 01, 02, 03 e 04. Barras representam \pm um desvio padrão. * representa ocorrência de correlação significativa ($p < 0,05$) entre as variáveis.

O prejuízo da fluência verbal é um dos muitos comprometimentos cognitivos presentes na DP (RODRIGUEZ-PORCEL et al., 2021). Com relação à linguagem dos participantes, foi possível observar que a fluência semântica apresentou uma tendência de queda com o passar do tempo. A tabela 4 apresenta os valores para cada visita. A ANOVA de medidas repetidas mostrou que houve piora significativa ao longo do tempo [$F(1,85, 603,297) = 106,063$; $p < 0,001$], e o pos-hoc Sidak mostrou que essa diferença foi significativa entre os tempos 01 e 04, 02 e 04 e 03 e 04. De acordo com o teste de correlação de Pearson, não houve associação significativa dos escores de fluência verbal com os sintomas motores da DP (MDS UPDRS III) (Tabela 5). No gráfico A da figura 5, parece existir uma tendência de agravamento dos sintomas de modo inversamente proporcional, porém a diferença não se deu de maneira significativa. Ademais, é importante destacar que as duas variáveis possuem variações em escalas diferentes, o que produz padrões visuais diferentes no gráfico.

Estudos mostram que umas das primeiras alterações cognitivas na DP acomete a fluência verbal, sendo considerada um alto fator de risco para o desenvolvimento da demência relacionada à DP (CHOLERTON et al., 2021; EL-NAZER et al., 2019). O acometimento da fluência verbal em pessoas com DP representa um potente marcador cognitivo para rastrear a evolução da doença. Um dos fatores que pode estar envolvido no declínio da fluência verbal no decorrer dos anos em pessoas com DP é a redução dos níveis de dopamina estriatal levando à diminuição da velocidade de processamento (RODRIGUEZ-PORCEL et al., 2021; WAGNER et al., 2020).

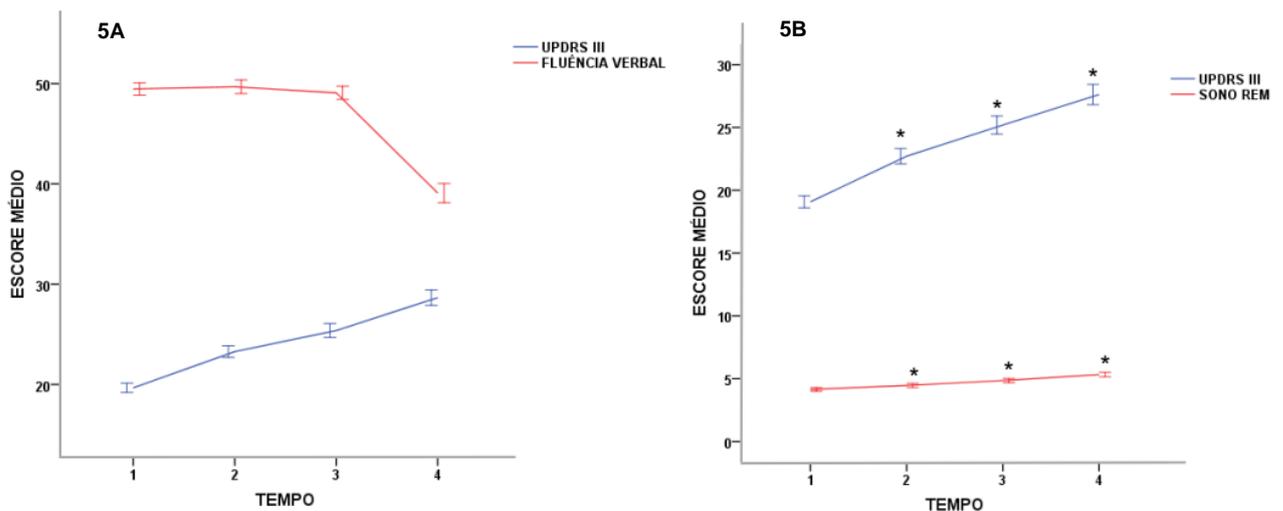
A ausência de correlação entre os sintomas motores e a fluência verbal pode estar relacionada aos diferentes fenótipos de pacientes, que não conseguem ser diferenciados pela UPDRS III. Além disso, os sintomas motores e não motores da DP são influenciados pela assimetria da neurodegeneração inerente à progressão da doença (STEINBACH et al., 2023). Wagner et al. (2020) descobriram que os pacientes com início de sintomas motores à direita produziram quantidade reduzida de respostas no teste da fluência verbal quando comparados com os com início de sintomas motores à esquerda ou controles.

O sono REM é caracterizado por atonia muscular generalizada, movimentos oculares rápidos, eletroencefalograma ativado e sonhos (DAUVILLIERS et al., 2018). É importante destacar que essa medida é diferente da avaliada pela Escala de Sonolência de Epworth, que avalia a média da propensão de uma pessoa ao sono no decorrer do dia. O distúrbio comportamental do sono REM acontece quando a atonia

muscular é perdida, passando a existir tônus muscular excessivo, acontecendo assim comportamentos motores complexos, devido à encenação de sonhos, por exemplo, que são frequentemente violentos ou cheios de ação (HU, 2020; STEFANI; HÖGL, 2020). Como mencionado anteriormente, o distúrbio comportamental do sono REM é um dos principais sinais prodromáticos da DP (SAMPAIO et al., 2022).

