

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

AMDORE GUESCEL C ASANO

**ESTUDO DA FADIGA E SUA ASSOCIAÇÃO COM O
TRANSTORNO DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA
DE PARKINSON**

RECIFE

2017

AMDORE GUESCEL C ASANO

**ESTUDO DA FADIGA E SUA ASSOCIAÇÃO COM O
TRANSTORNO DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA
DE PARKINSON**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, área de concentração em Neurologia, pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), como requisito para obtenção do título de Doutor em Neurologia

Orientador:

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins

Co-orientadora:

Profa. Dra. Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano

RECIFE

2017

Catálogo na fonte:
bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

E798a Asano, Andore Guescel C.
Estudo da fadiga e sua associação com o transtorno do sono em
pacientes com doença de parkinson / Andore Guescel C Asano. – Recife:
o autor, 2017.
101 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Otávio Gomes Lins.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de
Ciências da Saúde, Programa de pós-graduação em cirurgia.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Doença de parkinson. 2. Manifestações clínicas. 3. Fadiga. 4.
Sono. 5. Qualidade de vida. I. Lins, Otávio Gomes (orientador). II. Título.

617.91 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2018 - 065)

AMDORE GUESCEL C ASANO

**ESTUDO DA FADIGA E SUA ASSOCIAÇÃO COM O TRANSTORNO DO SONO
EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Neurologia.

Aprovada em: 12/12/2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Ataíde Junior
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Carla Cabral dos Santos Accioly Lins
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Paulo Roberto Eleutério de Souza
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Moab Duarte Acioli
Universidade Católica de Pernambuco

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins
Universidade Federal de Pernambuco
(Presidente da Banca)

Dedico esse trabalho à minha família por toda ajuda e incentivo que tive para que fosse possível a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Otávio Lins, pelo exemplo de sabedoria e paciência com todos os seus orientandos e pela grande oportunidade que me concedeu de não apenas me orientar, mas caminhar junto, ensinando e participando até mesmo nos momentos mais difíceis.

À Profa. Dra. Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano, minha co-orientadora que também com seus conhecimentos, paciência e dedicação em muito me auxiliou nesta pesquisa.

À minha esposa Nadja, filhos (André, Yukio e Breno) e noras (Juliana, Gabriela e Lygia) pela colaboração e paciência durante todo este período.

A todos que fazem parte do Programa Pró-Parkinson que colaboraram para a realização desta tese.

Aos colegas e funcionários do Hospital das Clínicas pela força e colaboração.

Aos pacientes e voluntários, por tornarem esta pesquisa uma realidade.

Muito obrigado!

“Ainda que eu tivesse o dom da profecia, o conhecimento de todos os mistérios e de toda a ciência; ainda que eu tivesse toda a fé, a ponto de transportar montanhas, se não tivesse o amor, eu não seria nada.”

(I Coríntios 13, 2)

RESUMO

A fadiga e o transtorno do sono noturno são sintomas não-motores comuns na Doença de Parkinson (DP), alterando significativamente a qualidade de vida destes pacientes. Entretanto são subdiagnosticados e consequentemente tratados de forma inadequada. Para uma avaliação mais detalhada é necessário o uso de instrumentos específicos de avaliação destes sintomas. O objetivo deste estudo foi avaliar a fadiga em pacientes com DP, analisar a sua associação com o transtorno do sono e com outros parâmetros clínicos (idade, gênero, duração da doença, depressão, cognição, severidade dos sintomas motores, estágios da doença) e analisar o seu impacto na qualidade de vida desses pacientes. Estudo observacional e analítico de corte transversal foi desenvolvido no Programa de Extensão Pró-Parkinson (Hospital das Clínicas/ Universidade Federal de Pernambuco), entre agosto de 2015 a maio de 2016. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Foram utilizados os seguintes instrumentos: Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Escala de Hoehn-Yarh (HY), Escala Unificada de Avaliação para a Doença de Parkinson (UPDRS), Inventário de Depressão de Beck (BDI), Escala de Fadiga da Doença de Parkinson (PFS-16), Escala de Sono da Doença de Parkinson (PDSS), Escala de Sonolência de Epworth (ESS), Questionário da Doença de Parkinson (PDQ-39). Dentre os 123 pacientes da amostra, 64% eram homens. A média de idade foi 62 anos (± 10) e a média de duração da doença, 06 anos (± 4). Fadiga (média do escore PFS-16 ≥ 3.3) foi encontrada em 48% do total dos pacientes. Pacientes com fadiga apresentaram maior duração da doença, sintomas depressivos, comprometimento da cognição, severidade dos sintomas motores, sonolência excessiva diurna e transtorno do sono noturno. Fadiga combinada com transtorno do sono noturno ocorreu em 21% do total da amostra, sendo mais frequente no gênero feminino (32% vs 15%) e nos estágios mais avançados (52% in HY3). Análise de regressão logística múltipla indicou que as variáveis independentes significativas relacionadas para a presença de fadiga foram: cognição (OR=1.19 $P=0.02$), transtorno do sono noturno (OR=1.03 $P=0.0001$); dentre os domínios do PDSS, sintomas motores noturnos (OR=1.09 $P=0.0005$) e sono reparador (OR= 1.11 $P=0.02$); dentre os domínios do PDQ-39, mobilidade (OR= 0.9323 $P < 0.0001$) e desconforto corporal (OR= 0.9767 $P =0.0428$). No nosso estudo, a fadiga foi um sintoma não-motor comum na população estudada com DP, de forma isolada ou combinada a outros sintomas motores e não-motores, presente em todas as fases da doença, sobretudo nos estágios mais avançados. Este sintoma foi associado com o gênero feminino, transtorno do sono noturno, sonolência excessiva diurna e cognição. Pacientes com fadiga apresentaram maior duração da doença, mais sintomas depressivos e severidade dos sintomas motores. A fadiga apresentou um impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-Chave: Doença de Parkinson. Manifestações clínicas. Fadiga. Sono. Qualidade de vida.

ABSTRACT

Fatigue and nocturnal sleep disorder are common non-motor symptoms in Parkinson's disease (PD), significantly altering the quality of life of these patients. However, they are underdiagnosed and consequently treated inappropriately. For a more detailed evaluation it is necessary to use specific instruments to evaluate these symptoms. The aim of this study was to evaluate fatigue in patients with PD, analyze their association with sleep disorder and other clinical parameters parameters parameters parameters (age, gender, duration of illness, depression, cognition, severity of motor symptoms, stages of the disease) and analyze their impact on the quality of life of these patients. A cross-sectional observational and analytical study was developed in the Pró-Parkinson Extension Program (Hospital das Clínicas / Federal University of Pernambuco) between August 2015 and May 2016. The Research Ethics Committee Involving Human Beings of the Center for Health Sciences of the Federal University of Pernambuco approved the project. The following instruments were used: Mini Mental State Examination (MEEM), Hoehn-Yarh Scale (HY), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Beck Depression Inventory (BDI), Parkinson's Disease Fatigue Scale (PFS-16), Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). Among the 123 patients in the sample, 64% were men. The mean age was 62 years (± 10) and the mean duration of the disease was 6 years (± 4). Fatigue (mean PFS-16 score ≥ 3.3) was found in 48% of all patients. Patients with fatigue presented longer duration of disease, depressive symptoms, cognitive impairment, severity of motor symptoms, excessive daytime sleepiness and nocturnal sleep disorder. Fatigue combined with nocturnal sleep disorder occurred in 21% of the total sample, being more frequent in the female gender (32% vs 15%) and in the more advanced stages (52% in HY3). Multiple logistic regression analysis indicated that the significant independent variables related to the presence of fatigue were: cognition (OR = 1.19 $P = 0.02$), nocturnal sleep disorder (OR = 1.03 $P = 0.0001$); among the PDSS domains, nocturnal motor symptoms (OR = 1.09 $P = 0.0005$) and refreshment sleep (OR = 1.11 $P = 0.02$); among the PDQ-39 domains, mobility (OR = 0.9323 $P < 0.0001$) and body discomfort (OR = 0.9767 $P = 0.0428$). In our study, fatigue was a common non-motor symptom in the population studied with PD, alone or in combination with other motor and non-motor symptoms, present in all stages of the disease, especially in the more advanced stages. This symptom was associated with the female gender, nocturnal sleep disorder and cognition. Patients with fatigue presented longer duration of the disease, more depressive symptoms, and severity of motor symptoms. Fatigue presented a negative impact on the quality of life of these patients.

Keywords: Parkinson's disease. Clinical manifestations. Fatigue. Sleep. Quality of life.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

TABELAS

Tabela 1 - Características descritivas gerais da amostra e em relação aos estágios da DP (dados expressos em média e desvio padrão).....	44
Tabela 2 - Características descritivas gerais da amostra, média (desvio padrão), em relação ao gênero	45
Tabela 3 - Média (desvio-padrão) das variáveis clínicas nos pacientes com e sem fadiga.....	47
Tabela 4 - Modelo Inicial de Regressão Logística das variáveis clínicas da Doença de Parkinson em relação à fadiga	49
Tabela 5 - Modelo Final de Regressão Logística das variáveis clínicas da Doença de Parkinson em relação à fadiga.	51
Tabela 6 - Escores dos domínios do PDSS nos pacientes com e sem fadiga.....	52
Tabela 7 - Modelo Inicial de Regressão Logística dos domínios da Escala de Sono da Doença de Parkinson em relação à fadiga.	52
Tabela 8 - Modelo Final de Regressão Logística dos domínios da Escala de Sono da Doença de Parkinson em relação à fadiga.	53
Tabela 9 - Média (desvio padrão) das variáveis clínicas da doença de Parkinson em relação com a fadiga ou transtorno do sono noturno.	58
Tabela 10 - Média (desvio padrão) do exame motor (escores da UPDRS III) em relação com a fadiga e transtorno do sono noturno de forma isolada ou combinada	59
Tabela 11 - Escores dos domínios do PDQ-39 nos sujeitos com e sem fadiga.....	62
Tabela 12 - Modelo Geral de Regressão Logística dos domínios da PDQ-39 em relação à fadiga.....	62
Tabela 13 - Modelo Final de Regressão Logística do PDQ-39 e seus domínios em relação à fadiga. .	63
Tabela 14 - Média (desvio padrão) dos escores do PDQ-39 total e dos seus domínios nos 4 grupos...	63