Neste estudo, os prejuízos de sono REM apresentaram aumento na média ao longo do tempo [$F(2,69, 809,609) = 22,375$; $p < 0,001$], conforme mostra a tabela 4. O pos-hoc Sidak mostrou que essa diferença significativa ocorreu entre os tempos 01 e 03 ($p < 0,001$), 01 e 04 ($p < 0,001$), 02 e 03 ($p = 0,01$), 02 e 04 ($p < 0,001$) e 03 e 04 ($p = 0,007$). De acordo com o teste de correlação de Pearson, houve correlação significativa, positiva e fraca dos prejuízos do sono REM com os sintomas motores da DP (MDS UPDRS III) nos tempos T02 ($r = 0,154$; $p = 0,007$), T03 ($r = 0,87$; $p = 0,001$) e T04 ($r = 0,181$; $p = 0,001$) (Tabela 5). A figura 5, gráfico B, apresenta a relação entre os sintomas motores e os prejuízos do sono REM, indicando que há progressão de ambos à medida que o tempo de diagnóstico aumenta. De acordo com Lajoie, Lafontaine, Kaminska (2021), alterações do sono REM estão presentes desde muito cedo na DP e à medida que a doença progride, esse sintoma não motor geralmente piora, em termos de frequência e gravidade.

Figura 5. Evolução dos sintomas motores, fluência verbal e distúrbios do sono REM em pacientes com DP.



5A: Fluência verbal e UPDRS - Eixo Y = Médias dos escores nas escalas UPDRS e Fluência verbal. Eixo X = Tempos 01, 02, 03 e 04. 5B: Sono REM e UPDRS - Eixo Y = Médias UPDRS e Sono REM. Eixo X = Tempos 01, 02, 03 e 04. Barras representam \pm um desvio padrão. * representa ocorrência de correlação significativa ($p < 0,05$) entre as variáveis.

Sintomas de ansiedade são outro aspecto não motor frequentemente associado à DP. De acordo com Van Der Heide e colaboradores (2021), a prevalência de sintomas de ansiedade na DP é de 25% a 30%. Para avaliá-la nos pacientes com DP, este estudo utilizou o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI-Y), cujos resultados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Média - Sintomas não motores que progrediram ao longo do tempo.

	n	T01	T02	T03	T04
Disfunções Gastrointestinais (SCOPA)^a	215	2,9 ±2,0	3,6 ±2,2	3,0 ±2,5	4,7 ±2,8
Disfunções Sexuais - masculinas (SCOPA)^b	87	2,6 ±4,4	2,9 ±4,3	3,8 ±5,1	4,9 ±6,1
Disfunções Sexuais - femininas (SCOPA)^c	62	8,05 ±8,1	7,4 ±7,8	7,3 ±7,6	9,1 ±8,1
Disfunções urinárias (SCOPA)^d	330	4,1 ±2,9	4,6 ±3,0	4,9 ±3,1	5,7 ±3,5
Fluência Verbal^e	326	49,4 ±11,2	49,6 ±12,2	49,0 ±11,8	39,0 ±17,2
Sono REM^f	301	4,2 ±2,5	4,5±2,8	4,9 ±2,9	5,3 ±3,1
Ansiedade geral (STAI Y)^g	330	65,3 ±18	63,6 ±17,1	64,3 ±18,7	66,9 ±19,6
Ansiedade-Traço (STAI Y)^h	330	32,4 ±9,1	32,0 ±8,9	32,5 ±9,6	33,6 ±10,1
Ansiedade-Estado (STAI Y)ⁱ	330	32,9 ±10,1	31,5 ±9,3	31,9 ±9,9	33,4 ±10,4

a - houve diferença significativa entre todos os tempos ($p < 0,05$); b - houve diferença significativa entre os tempos 01 e 04 ($p = 0,08$), 02 e 04 ($p = 0,009$); c - a diferença foi significativa entre os tempos 02 e 04 ($p = 0,041$); d - a diferença foi significativa entre T01 e T02 ($p < 0,001$), T01 e T03 ($p < 0,001$), T01 e T04 ($p < 0,001$), T02 e T04 ($p < 0,001$) e T03 e T04 ($p < 0,001$); e - a significância aconteceu entre os tempos 01 e 04, 02 e 04 e 03 e 04; f - a significância ocorreu entre os tempos 01 e 03 ($p < 0,001$), 01 e 04 ($p < 0,001$), 02 e 03 ($p = 0,01$), 02 e 04 ($p < 0,001$) e 03 e 04 ($p = 0,007$); g - significância aconteceu entre T02 e T04 ($p = 0,004$) e T03 e T04 ($p = 0,02$); h - significância aconteceu apenas entre os tempos 02 e 04 ($p = 0,007$); i - significância aconteceu entre os tempos T01 e T02 ($p = 0,041$), T02 e T04 ($p = 0,004$) e T03 e T04 ($p = 0,015$).