QUADROS

Quadro 1 - Causas relacionadas aos transtornos do sono na DP.....	26
Quadro 2 - Relação entre fadiga e sono noturno.....	32
Quadro 3 - Relação entre fadiga e sonolência diurna.....	33
Quadro 4 - Variáveis do estudo.....	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Frequência da amostra nos grupos com e sem fadiga.....	46
Figura 2 - Frequência dos sujeitos da amostra nos grupos: fadiga, fadiga e transtorno do sono (TS), transtorno do sono (TS) e sem sintomas	55
Figura 3 - Número de pacientes e percentual de pacientes com fadiga ou transtorno do sono de forma isolada ou combinada em relação ao gênero.....	57
Figura 4 - Frequência dos sujeitos da amostra com fadiga ou transtorno do sono de forma isolada ou combinada em relação ao estágio da doença.	58
Figura 5 - Frequência dos pacientes da amostra com fadiga ou sonolência excessiva diurna de forma isolada ou combinada.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
AVD	Atividade de Vida Diária
BDI	Inventário de Depressão de Beck
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CK	Creatinoquinase
CSN/M	Conselho Nacional de Saúde- Ministério da Saúde
DEL	Dose de Equivalência de Levodopa
DHL	Desidrogenase láctica
DP	Doença de Parkinson
ESS	Escala de Sonolência de Epworth
EUA	Estados Unidos da América
FAI	Inventário de Avaliação da Fadiga
FQ	Questionário de Fadiga
FSS	Escala de Severidade da Fadiga
GPe	Globo Pálido Externo
GPi	Globo Pálido Interno
HC	Hospital das Clínicas
HY	Hoehn & Yarh
ISI	Índice de Severidade da Insônia
LD	Levodopa
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MFI	Inventário Multidimensional de Fadiga
MFSI-SF	Inventário Multidimensional de Fadiga – Formulário Curto
MPM	Movimentos Periódicos dos Membros
PDQ-39	Questionário da Doença de Parkinson-39
PDSS	Escala da Sono da Doença de Parkinson
PFS-16	Escala de Fadiga da Doença de Parkinson
PSA	Antígeno Prostático Específico
PSQI	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg
QV	Qualidade de Vida
REM	Movimentos Oculares Rápidos
TS	Transtorno do Sono

SED	Sonolência Excessiva Diurna
SIGProj	Sistema de Informação e Gestão de Projetos
SNM	Sintoma Não-Motor
SNr	Substância Negra <i>pars</i> reticular
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UPDRS	Escala Unificada de Avaliação para a Doença de Parkinson

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	16
2. INTRODUÇÃO	18
3. REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1. DOENÇA DE PARKINSON	21
3.1.1.Aspectos gerais	21
3.1.2.Aspectos fisiopatológicos da Doença de Parkinson	23
3.1.3.Aspectos anatomopatológicos	23
3.2. SONO	24
3.2.1.Aspectos do sono normal.....	24
3.2.2.Transtorno do sono na Doença de Parkinson.....	25
3.2.3.Influência do tratamento específico para a Doença de Parkinson na qualidade do sono.....	28
3.3. FADIGA	29
3.3.1.Fadiga e Doença de Parkinson.....	29
3.4. ESCALAS ESPECÍFICAS PARA AVALIAÇÃO DO SONO E FADIGA	31
3.5. RELAÇÃO ENTRE FADIGA, TRANSTORNO DO SONO NOTURNO E SONOLÊNCIA EXCESSIVA DIURNA NA DP	32
4. OBJETIVOS	34
4.1. GERAL.....	34
4.2. ESPECÍFICOS	34
4.2.1.Analisar a associação da fadiga com parâmetros clínicos	34
4.2.2.Analisar a associação da fadiga com a sonolência excessiva diurna	34
4.2.3.Analisar a associação da fadiga com o impacto na qualidade de vida.....	34
5. MATERIAL E MÉTODOS	35
5.1. DESENHO DO ESTUDO	35
5.2. LOCAL DO ESTUDO	35
5.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO	35
5.4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	35
5.5. VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	36
5.6. COLETA DE DADOS	37
5.6.1.Instrumentos de avaliação neurológica.....	37
5.6.1.1. <i>Escala de Hoehn-Yahr</i>	37
5.6.1.2. <i>Mini Exame do Estado Mental</i>	37
5.6.1.3. <i>Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson</i>	38
5.6.2.Instrumentos de avaliação psiquiátrica.....	38
5.6.2.1. <i>Inventário de Depressão de Beck</i>	38
5.6.3.Instrumentos de avaliação do sono	39
5.6.3.1. <i>Escala de Sono da Doença de Parkinson</i>	39
5.6.3.2. <i>Escala de Sonolência de Epworth</i>	39
5.6.4.Instrumento de avaliação da fadiga	40
5.6.4.1. <i>Escala de Fadiga da Doença de Parkinson</i>	40
5.6.5.Instrumento de avaliação da qualidade de vida	40
5.6.5.1. <i>Questionário da Doença de Parkinson</i> 39.....	40

5.7. DOSE DE EQUIVALÊNCIA DA LEVODOPA (DEL).....	41
5.8. RECRUTAMENTO E PROCEDIMENTOS	41
6. ANÁLISE DOS DADOS	43
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
7.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DESCRITIVAS DA AMOSTRA.....	44
7.2. FADIGA E PARÂMETROS CLÍNICOS	46
7.2.1. Fadiga: considerações gerais.....	46
7.2.2. Sintomas motores, estágios da doença, duração da doença, uso de medicamentos.....	47
7.2.3. Fadiga e depressão.....	49
7.2.4. Fadiga e cognição.....	50
7.3. FADIGA E ESCALA PDSS (ESCORE TOTAL E DOMÍNIOS)	52
7.4. FADIGA ASSOCIADA AO TRANSTORNO DO SONO NOTURNO.....	54
7.4.1. Gênero	56
7.4.2. Progressão e duração da doença e exame motor.....	57
7.5. FADIGA E SONOLÊNCIA EXCESSIVA DIURNA.....	60
7.6. QUALIDADE DE VIDA E FADIGA ASSOCIADA COM TRANSTORNO DO SONO NOTURNO.....	62
8. CONCLUSÕES	65
REFERÊNCIAS	67
ANEXOS	79
ANEXO A.....	80
ANEXO B.....	83
ANEXO C.....	84
ANEXO D.....	85
ANEXO E.....	87
ANEXO F.....	89
ANEXO G.....	92
ANEXO H.....	93
ANEXO I.....	94
ANEXO J.....	97
APÊNDICES	98
APÊNDICE A	99
APÊNDICE B.....	101

1. APRESENTAÇÃO

A construção desta tese teve o apoio do “Programa Pró-Parkinson”. Este Programa existe oficialmente desde dezembro de 2012, quando foi registrado junto ao Sistema de Informação e Gestão de Projetos (SIGProj) / PROEXT-UFPE (Universidade Federal de Pernambuco).

Entretanto as ações dos projetos começaram bem antes, em 2008, quando havia um único projeto de caráter multidisciplinar “Serviço de Atenção ao Paciente com Doença de Parkinson”, com atividades educativas para paciente e cuidador. Este projeto estava formado por 7 profissionais das áreas de Medicina, Fisioterapia, Terapia Ocupacional e Fonoaudiologia que atuavam juntos. A partir daí surgiu o interesse desses profissionais em investigar diversos aspectos da doença, quando então, equipes foram organizadas e novos projetos foram criados atendendo as demandas especializadas de cada área. A cada ano a partir de 2008, o Programa foi crescendo e se destacando e hoje conta com as ações de sete projetos que mantem as atividades educativas, mas também promovem assistência multiprofissional aos pacientes.

O “Programa Pró-Parkinson” é um Programa de Extensão da Universidade Federal de Pernambuco / Hospital das Clínicas (HC), que visa promover assistência multiprofissional ao paciente com Doença de Parkinson do HC/UFPE. Além da assistência o Programa tem caráter informativo/educativo, pois orienta paciente e cuidador em questões relacionadas ao cuidado em casa. O Programa promove também pesquisas científicas, pois está vinculado ao grupo de pesquisa: Neurociências e Neurofisiologia Clínica.

Através desse Programa de Extensão a UFPE aproxima a universidade da comunidade, trazendo benefícios diretos aos pacientes, como acompanhamento da doença, esclarecimentos e assistência médica. E como benefícios indiretos, pesquisas científicas que vem contribuindo para o esclarecimento da doença.

O Programa tem também um forte compromisso com o ensino, pois contribui para a formação das graduações de Medicina, Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Fonoaudiologia, Odontologia e Psicologia.

A formatação desta tese foi elaborada conforme a “Dissertação e Tese, Regulamentação da defesa e normas de apresentação do Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco” e está constituída por 6 (seis) seções.

- 1- A primeira seção contempla a **Introdução** abrangendo a importância do estudo dos sintomas não-motores: fadiga e transtorno do sono e o impacto destes sintomas na qualidade de vida do paciente com Doença de Parkinson.
- 2- A segunda seção contempla a **Revisão da literatura** sobre a Doença de Parkinson: Aspectos gerais, Aspectos fisiopatológicos, Aspectos anatomopatológicos, Aspectos do sono normal, Transtorno do sono na Doença de Parkinson, Influência do tratamento específico para a Doença de Parkinson na qualidade do sono, Fadiga na Doença de Parkinson, Escalas específicas para avaliação do sono e fadiga, Relação entre fadiga com transtorno do sono e sonolência diurna.
- 3- A terceira seção descreve os **Objetivos Gerais e Específicos** do estudo.
- 4- A quarta seção trata da descrição do **Material e Métodos**, no qual se detalhou o procedimento de coleta dos dados, os instrumentos selecionados e aplicados nas coletas e demais informações metodológicas que possibilitam a replicação do estudo por outros pesquisadores.
- 5- A quinta seção apresenta os **Resultados do estudo e Discussão**.
- 6- A sexta seção aborda a **Conclusão** deste estudo.
- 7- A sétima seção apresenta as **Referências bibliográficas**, conforme a ABNT-NBR: 10520:2002.
- 8- Ao final apresentamos os **Anexos e Apêndices**.

2. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, de caráter progressivo, acometendo indivíduos de todas as raças, ambos os gêneros e classes sociais. A prevalência aumenta com a idade, variando de 107 por 100.000 pessoas na 5^a. década de vida para mais de 1.900 por 100.000 em pessoas acima de 80 anos de idade (PRINGSHEIN et al., 2014). No Brasil há uma prevalência de 3,3% para DP em indivíduos acima de 60 anos (BARBOSA et al., 2006).

Esta doença é caracterizada clinicamente pela presença de sintomas motores, incluindo tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural e resposta satisfatória ao tratamento com levodopa (BARONE et al., 2009). Tradicionalmente, o foco de pesquisa tem sido os aspectos motores da doença, porém durante as últimas duas décadas muitos sintomas não-motores (SNM) vêm sendo enfatizados (KLUGER et al., 2016), considerados manifestações clínicas frequentes, porém muitas vezes subdiagnosticadas. Shulman et al. (2001) demonstraram que a maioria dos pacientes com DP apresentaram mais de um sintoma não-motor e a utilização de testes padronizados durante a consulta neurológica foram considerados importantes para a acurácia diagnóstica dos sintomas fadiga, depressão, ansiedade e transtornos do sono.

Fadiga é um sintoma não-motor comum na DP com prevalência entre 33% a 58% dos pacientes que pode surgir no início da doença, incluindo o período pre-motor (FRIEDMAN et al., 2007). Apesar da prevalência relatada, o problema nem sempre é reconhecido clinicamente devido ao seu caráter subjetivo (LOU, 2009), manifestado por um sentimento de cansaço, fraqueza ou exaustão extremos e um componente objetivo, manifestado por uma capacidade reduzida de realizar a tarefa que induziu a fadiga (CHAUDHURI; SCHAPIRA, 2009). Ademais, pouco progresso tem sido feito para entender suas causas e tratamento em pacientes com DP (KLUGER et al., 2016). Embora a fadiga seja frequentemente considerada pelos pacientes com DP como um dos sintomas mais incapacitantes, afetando atividades da vida diária e qualidade de vida (HAVLIKOVA et al., 2008 (b); RAHMAN et al., 2008), ainda necessitamos compreendê-la melhor em seus diversos aspectos. Questões importantes como: prevalência da fadiga na prática clínica, escassos estudos priorizando este sintoma como foco principal de investigação e avaliação de sua severidade, associações clínicas significativas (duração da doença, estágio ou sintomas motores) e este sintoma, relação direta entre severidade

da DP e fadiga (ABE; TAKAHASHI; YANAGIHARA, 2000; SHULMAN et al., 2001) ou se a severidade da fadiga aumenta com a progressão da DP (ALVES; WENTZEL-LARSEN; LARSEN, 2004; HERLOFSON; LARSEN, 2003) requerem novos estudos que possam possibilitar maiores esclarecimentos.

Transtorno do sono também tem sido reconhecido como sintoma não-motor frequente em pacientes com DP. Os estudos apontam uma incidência que varia entre 40% a 90% (KUMAR, et al., 2002; LEES; BLACKBURN; CAMPBELL, 1988; SUZUKI et al, 2011; TANDBERG; LARSEN; KARLSEN, 1998). De acordo com Svensson et al., (2012), a prevalência do transtorno do sono depende da população examinada e do método de avaliação empregado. Os problemas do sono mais comuns incluem insônia, caracterizada por dificuldade de iniciar e permanecer dormindo, sonolência excessiva diurna e transtorno comportamental do sono REM (movimentos oculares rápidos). Contudo, mesmo sendo considerado um sintoma não-motor comum, a acurácia diagnóstica deste problema representa somente 60% dos pacientes com DP (SHULMAN et al., 2002).

Sonolência excessiva diurna (SED) é outra queixa comum em DP relatada em aproximadamente 50% dos pacientes (HÖGL et al., 2003; ONDO et al., 2001; SHPIRER et al., 2006). O aspecto mais preocupante da sonolência diurna é relatado como “ataque de sono”, caracterizado como um esmagador adormecimento, súbito e irresistível (HOBSON et al., 2002). Contudo, existem poucos estudos envolvendo problemas de sonolência diurna, incluindo questionários de pesquisa e exame polissonográfico para avaliar pacientes com DP sem ação das drogas dopaminérgicas, conhecidas como indutoras da sonolência excessiva diurna (FABBRINI et al., 2002; FABBRINI et al., 2003; FERRINI-STRAMBI et al., 1992; GARCIA-BORREGUERO et al., 2002; KAYNAK et al., 2005; WETTER et al., 2000; WETTER et al., 2001).

O transtorno do sono pode ocorrer desde os primeiros estágios da doença e tendem a persistir e piorar com a evolução da doença (SUZUKI et al, 2011). Portanto, ressalta-se a necessidade de identificar este transtorno precocemente, com o objetivo de reduzir o impacto negativo na qualidade de vida destes pacientes.

Estudos na literatura avaliando a associação da fadiga com transtorno do sono, em relação aos estágios da doença, utilizando escalas específicas para DP são escassos (FU et al., 2016; OKUMA et al., 2009; STOCCHI et al., 2014).

O uso de instrumentos específicos para DP (questionários e escalas) para investigar fadiga e transtorno do sono poderiam identificar e quantificar a severidade destes sintomas nos pacientes com DP.

A despeito dos avanços técnicos e científicos, os SNM na DP constituem um grande desafio clínico, provocando intenso sofrimento físico, psíquico e social (CHAUDHURI et al., 2006).

Considerando-se então, que a fadiga e o transtorno do sono poderiam interferir diretamente na qualidade de vida dos pacientes com DP, reconhecemos que o diagnóstico e o tratamento destes SNM continuam desafiando o neurologista e outros profissionais da área de saúde e que o seu reconhecimento precoce poderia auxiliar no tratamento da doença e melhorar o desempenho das atividades de vida diária.

Por conseguinte, a relevância desta tese se faz presente, pois apesar de um elevado contingente de pesquisas na literatura internacional utilizando questionários e escalas para avaliar a relação entre o transtorno do sono e a fadiga em pacientes com DP, até o presente momento, podemos afirmar que há escassos estudos em nossa região, especificamente utilizando uma avaliação subjetiva (instrumentos e escalas específicos).

Diante do exposto, a hipótese deste estudo é que a fadiga poderia estar associada com transtorno do sono e outros aspectos clínicos da doença. Portanto, este estudo se propôs avaliar a fadiga em pacientes com DP atendidos no Programa Pró-Parkinson da UFPE, analisando sua possível associação com transtorno do sono noturno e parâmetros clínicos da DP e explorar o impacto da fadiga na qualidade de vida desta população.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. DOENÇA DE PARKINSON

3.1.1. Aspectos gerais

A Doença de Parkinson (DP) é considerada a segunda causa mais frequente entre as doenças neurodegenerativas, de caráter progressivo, acometendo indivíduos de todas as raças, ambos gêneros e classes sociais (FINDLEY, 2007). A prevalência aumenta com a idade, variando de 107 por 100.000 pessoas na 5ª década de vida para mais de 1900 por 100.000 em pessoas acima de 80 anos de idade (PRINGSHEIM et al., 2014). Um estudo brasileiro com base populacional identificou uma prevalência de 3,3% para DP em indivíduos acima de 60 anos (BARBOSA et al., 2006). A etiologia não se encontra claramente esclarecida, atribuída na maioria dos casos a participação de vários mecanismos etiopatogênicos como: fatores genéticos, neurotoxinas ambientais, estresse oxidativo, anormalidades mitocondriais e excitotoxicidade (PAULSON; STERN, 2004).

A DP foi publicada pela primeira vez em 1817, por James Parkinson em sua monografia intitulada “A Essay on the Shaking Palsy”, cujo diagnóstico foi baseado em apenas aspectos clínicos, sobretudo pelas manifestações motoras (PARKINSON, 1817). Até o presente momento, o diagnóstico da DP é ainda feito por critérios eminentemente clínicos, ou seja, pela presença de pelo menos dois sinais motores cardiais: bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e/ou instabilidade postural (HUGHES et al., 1992). Não existe ainda um marcador biológico para o diagnóstico da doença, o exame de imagem tais como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética tipicamente não demonstram alterações específicas para DP. Portanto os exames complementares servem apenas para excluir outras patologias que poderiam mimetizar um quadro clínico semelhante à DP (AGUIAR; SEVERINO, 2010; BARBOSA; SALLEM, 2005; RASCOL, 2009).

A bradicinesia é o sinal mais característico da DP, manifestada por diminuição dos movimentos voluntários e automáticos de todo o corpo, comprometendo os movimentos finos das mãos, a expressão facial, o piscar dos olhos, o balançar dos membros superiores ao andar e a marcha, descrita como em bloco com passos curtos.

O tremor de repouso é o sinal que mais chama atenção dos pacientes e dos profissionais da área de saúde, sendo mais evidente na parte distal das extremidades, principalmente nos dedos das mãos, causando movimentos semelhantes “a contar dinheiro”, geralmente com frequência que varia de 4 a 6 ciclos/segundo, podendo ainda ser observado nos pés, queixo e na cabeça.

A rigidez muscular pode afetar todo o corpo, porém é mais evidente nas extremidades. Existe uma resistência ao movimento passivo durante todo o movimento do segmento examinado, dando a impressão de um cano de chumbo.

A instabilidade postural não é comum em fases iniciais de evolução da DP e expressa a perda de reflexos de readaptação postural. Pode ser evidenciada eventualmente pelas mudanças bruscas da direção durante a marcha. Posteriormente tende agravar-se determinando quedas frequentes (HUGHES et al., 1992).

Além dos sinais motores cardeais, outras manifestações motoras podem estar presentes, como a disartria, disfagia e hipofonia, que podem ser resultado da combinação de bradicinesia e rigidez nas musculaturas da face, orofaringe e laringe (HUNKER et al., 1982).

Embora as manifestações motoras clássicas sejam utilizadas para o diagnóstico da DP, os sintomas não-motores (SNM) são importantes pela possibilidade de ocorrerem durante todo o curso da doença, por diminuir a qualidade de vida diária e precipitar a hospitalização (BARBOSA et al., 2006; KNIPE et al., 2011; SOUZA et al., 2007).

Os SNM já foram reconhecidos por James Parkinson, descritos em sua monografia, como: transtornos do sono, constipação intestinal, incontinência urinária, fadiga e sonolência com leve delírio (PARKINSON, 1817). Posteriormente, diversos autores descreveram outros SNM representados principalmente pelos transtornos do sono, disfunções autonômicas, transtornos neuropsiquiátricos, sintomas gastrointestinais e sensoriais (ADLER, 2005; CHAUDHURI; NAIDU, 2008; POEWE, 2008; TOLOSA; COMPTA; GAIG, 2007; ZIEMSEN; REICHMANN, 2007).

Os SNM podem ocorrer durante todo o curso da doença, alguns como fadiga e transtorno do sono podem surgir desde o início da doença, mesmo antes dos sintomas motores (fase pré-motora) e tendem a aumentar de frequência e intensidade ao longo da evolução da doença. Eles podem ser tão incapacitantes quanto os sinais motores, como o caso da depressão e o transtorno do sono, que podem interferir na qualidade de vida dos pacientes (GLOBAL, 2002).

3.1.2. Aspectos fisiopatológicos da Doença de Parkinson

De acordo com o modelo funcional, os núcleos da base (núcleo caudado, putâmen, globo pálido e núcleo subtalâmico) estão interpostos entre o córtex e o tálamo. As informações corticais são recebidas inicialmente pelo estriado (núcleo caudado e putâmen), em seguida são processadas e transmitidas ao globo pálido interno (GPi) e substância negra *pars reticular* (SNr), que representam os núcleos de saída dos núcleos da base. Essa transmissão pode ocorrer através de duas vias: diretamente do estriado para os núcleos de saída (via direta) ou através do globo pálido externo (GPe) e núcleo subtalâmico (via indireta). Os núcleos de saída possuem ação inibitória sobre o tálamo. A partir dos núcleos de saída as informações são enviadas para o tálamo e em seguida para o córtex cerebral. As fibras dopaminérgicas nigroestriatais fazem sinapses nas porções proximais dos dendritos dos neurônios estriatais, que também recebem projeções de neurônios do córtex motor. Os impulsos dopaminérgicos agem como regulador da influência estimuladora cortical, que em geral favorece a ação da via direta e bloqueia a ação da via indireta (OBESO et al., 2000; RIEDER; BIANCHIN; SCHRÖDER, 2004).

A base dos sintomas motores da DP está relacionada à deficiência da dopamina na substância negra (*pars compacta*) situada no mesencéfalo, acarretando uma redução da estimulação dopaminérgica sobre os receptores dos neurônios do corpo estriado. A diminuição da estimulação dopaminérgica provoca um desequilíbrio entre os circuitos motores da via direta e indireta, predominando a atividade dos neurônios da via indireta, tendo como resultado final uma hiperatividade dos núcleos de saída (globo pálido interno e substância negra *pars reticular*), que por sua vez provocam uma inibição do tálamo motor e conseqüentemente redução da atividade tálamo – cortical (OBESO et al., 2000; RIEDER; BIANCHIN; SCHRÖDER, 2004).

3.1.3. Aspectos anatomopatológicos

As alterações anatomopatológicas características da DP são a presença dos corpúsculos de Lewy na substância negra do mesencéfalo, que consistem de inclusões intracitoplasmáticas, esféricas, de coloração eosinofílicas, constituídas principalmente por acúmulo de alfa-sinucleína, que são agregados de proteínas em forma de filamentos. O diagnóstico definitivo para DP é realizado através da necropsia e consiste na redução substancial de células nervosas na substância negra acompanhada de gliose, presença de pelo menos um corpúsculo de Lewy na substância negra ou no *locus ceruleus* (GELB; OLIVER; GILMAN, 1999).

Para os sintomas motores se manifestarem seria necessário haver uma redução de pelo menos 60% de perda neuronal na substância negra e uma redução ao redor de 80% do conteúdo de dopamina estriatal (BERNHEIMER et al., 1973).

Estudo realizado por Braak et al. (2003), correlacionou à distribuição topográfica da alteração patológica com a evolução temporal da sintomatologia da doença. Estes autores definiram a evolução da DP em 6 estágios: o estágio 1 envolve as estruturas olfativa anterior e o núcleo motor dorsal do vago (bulbo inferior) que estariam relacionados com a redução da olfação e disfunção autonômica, particularmente gastrointestinal da fase pré-motora da DP. O estágio 2 envolve os núcleos ceruleus, núcleo da rafe mediana e a formação reticular, porém confinados ao bulbo e ao tegmento pontino. Nesta fase os sintomas estariam correlacionados ao distúrbio comportamental do sono REM e aos transtornos afetivos. Nos estágios 3 e 4, a substância negra da parte compacta é afetada, quando surgem os sinais motores. Nos estágios avançados da doença (5 e 6), as alterações patológicas atingem o neocórtex.

Além do sistema dopaminérgico dos neurônios da substância negra, outros sistemas estão envolvidos, incluindo o serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico. Estes sistemas têm relação na gênese do desenvolvimento dos sintomas não-motores da DP, tais como os transtornos do sono, depressão, declínio cognitivo, disfunção autonômica e fadiga (BRAAK et al., 2006).

3.2. SONO

3.2.1. Aspectos do sono normal

O sono expressa uma mudança comportamental fisiológica do ser humano caracterizado por uma ausência ou diminuição da mobilidade, olhos fechados, postura característica, resposta reduzida aos estímulos externos, aumento do tempo de reação, elevado limiar para despertar e um estado de não consciência reversível (FERNANDES, 2006). O sono normalmente apresenta um ritmo circadiano com aproximadamente 24 horas, regulado por um relógio biológico central, localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo. Este sistema por sua vez regula várias funções fisiológicas, incluindo a produção de hormônios. O ciclo sono-vigília é sincronizado pela luz, melatonina produzida pela glândula pineal e atividades físicas decorrentes do trabalho e da vida social exercida pela pessoa. O estímulo luminoso é transmitido da retina para o núcleo supraquiasmático, via trato retinohipotalâmico. A

melatonina liberada da glândula pineal no período da noite é regulada pelo núcleo supraquiasmático (via gânglio cervical superior) (KRYGER, 2010).

Os neurônios contendo a dopamina envolvida na regulação do ciclo sono-vigília estão localizados na parte compacta da substância negra e área tegmentar ventral, tem conexões aferentes e eferentes com o núcleo da rafe dorsal, núcleo tegmentar dorsolateral e pedúnculo pontino, locus ceruleus, hipotálamo lateral e posterior, proencéfalo basal e tálamo (MONTI; MONTI, 2007).

3.2.2. Transtorno do sono na Doença de Parkinson

As queixas relacionadas ao sono foram descritas desde a monografia publicada por James Parkinson em 1817, com as descrições sobre o “sono bastante perturbado” associado à sonolência diurna, delirium e sinais de exaustão extrema. No final do século 19, Jean-Martin Charcot descreveu o impacto da rigidez muscular grave e da bradicinesia sobre o sono (TRENKWALDER, 2005). Diferentes estudos descreveram achados de baixa eficiência do sono (HAPPE et al., 2002), sono fragmentado (PAPPERT et al., 1999), maior número de despertares e redução da porcentagem de sono REM (COMELLA, 2003; EMSER et al., 1988).

O transtorno do sono é um dos sintomas não-motores mais comuns da DP, com prevalência de 40 a 90% dos pacientes (IRANZO, 2006; LEES; BLACKBURN; CAMPBELL, 1988; KUMAR et al., 2002; SUZUKI et al., 2011; TANDBERG; LARSEN; KARLSEN, 1998), podendo ocasionalmente representar a manifestação inicial da doença (SCHENCK; MAHOWALD, 2002). Um estudo realizado numa comunidade, aproximadamente 60% dos pacientes com DP relataram problemas com o sono, comparados com 33% do grupo controle. Os resultados revelaram que 31,8% dos pacientes com DP apresentaram dificuldade em iniciar o sono, 38,9% dificuldade em manter o sono com despertares frequentes durante a noite e 23,4% relataram despertares precoces, enquanto o grupo controle apresentou 22%, 12% e 11%, respectivamente (TANDBERG; LARSEN; KARLSEN, 1998).

Um estudo multicêntrico em 1.072 pacientes com DP analisando SNM, os transtornos do sono mais comumente descritos foram: insônia, sonolência excessiva diurna, transtorno comportamental do sono REM e síndromes das pernas inquietas (BARONE et al., 2009). O estudo de Martinez-Martin et al. (2007), de um total de 545 pacientes com DP observaram sonolência diurna em 31% dos pacientes, insônia em 46%, síndrome das pernas inquietas em 42% e sonhos vívidos em 34% dos pacientes.

Pacientes com DP que apresentam transtorno do sono tem uma pior qualidade de vida (AVIDAN et al., 2013; GÓMEZ-ESTEBAN et al., 2011; HAVLIKOVA et al., 2008 (b); SCARAVILLI et al., 2003).

A causa dos transtornos do sono é multifatorial, podendo ser um sintoma da doença primária causada pela degeneração neuronal em região reguladora do sono ou por outras causas, como: sintomas motores noturnos da própria doença, sintomas psiquiátricos, demência, efeito adverso de medicamento, distúrbios do ciclo circadiano e comorbidades relacionadas ao sono, como a síndrome da apneia do sono, síndrome das pernas inquietas e o transtorno comportamental do sono REM e que muitas vezes estão associados em um mesmo indivíduo, conforme demonstrado no Quadro 1 (DIEDERICH; McINTYRE, 2012; KARLSEN et al., 1999; KUMAR et al., 2002; LEES; BLACKBURN; CAMPBELL, 1988; SUZUKI et al., 2011; TANDBERG; LARSEN; KARLSEN, 1998).