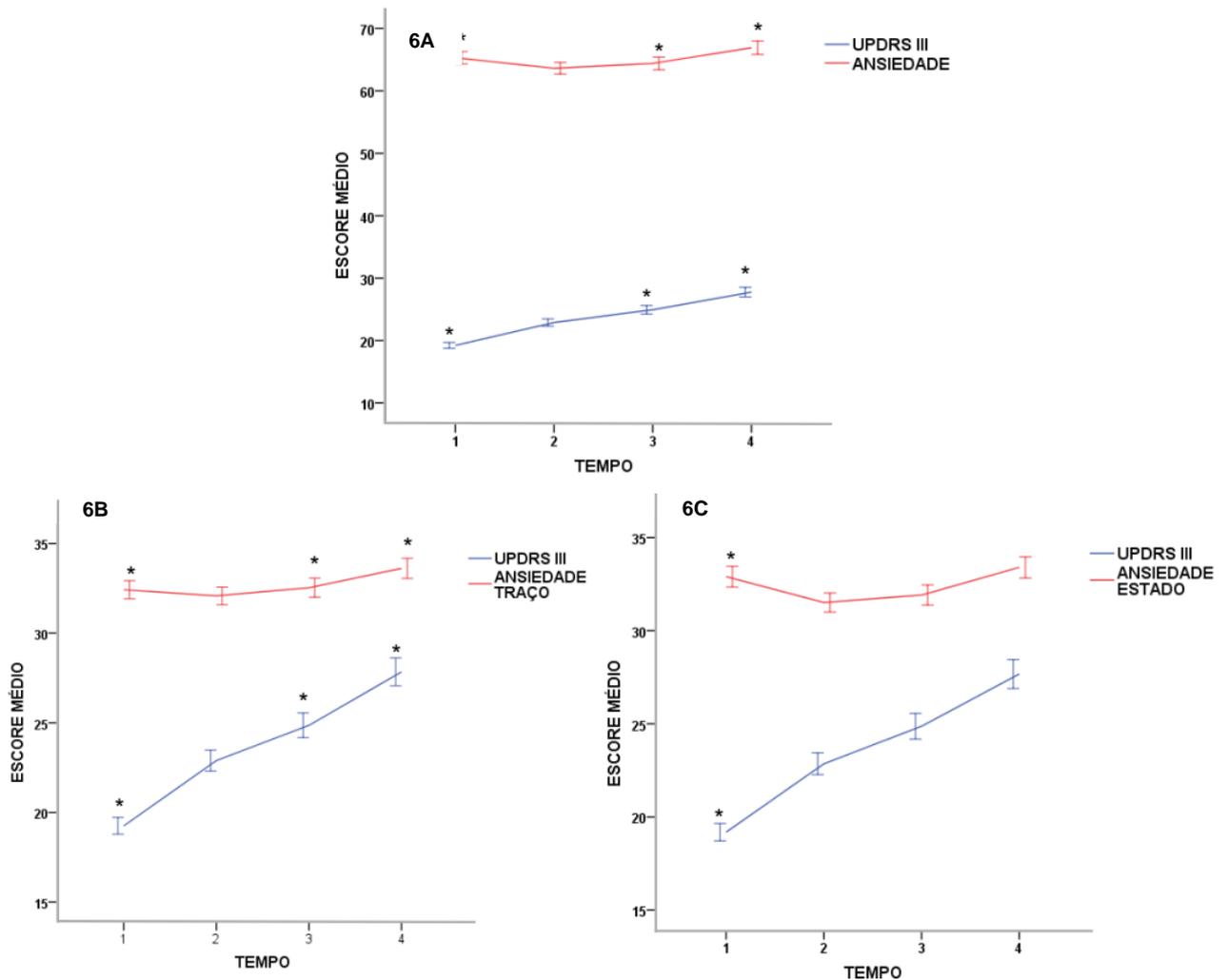
Em relação ao escore médio total de ansiedade (traço + estado), houve aumento significativo ao longo do tempo [$F(2,76, 910,77) = 4,958$; $p = 0,003$] e essa significância aconteceu entre T02 e T04 ($p = 0,004$) e T03 e T04 ($p = 0,021$). No entanto, conforme mostra a tabela 4, a variação nos escores de ansiedade foram muito pequenas e, provavelmente, não representam diferenças clinicamente significativas.

Quando analisada a subescala ansiedade-traço, também foi observado aumento significativo ao longo do tempo [$F(2,81, 924,682) = 4,301$; $p = 0,006$], porém o pos-hoc Sidak mostrou que houve diferença significativa apenas entre os tempos 02 e 04 ($p = 0,007$). Assim como observado no escore geral de ansiedade, a variação presente na ansiedade traço foi muito pequena, cerca de um ponto no escore médio dos participantes. Tal diferença, embora significativa do ponto de vista estatístico, não está, provavelmente, associada a mudanças no quadro clínico dos pacientes. Além disso, por ser considerado um traço permanente do indivíduo, associado a como o mesmo interage com o ambiente e cria expectativas em relação ao mesmo, a ausência de mudança ao longo do tempo na ansiedade-traço era, de certa maneira, esperada (KNOWLES; OLATUNJI, 2020).