Quadro 1 - Causas relacionadas aos transtornos do sono na DP

<p>1. Alterações patológicas relacionadas à DP</p> <p>Prejuízo do ciclo sono-vigília, distúrbio do ritmo circadiano do sono, Síndrome “<i>sundown</i>” Prejuízo da arquitetura do sono (REM e não-REM) Prejuízo do sistema do despertar (Orexina, Serotonina, Noradrenalina, Acetilcolina)</p>
<p>2. Sintomas motores noturno</p> <p>Fenômeno “<i>Wearing-off</i>”: Rigidez, Acinesia, Tremor, Distonia; Discinesia relacionada a medicação</p>
<p>3. Sintomas não-motores noturno:</p> <p>Sintomas neuropsiquiátricos (Depressão, Psicose, Declínio cognitivo) Sintomas sensitivos (Dor) Alucinações, Pesadelos e Sonhos Vívidos, Noctúrio</p>
<p>4. Uso medicações:</p> <p>Drogas dopaminérgicas, Anti-psicóticos.</p>
<p>5. Comorbidades primárias dos transtornos do sono:</p> <p>Síndrome da apneia do sono Transtorno comportamental do sono Síndrome das pernas inquietas, Movimentos periódicos das pernas</p>

*Traduzido de SUZUKI et al., InTech, (2014).

A queixa mais comum do sono noturno em pacientes com DP é a fragmentação do sono. Os despertares do sono podem ser prolongados resultando em redução do tempo total do sono noturno com conseqüente fadiga e sonolência diurna (FACTOR et al., 1990).

A sonolência excessiva diurna (SED) é definida como uma dificuldade em manter o estado de alerta em situações cotidianas rotineiras, como por exemplo, assistir televisão, ler ou dirigir, interferindo na qualidade de vida do paciente, no relacionamento familiar, profissional e social (ARNULF; LEU-SEMENESCU, 2009). A prevalência da SED na DP varia de 15,5% a 74% dependendo dos instrumentos utilizados na investigação (IRANZO; BERGARECHE; CAMPOS, 2011).

O transtorno comportamental do sono REM está presente em 15% a 33% dos pacientes com DP (COMELLA et al., 1998; GAGNON et al., 2002). Caracteriza-se por dois achados típicos: a perda da atonia muscular durante a fase do sono REM e comportamentos potencialmente prejudiciais durante o sono, como se o paciente estivesse vivenciando seus sonhos, podendo apresentar uma variedade de movimentos, desde abalos musculares até movimentos mais complexos e violentos, tipo socos e empurrões, podendo comprometer a segurança do paciente ou da pessoa ao lado (IRANZO; SANTAMARIA; TOLOSA, 2009; SCHENCK et al., 1986).

Na fisiopatologia da DP diferentes estruturas e neurotransmissores são envolvidos na alteração da estrutura do sono. Existem conexões dos neurônios dopaminérgicos com estriado e tálamo e acredita-se que esses neurônios modulem a excitabilidade tálamo-cortical, influenciando no ciclo sono-vigília (STENBERG, 2007). Tem sido proposto que a degeneração de áreas como o núcleo da rafe e *locus ceruleus*, referentes aos estágios pré-clínicos 1-2 do estagiamento proposto por Braak et al. (2004) poderia comprometer a arquitetura do sono.

Além destes possíveis mecanismos associados à fisiopatologia da DP contribuindo para as alterações do sono, vale salientar o papel da interferência dos sintomas relacionados à doença e às medicações utilizadas. Em relação aos sintomas relacionados à doença, as alterações do sono noturno podem então ser agrupadas em: alteração motora (acinesia ou dificuldade de se mover na cama, síndrome de pernas inquietas e movimentos periódicos das pernas), alteração urinária (noctúria, noctúria com hipotensão postural secundária), insônia (fragmentação do sono, dificuldade de manutenção do sono, insônia inicial), parassonias e transtornos neuropsiquiátricos (vocalizações noturnas, sonambulismo, transtorno comportamental do sono REM, sonhos vívidos, pesadelos, depressão). As medicações utilizadas para o tratamento da DP também podem influenciar e alterar o sono destes pacientes: tremor relacionado a *período-off* noturno, distonia, discinesias, câimbras musculares, parestesias, dor relacionada ao *período-off*, incontinência urinária relacionada à *período-off* (CHAUDHURI; HEALY; SCHAPIRA, 2006; CHAUDHURI; SCHAPIRA, 2009; STOCCHI et al., 1998). A síndrome das pernas inquietas é comum em pessoas idosas, sendo provavelmente mais comum em DP. Sua

prevalência é variável, podendo ser encontrada em até 20% dos pacientes com DP (ONDO; VUONG; JANKOVIC, 2002). É caracterizada pelo desejo de mover as extremidades, frequentemente associada com parestesias, tendência a surgir ou piorar em repouso, podendo ter uma melhora transitória com a movimentação do membro e ocorrer mais frequentemente ao anoitecer e durante a noite.

A presença de apneia obstrutiva do sono associada à DP, pode não ser relevante (COCHEN DE COCK et al., 2010) ou está presente em 27% dos pacientes com DP (NORADINA et al., 2010).

Os movimentos periódicos dos membros (MPM) é um transtorno caracterizado por: movimentos rítmicos, involuntários, repetitivos e altamente estereotipados, afetando as extremidades inferiores e superiores, que podem ocorrer durante o sono (BECKER; FORESTER, 2007). Estes movimentos repetitivos podem não ser percebidos pela própria pessoa e ocasionalmente interferem no sono, causando insônia e sonolência excessiva diurna. O MPM está presente mais nos pacientes com DP do que no grupo controle (WETTER et al., 2001).

3.2.3. Influência do tratamento específico para a Doença de Parkinson na qualidade do sono

O transtorno do sono noturno ocorre com mais frequência nas fases avançadas da DP e está positivamente correlacionado com altas doses de medicamentos (KUMAR et al., 2002). Os medicamentos utilizados no tratamento da DP podem ter efeito positivo ou negativo sobre a qualidade do sono. Doses mais baixas de levodopa ou agonistas dopaminérgicos podem reduzir os sintomas motores noturnos (hipocinesia, tremor e discinesia) melhorando a qualidade do sono (PAHWA et al., 2007; POEWE et al., 2007). Porém, estas mesmas drogas quando usadas em doses mais altas podem causar insônia e sonolência diurna com ataques súbitos de sono durante o dia (CHAUDHURI; LOGISHETTY, 2009). Provavelmente, estes efeitos dose-dependente são explicados pelo envolvimento dos diferentes tipos de receptores, especificamente D1, D2 e D3. Ademais, a dosagem, a duração do tratamento e o esquema terapêutico também parecem influenciar na qualidade do sono (ASKENASY; YAHR, 1985).

Os agonistas dopaminérgicos que atuam predominantemente nos receptores da via dopamina D3 provavelmente levam a sonolência excessiva diurna. Porém, os agonistas que atuam nos receptores da via dopamina D1 parecem reduzir a eficiência do sono apresentando conseqüentemente despertares frequentes. Efeitos controversos são descritos na literatura

quanto a estimulação dos receptores D2, dependendo da dose utilizada (BAGETTA et al., 1988 a; BAGETTA; PRIOLO; NISTICO, 1988 b).

Resultados contraditórios foram encontrados com a Selegilina em relação ao sono nos pacientes com DP. As queixas mais frequentes são relacionadas a fragmentação do sono e sonolência diurna, provavelmente secundária aos efeitos (Anfetamina- like) produzidos pelo seu metabólito (SCHREMPF et al., 2014).

3.3. FADIGA

3.3.1. Fadiga e Doença de Parkinson

Fadiga é um dos sintomas mais comuns em pacientes com DP, com uma prevalência de 33% a 58% (FRIEDMAN et al., 2007), considerada como um dos sintomas mais incapacitantes (FRIEDMAN; CHOU, 2004; GARBER; FRIEDMAN, 2003) que tende a se desenvolver precocemente e uma vez presente, muitas vezes persiste, piorando com o tempo e que significativamente causa um impacto negativo na qualidade de vida (ELBERS et al., 2014).

Em pessoas normais a fadiga é um fenômeno transitório que surge após exercício prolongado e que diminui com o repouso e não interfere com a atividade de vida diária, considerada então como fisiológica. No entanto, a fadiga patológica é um fenômeno crônico, que surge após um exercício mínimo ou não, e não melhora completamente com o repouso e causa algum grau de incapacidade (FUKUDA et al., 1994).

Estima-se que a fadiga, de maneira geral, ocorra em 20% a 25% da população. Destes, cerca de 5% apresentam fadiga crônica, isto é, por período igual ou superior a seis meses, sendo mais comum em mulheres (JASON et al., 1999). O cansaço duradouro por período de um mês ou mais é denominado de fadiga. Se ele for persistente ou recorrente por seis meses ou mais é denominado de fadiga crônica (FUKUDA et al., 1994).

Segundo Ryan (1947) a fadiga apresenta um componente subjetivo, manifestado por uma sensação de extremo cansaço, fraqueza ou exaustão e um componente objetivo, manifestado por redução da capacidade de realizar a tarefa que induziu a fadiga e de outras tarefas semelhantes.

A fadiga pode ser uma manifestação primária, ou seja, da própria doença (por exemplo: Doença de Parkinson, Esclerose Múltipla, Lúpus eritematoso sistêmico, Câncer) (KRUPP;

POLLINA, 1996) ou secundária a uma comorbidade (por exemplo: anemia, depressão ou transtorno do sono) (HARPER; LITTLEWOOD, 2005).

Mais recentemente foram propostos critérios para o diagnóstico de fadiga relacionado à DP para fins de pesquisa clínica. Nestes critérios o paciente deve relatar nível de energia significativamente diminuído ou percepção de esforço aumentado, que é desproporcional a atividade realizada, resultando num significativo prejuízo na área social, ocupacional ou outra função. Os sintomas devem estar presentes na maior parte do dia, todos os dias ou quase todos os dias durante o último mês (KLUGER et al., 2016).