Seguindo a mesma linha dos demais escores de ansiedade, a ansiedade-estado também variou ao longo do tempo [$F(2,79, 921,005) = 5,493$; $p = 0,001$]. O pos-hoc Sidak mostrou que houve diferença significativa entre os tempos T01 e T02 ($p = 0,041$), T02 e T04 ($p = 0,004$) e T03 e T04 ($p = 0,015$). É importante notar que essas diferenças estiveram associadas à variação nos escores e não necessariamente à progressão dos mesmos, uma vez que as pequenas mudanças observadas nos escores dos pacientes não apresentaram tendência de crescimento, conforme demonstrado na tabela 4.

Foi identificada correlação significativa, positiva e fraca nos tempos T01 ($r = 0,134$; $p = 0,014$), T03 ($r = 0,115$; $p = 0,036$) e T04 ($r = 0,132$; $p = 0,016$) entre os sintomas motores e o escore de ansiedade total (traço + estado) (Tabela 5). O mesmo padrão de correlação se repetiu entre os escores de ansiedade-traço (STAI-Y) e os sintomas motores (MDS UPDRS III) nos tempos T01 ($r = 0,125$; $p = 0,023$), T03 ($r = 0,128$; $p = 0,020$) e T04 ($r = 0,129$; $p = 0,019$), (Tabela 5). A ansiedade-estado (STAI-Y) esteve correlacionada de forma significativa, positiva e fraca apenas em T1 ($r = 0,127$; $p = 0,021$) com os sintomas motores dos participantes (MDS UPDRS III), conforme mostra a tabela 5. Os gráficos A, B e C na figura 6 indicam os padrões de progressão dos sintomas motores e ansiedade total, ansiedade-traço e ansiedade-estado, respectivamente, e apontam para um perfil de agravamento dos sintomas do modo proporcional ao tempo de diagnóstico da DP, exceto para ansiedade estado.

Figura 6. Evolução dos sintomas motores, da ansiedade geral, ansiedade-traço e ansiedade-estado.



6A: Ansiedade geral e UPDRS - Eixo Y = Médias dos escores nas escalas UPDRS e Ansiedade geral (STAI-Y). Eixo X = Tempos 01, 02, 03 e 04. 6B: Ansiedade - traço e UPDRS - Eixo Y = Médias UPDRS e Ansiedade - traço. Eixo X = Tempos 01, 02, 03 e 04. 6C: Ansiedade - estado e UPDRS - Eixo Y = Médias UPDRS e Ansiedade - estado. Eixo X = Tempos 01, 02, 03 e 04. Barras representam \pm um desvio padrão. * representa ocorrência de correlação significativa ($p < 0,05$) entre as variáveis.

Para alguns autores, a ansiedade pode ser resultado de alterações neuroquímicas da própria DP, de flutuação dos sintomas motores, uso de medicamentos para a DP ou de uma reação psicológica ao estresse da doença. Este ponto pode explicar porque a presença dos sintomas de ansiedade estiveram presentes desde o primeiro momento de coleta e cresceram de modo proporcional aos sintomas motores. Além disso, alterações anatômicas e funcionais na amígdala e redução dopaminérgica e noradrenérgica foram associadas à gravidade da ansiedade (CAREY et al., 2021; FERREIRA et al., 2018; RAY; AGARWAL, 2020). A ansiedade

também tem sido comumente observada em pessoas que apresentaram a DP mais precocemente (TRIPATHI; GUPTA; BANSAL, 2022).

A ansiedade-traço está relacionada à personalidade da pessoa e refere-se à tendência em responder com ansiedade a determinados acontecimentos e perceber um maior número de situações como ameaçadoras. O presente estudo corrobora com a literatura, visto que aponta níveis elevados de ansiedade-traço em pacientes com DP, sendo a gravidade dos sintomas motores um dos fatores que potencializa a piora dos níveis de ansiedade nestes indivíduos (DE FARIA et al., 2019; DIAS; LEAL; BRYS, 2022).

Já a ansiedade-estado está relacionada a preocupações momentâneas ou a eventos recentes, o que pode explicar por que no presente estudo foram observadas flutuações nestes escores. Pessoas com DP podem expressar ansiedade-estado em situações que envolvem a realização de tarefas da vida diária, como se vestir, comer ou sair de casa, devido às dificuldades motoras e à perda de autonomia causada pela doença. Além disso, a ansiedade-estado também pode surgir em relação aos sintomas motores da doença e sua preocupação com a possibilidade de serem julgados ou estigmatizados pela sociedade (EHGOETZ MARTENS et al., 2018; LINTEL et al., 2021).

Tabela 5. Correlação entre os sintomas não motores e motores da DP.

Variáveis não motoras	MDS UPDRS III			
	T1	T2	T3	T4
Sonolência diurna excessiva	r = 0,105	r = 0,106	r = 0,038	r = 0,133*
Comprometimento Cognitivo leve (MoCA)	r = - 0,123*	r = - 0,096	r = - 0,216**	r = - 0,261**
Depressão (GDS)	r = 0,115	r = - 0, 065	r = 0,170*	r = 0,147*

Continuação tabela 5. Correlação entre os sintomas não motores e motores da DP.