O primeiro relato epidemiológico da fadiga em DP foi descrito por Hoehn e Yahr em 2% de seus pacientes no ano de 1967 (HOEHN; YAHR, 1967). Porém foi a partir de 1993, que o estudo de fadiga teve seu reconhecimento como uma importante entidade clínica na DP. Os autores, Friedman e Friedman (1993) avaliaram 100 pacientes com DP e observaram que metade dos pacientes consideraram a fadiga como um dos três sintomas mais incapacitantes. Neste mesmo ano, duas publicações foram também consideradas importantes, van Hilten et al., (1993 a) e van Hilten et al., (1993 b). No primeiro estudo os autores avaliaram 65 pacientes com DP e 68 sujeitos saudáveis e observaram que a presença de fadiga foi mais comum em pacientes com DP (aproximadamente 50%). No outro estudo, os autores avaliaram 90 pacientes com DP sem depressão e 71 indivíduos saudáveis e observaram que 43% dos pacientes com DP sem depressão apresentaram fadiga.

Em outro estudo, a fadiga foi encontrada em 44%, de um total 233 pacientes com DP previamente selecionados, sem depressão, demência ou distúrbio de sono (KARLSEN et al., 1999).

Alves; Wentzel-Larsen; Larsen, (2004) avaliaram 233 pacientes com DP por um período de oito anos, observaram que a fadiga foi um sintoma independente, piorou com a progressão da doença e persistiu em 56% dos pacientes.

Fu et al. (2016) analisaram 222 pacientes com DP utilizando a escala PFS-16 (*Parkinson Fatigue Scale*), instrumento específico para avaliar a presença da fadiga em pacientes com DP e observaram que a fadiga esteve presente em 59,46% dos pacientes.

Apesar do grande impacto da fadiga em pacientes com DP, sua fisiopatologia ainda é considerada desconhecida. Diversos autores têm descrito sua associação com outros sintomas da DP (ALVES; WENTZEL-LARSEN; LARSEN, 2004; FRIEDMAN; FRIEDMAN, 1993; FRIEDMAN; FRIEDMAN, 2001; KARLSEN et al., 1999; SHULMAN et al., 2001), enquanto outros autores consideram a fadiga como um sintoma intrínseco do processo degenerativo da DP, incluindo citocinas pró-inflamatórias circulantes aumentadas, disfunção

das vias dopaminérgicas extraestriatal e nigroestriatal, envolvimento das vias serotoninérgicas, patologia pré-frontal /executiva e envolvimento do sistema nervoso autonômico (ABE; TAKAHASHI; YANAGIHARA, 2000; LINDQVIST et al., 2012; PAVESE et al., 2010).

3.4. ESCALAS ESPECÍFICAS PARA AVALIAÇÃO DO SONO E FADIGA

Os SNM são comumente subdiagnosticados, tanto pela falha dos pacientes em relatar suas queixas, como também dos profissionais da área de saúde em não questionar adequadamente os pacientes. Ademais, pode-se afirmar que o transtorno do sono e a fadiga constituem problemas que acometem muitos pacientes com DP, em algum período da evolução da doença.

Um estudo realizado nos EUA demonstrou que durante um exame de rotina, os neurologistas falharam em diagnosticar depressão, ansiedade e fadiga em mais de 50% das consultas e o transtorno do sono em 40% dos pacientes com DP (SHULMAN et al., 2002).

Em relação à primeira consulta com um médico generalista, um estudo retrospectivo identificou que 21% dos pacientes com DP relataram os SNM como a única queixa. Entre eles, a dor (53%), problemas urinários (16,5%), transtorno afetivo (12%) e fadiga (4,4%) (HELY, et al., 2005).

Stacy et al. (2005) relataram que os SNM já estiveram presentes nos primeiros 5 anos antes do aparecimento dos sinais motores da DP e concluíram quando utilizaram questionários apropriados, o índice de sensibilidade diagnóstica foi maior que a avaliação de rotina.

Entre as escalas específicas para avaliação das alterações do sono, a Escala de Sonolência de Epworth (JOHNS, 1991) para avaliação da sonolência diurna e o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg (BUYSSE et al., 1989) são amplamente utilizadas, porém ambas apresentam limitações, pois não consideram as alterações relacionadas às manifestações da DP, que por si só interferem no sono.

Najafi et al. (2013) analisaram o sono em 34 pacientes com DP em relação a 34 pessoas do grupo controle, através de uma escala específica, Escala de Sono da Doença de Parkinson (PDSS), onde observaram um escore total maior nos pacientes com DP.

A escala PDSS foi desenvolvida por CHAUDHURI et al. (2002) na Inglaterra para avaliar o sono noturno especificamente em pacientes com DP e posteriormente foi traduzida para diferentes idiomas (MARTINEZ-MARTIN et al., 2004; SUZUKI et al., 2007; WANG et al., 2008)

A maioria dos estudos publicados, voltados à avaliação da fadiga, utiliza instrumentos genéricos, como a Escala de Severidade da Fadiga (*Fatigue Severity Scale – FSS*) (KRUPP et al., 1989) ou o Inventário de Avaliação da Fadiga (*Fatigue Assessment Inventory – FAI*) (SCHWARTZ; JANDORF; KRUPP, 1993) para a avaliação da fadiga no paciente com DP. Entretanto existe um instrumento específico para avaliar aspectos físicos da fadiga em pacientes com DP, a Escala de Fadiga da DP (*Parkinson Fatigue Scale PFS-16*). Esta ferramenta deriva de experiências pessoais dos pacientes e os autores tiveram a preocupação de excluir itens que se sobrepusessem a outros sinais e sintomas motores e não motores (BROWN, et al., 2005).

3.5. RELAÇÃO ENTRE FADIGA, TRANSTORNO DO SONO NOTURNO E SONOLÊNCIA EXCESSIVA DIURNA NA DP

A maioria dos resultados da literatura têm mostrada uma associação entre a fadiga e o transtorno do sono noturno, exceto o que foi encontrado por Havlikova et al. (2008 a). Nestes estudos foram utilizadas diversas escalas e em três delas foram específicas para DP, tanto para avaliação da fadiga como para o transtorno do sono noturno. (Quadro 2)

Quadro 2 - Relação entre fadiga e sono noturno

AUTORES	ANO	NÚMERO DE PACIENTES	ESCALAS	ASSOCIAÇÃO FADIGA vs SONO NOTURNO
HAVLIKOVA et al. (a)	2008	78	MFI, PSQI	NÃO
OKUMA et al.	2009	361	PFS-16, PDSS	SIM
SVENSSON et al.	2012	176	FQ, PDSS	SIM
NEIKRUG et al.	2013	86	MFSI-SF, PDSS	SIM
CHUNG et al.	2013	128	FSS, ISI	SIM
STOCCHI et al.	2014	394	PFS-16, PDSS	SIM
FU et al.	2016	222	PFS-16, PDSS	SIM

MFI (Multidimensional Fatigue Inventory); PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index); PFS-16 (Parkinson Fatigue Scale-16); FQ (Fatigue Questionnaire version Norwegian); PDSS (Parkinson Disease Sleep Scale); MFSI-SF (Short Form- of the Multidimensional Fatigue Inventory); FSS (Fatigue Severity Scale); ISI (Insomnia Severity Index).

No que se refere à relação entre a fadiga e a sonolência excessiva diurna, os resultados dos estudos têm sido divididos, como demonstrado no Quadro 3. A maioria dos estudos utilizaram escalas não específicas para avaliação da sonolência diurna e fadiga em pacientes com DP, exceto o trabalho realizado por Kummer et al. (2011).

Quadro 3 - Relação entre fadiga e sonolência diurna

AUTORES	ANO	NÚMERO DE PACIENTES	ESCALAS	ASSOCIAÇÃO FADIGA vs SONOLÊNCIA EXCESSIVA DIURNA
HAVLIKOVA et al. (a)	2008	78	MFI, ESS	NÃO
GOULART et al.	2009	50	FSS, ESS	NÃO
VALKO et al.	2010	88	FSS, ESS	SIM
KUMMER et al.	2011	87	PFS-16, ESS	SIM
HERLOFSON et al.	2012	199	FSS, ESS	NÃO
CHUNG et al.	2013	128	FSS, ESS	SIM

MFI (Multidimensional Fatigue Inventory); ESS (Epworth Sleepiness Scale); FSS (Fatigue Severity Scale); PFS-16 (Parkinson Fatigue Scale -16)

4. OBJETIVOS

4.1. GERAL

Descrever e analisar a fadiga e sua associação com o transtorno do sono em pacientes com DP atendidos no Programa Pró-Parkinson da UFPE.

4.2. ESPECÍFICOS

- 4.2.1. Analisar a associação da fadiga com parâmetros clínicos: idade, duração da doença, estágios da doença, severidade dos sintomas motores, dose equivalência de Levodopa, sintomas depressivos, cognição;
- 4.2.2. Analisar a associação da fadiga com a sonolência excessiva diurna;
- 4.2.3. Analisar a associação da fadiga com o impacto na qualidade de vida.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, quantitativo e analítico de corte transversal conduzido de acordo com o *guideline* STROBE e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), estando de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CSN/MS) no. 466/12, sob o no. do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 46837115.1.0000.5208 (ANEXO A).

5.2. LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido no Programa Pró-Parkinson (Programa de Extensão da Universidade Federal de Pernambuco/Hospital das Clínicas que promove assistência multiprofissional ao paciente com Doença de Parkinson do HC/UFPE), no Ambulatório de Neurologia do HC/UFPE.

5.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram recrutados 123 pacientes por amostra de conveniência com DP idiopática que procuraram o serviço, no período agosto de 2015 a maio de 2016.

5.4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Crítérios de Inclusão:

- a) Pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson idiopática, segundo os critérios do Banco de Cérebros da Sociedade da Doença de Parkinson do Reino Unido (HUGHES et al., 1992);
- b) Pacientes com DP de ambos gêneros;
- c) Estágios de 1 a 3 avaliados pela versão original da escala de Hoehn e Yahr (HY) (HOEHN; YAHR, 1967); (ANEXO B
- d) Mini Exame do Estado Mental (MEEM) maior do que 18 pontos (baixa escolaridade) ou maior que 26 pontos (alta escolaridade) (FOLSTEIN; FOLSTEIN; McHUGH, 1975); (ANEXO C)
- e) Na fase “on” da medicação.