MDS UPDRS III			
---------------	--	--	--

Variáveis não motoras	T1	T2	T3	T4
Fluência verbal	r = - 0,073	r = - 0,021	r = 0,004	r = 0,027
Disfunções gastrointestinais (SCOPA)	r = 0,169**	r = 0,115*	r = 0,202**	r = 0,243**
Disfunções sexuais masculinas (SCOPA)	r = - 0,071	r = - 0,065	r = 0,315**	r = 0,174
Disfunções sexuais femininas (SCOPA)	r = 0,171	r = 0,392**	r = 0,273*	r = 0,238
Distúrbios urinários (SCOPA)	r = 0,091	r = 0,062	r = 0,207**	r = 0,189**
Sono REM	r = 0,082	r = 0,154**	r = 0,187**	r = 0,181**
Ansiedade geral (STAI-Y)	r = 0,134*	r = 0,006	r = 0,115*	r = 0,132*
Ansiedade-traço (STAI-Y)	r = 0,125*	r = 0,045	r = 0,128*	r = 0,129*
Ansiedade-estado (STAI-Y)	r = 0,127*	r = - 0,031	r = 0,101	r = 0,105

UPDRS-III: Parte III da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*. r = coeficiente de correlação de Pearson *p < 0,05. ** p < 0,01.

O comportamento impulsivo compulsivo indica uma combinação de comportamentos prazerosos realizados de forma repetitiva ou compulsiva, na maioria das vezes, prejudiciais tanto para o outro como para si mesmo. No contexto da DP, pode existir a dificuldade de controle de atitudes e comportamentos específicos, como compulsão por jogos e alimentos, hipersexualidade e compra compulsiva (FANTINI et al., 2018; MARTÍN-BASTIDA et al., 2021; ZHANG et al., 2021). No primeiro tempo analisado, dos 331 participantes avaliados, 53 (16%) apresentaram compulsão em pelo menos uma das seções da escala QUIP. A seção que apresentou maior prevalência de compulsividade foi a QUIP D, que avalia compulsividade por comida, com 34 (10,3%) indivíduos. No tempo 04, dos 331 participantes avaliados, 48 (14,5%) apresentaram compulsão em pelo menos uma das seções da escala QUIP. A seção que apresentou maior prevalência de compulsividade foi a QUIP D com 36 (10,9%) indivíduos (Tabela 6).

A causa de comportamentos compulsivos e impulsivos nos pacientes da DP pode ser atribuída à degeneração dopaminérgica e ao efeito do tratamento farmacológico da DP. Contudo, alguns estudos sugerem que há um mecanismo multifatorial complexo para este sintoma (GATTO; ALDINIO, 2019; PAUL et al., 2020; VARGAS; CARDOSO, 2018). A maior prevalência observada em T01 e T04 foi a compulsividade por comida, o que corrobora com achados de Vargas, Cardoso (2018), que relatam que a apresentação clínica mais frequente da compulsão em indivíduos com DP é o aumento exagerado da ingestão de alimentos em curtos intervalos de tempo (CHEN; LI; LIU, 2020; SANTA ROSA MALCHER et al., 2021).

Tabela 6. Compulsividade e impulsividade de acordo com a escala QUIP.

	T01 (331)	T02 (331)	T03 (331)	T04 (331)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
A	6 (1,8)	4 (1,2)	6 (1,8)	4 (1,2)
B	12 (3,6)	19 (5,7)	17 (5,1)	18 (5,4)
C	14 (4,2)	12 (3,6)	17 (5,1)	16 (4,8)
D	34 (10,3)	30 (9,1)	37 (11,2)	36 (10,9)
E	0 - 285 (86,1)	0 - 292 (88,2)	0 - 282 (85,2)	0 - 286 (86,4)
	1 - 39 (11,8)	1 - 33 (10)	1 - 37 (11,2)	1 - 32 (9,7)
	2 - 7 (2,1)	2 - 6 (1,8)	2 - 9 (2,7)	2 - 12 (3,6)
			3 - 3 (0,9)	3 - 1 (0,3)
TOT* 0	249 (75,2)	256 (77,3)	243 (73,4)	250 (75,5)
TOT 1	53 (16)	51 (15,4)	58 (17,5)	48 (14,5)
TOT 2	23 (6,9)	15 (4,5)	18 (5,4)	20 (6)
TOT 3	4 (1,2)	7 (2,1)	6 (1,8)	7 (2,1)
TOT 4	2 (0,6)	2 (0,6)	3 (0,9)	6 (1,8)
TOT 5			2 (0,6)	
TOT 7			1 (0,3)	

A: Jogo compulsivo; B: Comportamento sexual compulsivo; C: Compra compulsiva; D: Comer compulsivo; E: Outros comportamentos. *Total de participantes de acordo com a quantidade de compulsões identificadas. * Total 0 = 249 pacientes não tiveram nenhuma compulsão na V01. Total 1 = 53 pacientes tiveram pelo menos 1 compulsão na V01. Total 2 = 23 pacientes tiveram pelo menos 2 compulsões na V01...

5.5 Síntese dos resultados

No quadro 1 encontra-se um sumário dos resultados apresentados no presente estudo.

Quadro 1. Síntese dos resultados apresentados.

Variável não motora que não progrediu ao longo do tempo	Variáveis não motoras que progrediram ao longo do tempo dentro dos padrões de normalidade	Sintomas não motores que progrediram ao longo do tempo
Comprometimento cognitivo leve	Sonolência diurna excessiva Depressão	Disfunções gastrointestinais, sexuais e urinárias Fluência verbal Distúrbios do sono REM Ansiedade Comportamento impulsivo compulsivo

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados observados no presente estudo, percebe-se que os sintomas motores e não motores progridem ao longo do tempo nos pacientes da DP, com exceção do declínio cognitivo avaliado através do MoCA. No entanto, a depressão e a sonolência diurna excessiva, apesar de apresentarem evolução estatisticamente significativa no decorrer dos anos de avaliação, encontram-se dentro do padrão de normalidade para estes pacientes. De maneira geral, a correlação entre os sintomas não motores e motores na DP ocorreu ao longo do tempo, porém de maneira fraca. No que diz respeito ao comprometimento cognitivo leve, aos distúrbios gastrointestinais, à ansiedade e ao sono REM, essa correlação ocorreu desde o início da avaliação (T01 - T02). Já com relação aos distúrbios urinários e aos níveis de depressão, a correlação só se deu na última avaliação (T04).

Uma importante limitação do presente estudo diz respeito ao momento em que as visitas utilizadas foram realizadas, pois a data das mesmas variou entre os pacientes, uma vez que cada um foi diagnosticado e entrou no estudo em datas diferentes. Ademais, a ausência de alguns dados nas planilhas do PPMI em algumas variáveis não permitiu a análise completa de todos os indivíduos no banco de dados. Estudos futuros podem analisar as atualizações no banco de dados de modo a conseguir realizar a avaliação completa dos acompanhamentos ao longo das visitas, sem a necessidade de realizar agrupamento de visitas.

REFERÊNCIAS

- ANAMNART, C.; KITJARAK, R. Effects of vitamin B12, folate, and entacapone on homocysteine levels in levodopa-treated Parkinson's disease patients: A randomized controlled study. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 88, p. 226–231, jun. 2021.
- AQUINO, C. C.; FOX, S. H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. **Movement Disorders**, v. 30, n. 1, p. 80–89, 2015.
- ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 6, p. 548–560, 2020.
- BAIANO, C. et al. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis. **Movement Disorders**, v. 35, n. 1, p. 45–54, 2020.
- BAKER, W. L. et al. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: A meta-analysis. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 15, n. 4, p. 287–294, 2009.
- BJØRKLUND, G. et al. The glutathione system in Parkinson's disease and its progression. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 120, n. October 2020, p. 470–478, 2021.
- BLAUWENDRAAT, C.; NALLS, M. A.; SINGLETON, A. B. The genetic architecture of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 2, p. 170–178, 2020.
- BLOEM, B. R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 386, n. 9996, p. 896–912, abr. 2021.
- CAMPBELL, M. C. et al. Parkinson disease clinical subtypes: key features & clinical milestones. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 7, n. 8, p. 1272–1283, 2020.
- CAPRONI, S.; COLOSIMO, C. Diagnosis and Differential Diagnosis of Parkinson Disease. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 36, n. 1, p. 13–24, fev. 2020.
- CERRI, S.; MUS, L.; BLANDINI, F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? **Journal of Parkinson's Disease**, v. 9, n. 3, p. 501–515, 2019.
- CHAHINE, L. M.; AMARA, A. W.; VIDENOVIC, A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. **Sleep Medicine Reviews**, v. 35, p. 33–50, out. 2017.
- CHEN, Z.; LI, G.; LIU, J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Neurobiology of Disease**, v. 134, p. 104700, fev. 2020.
- COHEN, M. E. et al. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 10, p. 804–805, out. 2020.

- CROWLEY, E. K.; NOLAN, Y. M.; SULLIVAN, A. M. Exercise as a therapeutic intervention for motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease: Evidence from rodent models. **Progress in Neurobiology**, v. 172, n. November 2018, p. 2-22, 2019.
- DAUVILLIERS, Y. et al. REM sleep behaviour disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 19, 30 dez. 2018.
- DRAOUI, A. et al. Parkinson's disease: From bench to bedside. **Revue Neurologique**, v. 176, n. 7-8, p. 543-559, set. 2020.
- DUJARDIN, K.; SGAMBATO, V. Neuropsychiatric Disorders in Parkinson's Disease: What Do We Know About the Role of Dopaminergic and Non-dopaminergic Systems? **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, n. September 2019, 2020.
- EUSEBI, P. et al. Risk factors of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: results from the PPMI cohort. **npj Parkinson's Disease**, v. 4, n. 1, 2018.
- FAGOTTI, J. et al. Chronic sleep restriction in the rotenone Parkinson's disease model in rats reveals peripheral early-phase biomarkers. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1-16, 2019.
- FANTINI, M. L. et al. Sleep and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease with impulse control disorder. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 89, n. 3, p. 305-310, mar. 2018.
- FENG, Y. S. et al. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. **Life Sciences**, v. 245, n. 139, p. 117345, 2020.
- FERESHTEHNEJAD, S. M. et al. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: Biomarkers and longitudinal progression. **Brain**, v. 140, n. 7, p. 1959-1976, 2017.
- FERNANDES, I.; FILHO, A. D. S. A. ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON EM SALVADOR-BAHIA. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 22, n. 1, p. 45-59, 2018.
- FFYTCHÉ, D. et al. THE PARKINSON'S PROGRESSION MARKERS INITIATIVE PPMI Progress Update : **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 88, n. 4, p. 325-331, 2018.
- GARRISON, C. et al. Insomnia: An Underrecognized Nonmotor Symptom in Parkinson Disease. **Journal for Nurse Practitioners**, n. xxxx, p. 11-14, 2021.
- GHOSH, P. et al. A Dual Centre Study of Pain in Parkinson's Disease and Its Relationship with Other Non-Motor Symptoms. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 10, n. 4, p. 1817-1825, 2020.
- GILLIGAN, P. Editorial (Thematic Issue: Recent Progress in Drug Discovery for Parkinson's Disease). **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 10, p. 905-907, 28 mar. 2015.
- HOLDEN, S. K. et al. Progression of MDS-UPDRS Scores Over Five Years in De