Critério de exclusão:

- a) Pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos;
- b) Doenças que poderiam potencialmente ser associadas com fadiga, como doenças cardíacas, anemia, doenças pulmonares, disfunção tireoideana, insuficiência renal e hepática ou câncer.

5.5.VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis do estudo com a definição e as unidades de medida estão compiladas no Quadro 4.

Quadro 4 - Variáveis do estudo

Variável	Definição	Descrição
1. Idade	Variável quantitativa discreta.	A partir de 38 anos.
2. Gênero	Variável categórica nominal.	Masculino ou feminino.
3. Tempo de doença	Variável quantitativa discreta.	Medido em anos, sendo arredondado para 1 ano os tempos de doença menores que 1 ano.
4. Dose de Equivalência da Levodopa	Variável quantitativa contínua.	Dose de (Levodopa de liberação imediata x 1) + (Levodopa de liberação controlada x 0,75) + (Pramipexol x 100) + (Entacapona / LD = LD x 0,33) + (Selegilina oral x 10) + (Amantadina x 1) = X mg.
5. Escala de Hoehn&Yahr	Variável categórica ordinal.	Estágios da doença: 1, 2 e 3.
6. Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson III	Variável categórica ordinal.	Pontuação varia de 0 a 4. Quanto maior, pior o quadro motor.
7. Inventário de Depressão de Beck	Variável categórica ordinal.	Pontuação < 10 = sem depressão; entre 10-18 pontos = depressão leve a moderada; entre 19 a 29 pontos = depressão moderada a grave; entre 30 a 63 pontos = depressão grave.
8. Questionário da Doença de Parkinson 39	Variável categórica ordinal.	Pontuação varia de 0 a 100. Quanto maior, pior a qualidade de vida.
9. Escala de Fadiga da Doença de Parkinson	Variável qualitativa ordinal.	Pontuação $\geq 3,3$ = fadiga clinicamente significativa.
10. Escala de Sonolência de Epworth	Variável qualitativa ordinal.	Pontuação ≥ 10 = sonolência excessiva diurna.
11. Escala de Sono da Doença de Parkinson	Variável qualitativa ordinal.	Pontuação ≤ 82 = pior qualidade do sono noturno.

5.6.COLETA DE DADOS

Os instrumentos utilizados para a coleta de dados foram:

5.6.1. Instrumentos de avaliação neurológica

5.6.1.1. *Escala de Hoehn-Yahr*

(HY) (ANEXO B)

A escala de HY em sua forma original foi desenvolvida por Margareth Hoehn e Melvin Yahr, na década de 60, compreende cinco estágios de classificação para avaliar a severidade da DP, abrangendo essencialmente medidas globais de sinais e sintomas que permitem classificar o indivíduo quanto ao nível de incapacidade. As pessoas classificadas no estágio 1 apresentam manifestações unilaterais (tremor, rigidez e bradicinesia) e capacidade para viver independente. O estágio 2, as manifestações são bilaterais aliadas a possíveis alterações da fala, postura fletida e marcha anormal, no estágio 3 o acometimento é bilateral, somadas as alterações do equilíbrio. Os estágios 4 e 5 são formas mais graves onde os pacientes necessitam de ajuda (estágio 4) ou estão confinados ao leito ou cadeiras de rodas (estágio 5) (HOEHN; YAHR, 1967).

5.6.1.2. *Mini Exame do Estado Mental*

(MEEM) (ANEXO C)

É um instrumento extremamente útil na triagem cognitiva, por ser simples e de fácil aplicação, com duração de 5 a 10 minutos. É composto por 11 itens e a pontuação máxima é de 30 pontos. A primeira metade do teste avalia a memória e função executiva (atenção e concentração), a segunda metade avalia outras funções corticais. O ponto de corte depende da escolaridade, analfabeto e baixa escolaridade: 18 pontos. Para pacientes com 8 anos ou mais de escolaridade: 26 pontos (FOLSTEIN; FOLSTEIN; McHUGH, 1975).

5.6.1.3. *Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson*
(UPDRS) (ANEXO D)

Originalmente desenvolvida em meados de 1980 e nestas duas últimas décadas tornou-se a escala mais utilizada mundialmente na DP, considerada a avaliação padrão para mensurar os sinais e sintomas na prática e pesquisa clínicas (FAHN; ELTON, 1987).

UPDRS é uma escala exclusivamente de gravidade e incapacidade abrangendo 42 itens divididos em quatro partes: I- Estado mental/comportamento/estado emocional; II- Atividades da vida diária; III- Exame motor; IV- Complicações da terapia medicamentosa.

Neste estudo foram utilizados os subescores da UPDRS – III. A parte III avalia: fala, tremor de repouso, postural ou de ação, rigidez, bater dos dedos, movimentos das mãos, agilidade das pernas, levantar da cadeira, postura, marcha, equilíbrio e lentidão dos movimentos (14 questões). A pontuação em cada item varia de 0 a 4, sendo o máximo valor um indicativo de maior comprometimento pela doença (MARTINEZ-MARTIN et al., 1994)

5.6.2. Instrumentos de avaliação psiquiátrica

5.6.2.1. *Inventário de Depressão de Beck*
(BDI) (ANEXO E)

BDI é uma escala de auto avaliação para sintomas depressivos, mais utilizada no mundo e que também já foi validada para DP (VISSER et al., 2006). Possui 21 itens e tem um escore máximo de 63 pontos, de acordo com o critério de corte do Center for Cognitive Therapy. Os escores são classificados como: menor que 10 pontos (sem depressão ou depressão mínima); de 10 a 18 pontos (depressão de leve a moderada); de 19 a 29 pontos (depressão moderada a grave) e de 30 a 63 pontos (depressão grave) (BECK et al., 1961).

5.6.3. Instrumentos de avaliação do sono

5.6.3.1. *Escala de Sono da Doença de Parkinson*

(PDSS) (ANEXO F)

É uma escala visual analógica constituída por 15 itens, que abordam os domínios: da qualidade total do sono noturno, início do sono e a manutenção da insônia, inquietação noturna, psicose noturna, noctúria, sintoma motor noturno, recuperação do sono e sonolência diurna. A severidade dos sintomas é registrada fazendo uma cruz ao longo de uma linha com 10 cm, subdividida em 10 partes, variando do numeral 0, que representa uma situação com sintoma em grau severo ou sempre, até o numeral 10, em que o paciente está livre de sintoma. A pontuação máxima da escala é de 150 pontos (paciente livre de todos os sintomas) (CHAUDHURI, et al., 2002). Sendo considerado o sujeito com transtorno do sono noturno aquele com <82 pontos. Este instrumento traduzido e validado internacionalmente, também foi validado no Brasil (MARGIS, et al., 2009).

5.6.3.2. *Escala de Sonolência de Epworth*

(ESS) (ANEXO G)

É uma escala autoaplicável amplamente utilizada para avaliar a sonolência excessiva diurna, validada no Brasil por Bertolazi et al., em 2009. A escala possui oito itens em que o paciente avalia a possibilidade de adormecer em oito situações envolvendo atividade de vida diária com capacidades diferentes de induzir o sono. A maioria das situações se refere a episódios de sono involuntário e as respostas variam de 0 (nenhuma chance de adormecer) a 3 (alta chance de adormecer). A sonolência é considerada excessiva quando a pontuação for maior ou igual a 10 pontos (JOHNS, 1991).

5.6.4. Instrumento de avaliação da fadiga

5.6.4.1. *Escala de Fadiga da Doença de Parkinson*

(PFS-16) (ANEXO H)

Foi desenvolvida por Brown et al. (2005), contém 16 itens autoaplicáveis para medir a presença de fadiga e seu impacto na função diária. Sete itens exploram a presença ou ausência de experiência subjetiva da fadiga e nove itens avaliam o impacto da fadiga na função e atividade diária. A escala PFS-16 é uma ferramenta útil, específica para avaliar a presença de fadiga nos pacientes com DP que consta de 16 afirmações relatadas nas últimas duas semanas. Os pacientes são convidados a decidir o quanto eles concordam ou não com as declarações sobre a fadiga. As opções de resposta são: “Discordo muito”, “Discordo”, “Não concordo e nem discordo”, “Concordo” e “Concordo muito”. Existem dois métodos de pontuação para PFS-16. Neste estudo utilizamos o método de pontuação de Likert (pontua-se: 1 para “Discordo muito”; 2 para “Discordo”; 3 para “Não concordo e nem discordo”; 4 para “Concordo”; 5 para “Concordo muito”). A pontuação da escala varia de 16 a 80 pontos. O resultado final é o somatório dos itens divididos por 16. Quando o resultado é $\geq 3,3$ considera-se que os pacientes são portadores de fadiga clinicamente significativa. A PFS-16 foi recentemente traduzida e validada no Brasil (KUMMER et al., 2011).

5.6.5. Instrumento de avaliação da qualidade de vida

5.6.5.1. *Questionário da Doença de Parkinson 39*

(PDQ-39) (ANEXO I)

PDQ-39 é um instrumento específico de avaliação da QV na DP e compreende 39 itens que podem ser respondidos com cinco opções diferentes de resposta: "nunca"; "de vez em quando"; "às vezes"; "frequentemente"; "sempre" ou "é impossível para mim". Os escores em cada item variam de 0 (nunca) a 4 (sempre ou é impossível para mim). O escore total para cada indivíduo é calculado de acordo com a seguinte fórmula: $100 \times (\text{soma dos escores do paciente nas 39 questões} / 4 \times 39)$. A pontuação total no PDQ-39 varia de 0 (nenhum problema) a 100 (máximo nível de problema), ou seja, uma baixa pontuação indica melhor percepção da QV por parte do indivíduo. Sua adaptação para o português-Brasil foi realizada na *Health Services*

Research Unit (Department of Public Health and Primary Care – University of Oxford), em 2005, sendo essa a versão utilizada para este estudo (KUMMER et al., 2011).