- Novo Parkinson Disease from the Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 5, n. 1, p. 47–53, 2018.
- HORSTINK, M. et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: Early (uncomplicated) Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**, v. 13, n. 11, p. 1170–1185, 2006.
- HU, M. T. REM sleep behavior disorder (RBD). **Neurobiology of Disease**, v. 143, p. 104996, set. 2020.
- JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v. 14, n. 6, p. 540–545, 1991.
- KNOWLES, K. A.; OLATUNJI, B. O. Specificity of trait anxiety in anxiety and depression: Meta-analysis of the State-Trait Anxiety Inventory. **Clinical Psychology Review**, v. 82, p. 101928, dez. 2020.
- KRIEGER, D. M. 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, n. 2, p. 111–115, 2017.
- LAJOIE, A. C.; LAFONTAINE, A. L.; KAMINSKA, M. The Spectrum of Sleep Disorders in Parkinson Disease: A Review. **Chest**, v. 159, n. 2, p. 818–827, 2021.
- LANG, S. et al. Common and unique connectivity at the interface of motor, neuropsychiatric, and cognitive symptoms in Parkinson's disease: A commonality analysis. **Human Brain Mapping**, v. 41, n. 13, p. 3749–3764, 2020.
- LAWTON, M. et al. Developing and validating Parkinson's disease subtypes and their motor and cognitive progression. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 89, n. 12, p. 1279–1287, 2018.
- LI, S. X. et al. Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). **Sleep Medicine**, v. 11, n. 1, p. 43–48, 2010.
- LUNATI, A.; LESAGE, S.; BRICE, A. The genetic landscape of Parkinson's disease. **Revue Neurologique**, v. 174, n. 9, p. 628–643, nov. 2018.
- MAREK, K. et al. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). **Progress in Neurobiology**, v. 95, n. 4, p. 629–635, 2011.
- MAREK, K. et al. The Parkinson's progression markers initiative (PPMI) – establishing a PD biomarker cohort. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 5, n. 12, p. 1460–1477, 2018.
- MARRAS, C.; CHAUDHURI, K. R. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. **Movement Disorders**, v. 31, n. 8, p. 1095–1102, 2016.
- MARTINEZ-HORTA, S.; KULISEVSKY, J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 126, n. 7, p. 897–904, 2019.

MELLO, M. PATRÍCIA B. DE; BOTELHO, A. C. G. Correlação das escalas de avaliação utilizadas na doença de Parkinson com aplicabilidade na fisioterapia disease applied to physical therapy. **Fisioterapia em Movimento**, v. 23, n. 1, p. 121–127, 2010.

MERELLO, M.; BHATIA, K. P.; OBESO, J. A. SARS-CoV-2 and the risk of Parkinson's disease: facts and fantasy. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 2, p. 94–95, fev. 2021.

MIGUELEZ, C.; DE DEURWAERDÈRE, P.; SGAMBATO, V. Editorial: Non-Dopaminergic Systems in Parkinson's Disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. September, p. 10–11, 2020.

MITCHELL, K. T.; OSTREM, J. L. Surgical Treatment of Parkinson Disease. **Neurologic Clinics**, v. 38, n. 2, p. 293–307, maio 2020.

MUNHOZ, R. P. et al. Sinais não motores na doença de Parkinson: Uma revisão. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 73, n. 5, p. 454–462, 2015.

NASREDDINE, Z. S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 53, n. 4, p. 695–699, 21 abr. 2005.

NASSERY, A. et al. Psychiatric and Cognitive Effects of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 16, n. 10, p. 1–9, 2016.

O'SULLIVAN, S. S.; EVANS, A. H.; LEES, A. J. Dopamine dysregulation syndrome: An overview of its epidemiology, mechanisms and management. **CNS Drugs**, v. 23, n. 2, p. 157–170, 2009.

OBESO, J. A. et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. **Movement Disorders**, v. 32, n. 9, p. 1264–1310, set. 2017.

OLESEN, J. et al. The economic cost of brain disorders in Europe. **European Journal of Neurology**, v. 19, n. 1, p. 155–162, 2012.

PALMA, J.-A.; KAUFMANN, H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. **Movement Disorders**, v. 33, n. 3, p. 372–390, mar. 2018.

PAUL, A.; YADAV, K. S. Parkinson's disease: Current drug therapy and unraveling the prospects of nanoparticles. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 58, n. April, p. 101790, ago. 2020.

PFEIFFER, R. F. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. **Neurotherapeutics**, v. 17, n. 4, p. 1464–1479, 13 out. 2020.

POEWE, W. et al. Parkinson disease. **Nature reviews**, v. 3, n. 17013, 2017.

POLITIS, M.; NICCOLINI, F. Serotonin in Parkinson's disease. **Behavioural Brain**

Research, v. 277, p. 136–145, 2015.

POSTUMA, R. B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p. 1591–1601, out. 2015.

PRZEDBORSKI, S. The two-century journey of Parkinson disease research. **Nature Publishing Group**, v. 18, n. 4, p. 251–259, 2017.

RAZA, C.; ANJUM, R.; SHAKEEL, N. UL A. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. **Life Sciences**, v. 226, n. March, p. 77–90, 2019.

RAFANELLI, M. et al. **Autonomic dysfunction: Diagnosis and management**. 1. ed. [s.l.] Elsevier B.V., 2019. v. 167.

RAY, S.; AGARWAL, P. Depression and Anxiety in Parkinson Disease. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 36, n. 1, p. 93–104, fev. 2020.

ROUAUD, T. et al. Pathophysiology of Parkinson's disease: Mitochondria, alpha-synuclein and much more... **Revue Neurologique**, v. 177, n. 3, p. 260–271, mar. 2021.

SAMPAIO, A. R. et al. Distúrbio comportamental do sono rem em pacientes com doença de parkinson : revisão sistemática. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria.**, v. 26, n. 3, p. 50–69, 2022.

SANTA ROSA MALCHER, C. M. et al. Sexual Disorders and Quality of Life in Parkinson's Disease. **Sexual Medicine**, v. 9, n. 1, p. 100280–100280, 1 fev. 2021.

SANTANA, A. P. DE O.; SANTOS, K. P. DOS. Fluency Test: a historical-critical review of fluency conception. **Distúrb. comun**, v. 27, n. 4, p. 807–818, 2015.

SCHAPIRA, A. H. V.; CHAUDHURI, K. R.; JENNER, P. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 435–450, 2017.

SIMON-GOZALBO, A. et al. Clinical Characterization of Parkinson's Disease Patients With Cognitive Impairment. **Frontiers in Neurology**, v. 11, n. August, p. 1–12, 2020.

SIMON, D. K.; TANNER, C. M.; BRUNDIN, P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 36, n. 1, p. 1–12, 2020.

SIMUNI, T. et al. Longitudinal Change of Clinical and Biological Measures in Early Parkinson's Disease: Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort. **Movement Disorders**, v. 33, n. 5, p. 771–782, 2018.

SMITH, K. A. et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: current status and future outlook. **Neurodegenerative disease management**, v. 6, n. 4, p. 299–317, 2016.

STEFANI, A.; HÖGL, B. Sleep in Parkinson's disease. **Neuropsychopharmacology**, v. 45, n. 1, p. 121–128, 24 jan. 2020.

STIASNY-KOLSTER, K. et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire - A new diagnostic instrument. **Movement Disorders**, v. 22, n. 16, p. 2386–2393, 2007.

TAN, M. M. X. et al. Genome-Wide Association Studies of Cognitive and Motor Progression in Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 36, n. 2, p. 424–433, 2021.

TAYLOR, J. et al. Neuropsychiatric Complications of Parkinson Disease Treatments: Importance of Multidisciplinary Care. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 24, n. 12, p. 1171–1180, dez. 2016.

TOLOSA, E. et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 5, p. 385–397, 2021.

TRIPATHI A, GUPTA PK, BANSAL T. Management of Psychiatric Disorders in Patients with Parkinson's Diseases. **Indian J Psychiatry**. v. 64, n. 2, p. 330-343, 2022.

TYSNES, O. B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 124, n. 8, p. 901–905, 2017.

VAN DER HEIDE, A. et al. Stress and Mindfulness in Parkinson's Disease: Clinical Effects and Potential Underlying Mechanisms. **Movement Disorders**, v. 36, n. 1, p. 64–70, 2021.

VAIDYA, B. et al. Parkinson's disease in women: Mechanisms underlying sex differences. **European Journal of Pharmacology**, v. 895, n. October 2020, 2021.

VISSER, M. et al. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. **Movement Disorders**, v. 19, n. 11, p. 1306–1312, 2004.

XU, Y. et al. Madopar combined with acupuncture improves motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease patients: A multicenter randomized controlled trial. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 34, n. December 2019, 2020.

YESAVAGE, J. A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. **Journal of Psychiatric Research**, v. 17, n. 1, p. 37–49, 1982.

ZHANG, C. LU et al. Research on developing drugs for Parkinson's disease. **Brain Research Bulletin**, v. 168, n. July 2020, p. 100–109, 2021.

PALMA, J.-A.; KAUFMANN, H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. **Movement Disorders**, v. 33, n. 3, p. 372–390, mar. 2018.

PFEIFFER, R. F. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. **Neurotherapeutics**, v. 17, n. 4, p. 1464–1479, 13 out. 2020.

ZHUO, C. et al. Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease: A network meta-analysis. **Medicine (United States)**, v. 96, n. 22, 2017.

ZUO, L. J. et al. Phenotype of postural instability/gait difficulty in Parkinson disease: Relevance to cognitive impairment and mechanism relating pathological proteins and neurotransmitters. **Scientific Reports**, v. 7, n. March, p. 1–9, 2017.