5.7. DOSE DE EQUIVALÊNCIA DA LEVODOPA

(DEL)

A dose total diária de medicamentos antiparkinsonianos foi registrada pela seguinte fórmula: Dose de (Levodopa de liberação imediata x 1) + (Levodopa de liberação controlada x 0,75) + (Pramipexol x 100) + (Entacapona / LD = LD x 0,33) + (Selegilina oral x 10) + (Amantadina x 1) (TOMLINSON et al., 2010).

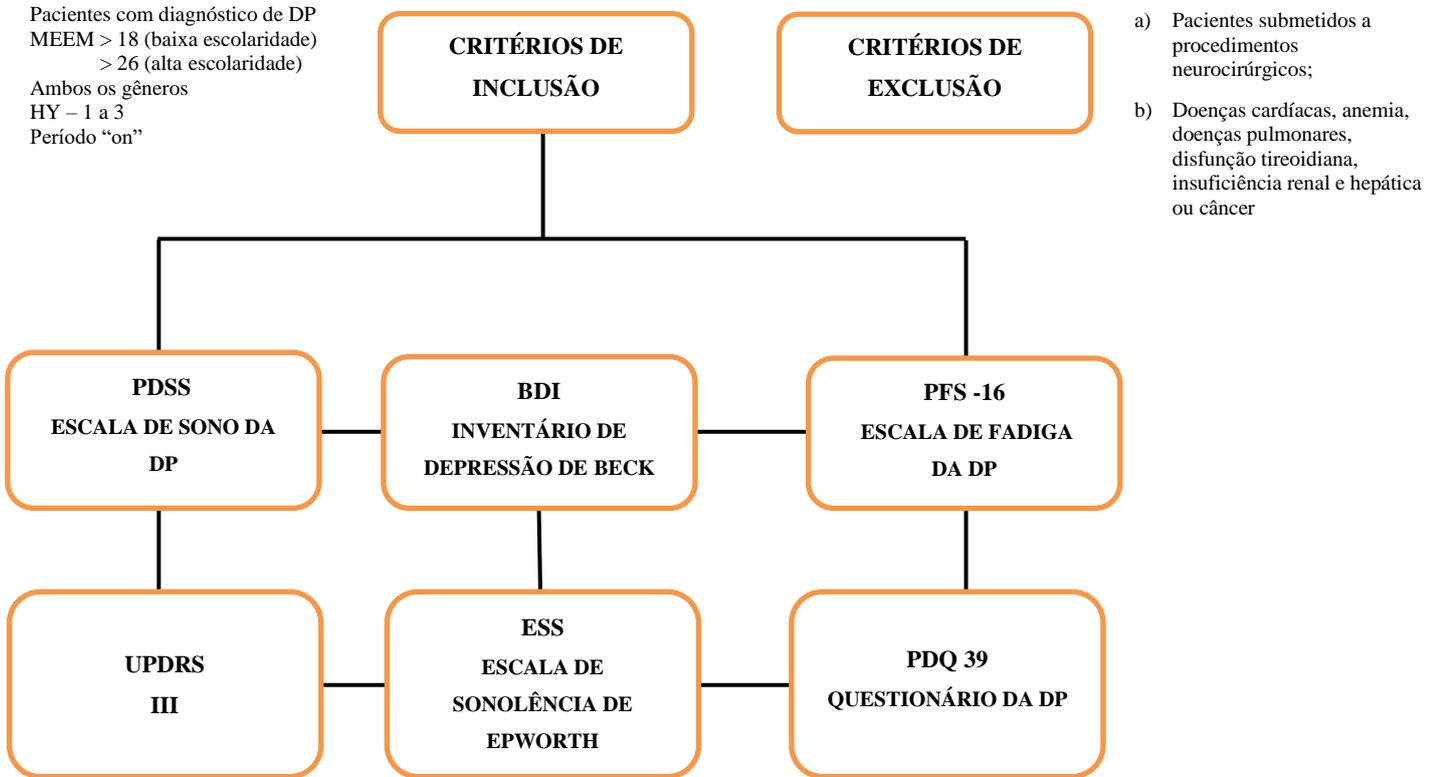
5.8. RECRUTAMENTO E PROCEDIMENTOS

1. O recrutamento dos pacientes com DP foi realizado pelo pesquisador durante a consulta de rotina no Programa Pró-Parkinson do HC-UFPE.

2. Os pacientes que preenchessem os critérios de inclusão do estudo foram convidados a participar da pesquisa e após aceitarem o convite assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**APÊNDICE A**) foram avaliados pelo pesquisador respondendo a Ficha de Avaliação Clínica (**APÊNDICE B**) para coleta dos dados como sexo, idade, tempo de doença, presença de comorbidades e medicações antiparkinsonianas em uso. Em seguida, foram aplicados os seguintes instrumentos: MEEM, BDI, UPDRS, HY, PFS-16, PDSS, ESS e PDQ-39.

3. Após a aplicação de todos os instrumentos, o pesquisador solicitou exames de sangue realizados no Laboratório do HC-UFPE: Hemograma completo, Glicose de jejum, Creatinina, Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT), Hormônio Estimulador da Tireóide (TSH), T4 livre, Creatinina quinase (CK), Desidrogenase láctica (DHL) e Antígeno Prostático Específico (PSA) em pacientes do gênero masculino.

FLUXOGRAMA



6. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram tabulados em planilhas Microsoft ExcelTM, resumidos em medidas de tendência central (média para variáveis contínuas e mediana para variáveis ordinais) e de dispersão (desvio padrão para variáveis contínuas e percentis, para variáveis ordinais). As variáveis categóricas foram resumidas em frequência e proporção. Estas foram expressas em tabelas e figuras para inspeção.

Para comparação entre os grupos foi utilizada ANOVA one way (*post hoc*, teste de Tukey) para variáveis contínuas ou Teste de Kruskal-Wallis para variáveis ordinais. Na comparação entre dois grupos foi utilizado teste T ou Mann-Whitney. A relação entre a fadiga e as variáveis clínicas foi analisada através de regressão logística. O nível de significância estatística foi estabelecido em $< 0,05$.

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DESCRITIVAS DA AMOSTRA

O serviço Pró-Parkinson (UFPE) consta com 250 pacientes cadastrados e uma amostra de conveniência foi recrutada desse contingente no período entre agosto de 2015 a maio de 2016.

Participaram do estudo 123 pacientes com DP, sendo 79 do gênero masculino, com média de idade de 62 anos e média do tempo de doença de 6 anos. A maioria dos 123 pacientes encontrava-se no estágio HY2 (72 pacientes). Os pacientes no estágio HY3 tiveram um aumento significativo da duração da doença, dose equivalente de Levodopa e dos escores do BDI (indicativo de depressão). Os escores do exame motor (escores da UPDRS-III) também aumentaram, principalmente entre os estágios iniciais (HY1 e HY2) comparados ao estágio HY3 (Tabela 1).

Tabela 1- Características descritivas gerais da amostra e em relação aos estágios da DP (dados expressos em média e desvio padrão).

	Total (n=123)	HY1 (n=22)	HY2 (n=72)	HY3 (n=29)
Idade	62 (10)	65 (10)	62 (10)	60 (11)
Duração da doença	6 (4)	4 (3)	5 (3)	8 (4)
DEL	618 (290)	484 (180)	606 (280)	748 (335)
BDI	12 (9)	9 (9)	11 (8)	19 (10)
MEEM	26 (3)	26 (3)	26 (3)	26 (3)
UPDRS-III	19 (10)	10 (6)	19 (8)	28 (12)

DEL: Dose Equivalente de Levodopa; HY: Escala de estagiamento de Hoehn and Yahr; UPDRS-III: Seção III (exame motor "on") da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; BDI: Inventário de Depressão de Beck.

Análise: Idade, Tempo de doença e DEL: ANOVA um critério, *post hoc* Teste de Tukey. BDI, MEEM e UPDRS-III: Kruskal-Wallis. *post hoc* Teste de Dunn. *P<0,05. Tempo e BDI: HY1 vs HY3 e HY2 vs HY3; DEL: HY1 vs HY3 e UPDRS: HY1 vs HY3, HY1 vs HY2 e HY2 vs HY3.

Dentre os 123 sujeitos da amostra, 79 eram homens e 44 mulheres. Os homens apresentaram dose equivalente de Levodopa significativamente maior. Enquanto as mulheres apresentaram mais sintomas depressivos e maior comprometimento da cognição, conforme a Tabela 2.

Tabela 2 - Características descritivas gerais da amostra, média (desvio padrão), em relação ao gênero

	Masculino (n=79)	Feminino (n=44)	P
Idade	62 (11)	63 (10)	0,764
Duração da doença	6 (4)	6 (4)	0,713
DEL	667 (302)	531 (248)	0,011*
BDI	11 (9)	15 (9)	0,029*
MEEM	27 (3)	25 (3)	0,001*
UPDRS-III	20 (10)	18 (11)	0,376

DEL: Dose Equivalente de Levodopa; HY: Escala de estagiamento de Hoehn and Yahr; UPDRS-III: Seção III (exame motor "on") da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; BDI: Inventário de Depressão de Beck.

Análise: Idade e Tempo de doença - Teste T; DEL, BDI, MEEM e UPDRS-III - Teste de Mann-Whitney.

Embora a DP atinja ambos os gêneros, parece ocorrer mais em homens do que em mulheres. Para investigar se há uma diferença na incidência entre homens e mulheres com DP, Wooten et al. (2004) realizaram uma meta-análise das diferenças de incidência desta doença entre homens e mulheres relatados em sete estudos que atendiam aos critérios de inclusão. De forma significativa houve maior taxa de incidência de DP entre os homens, com o risco relativo de ser 1,5 vezes maior em homens do que mulheres, atribuindo-se então como fatores prováveis, desde o estilo de vida, à exposição a fatores ambientais e até uma possível ação neuroprotetora dos estrogênios.

O Transtorno depressivo e outros distúrbios do humor são muito comuns em pacientes com DP, podendo estar presente em até 50% dos pacientes (FRIEDMAN et al., 2007) e tende a piorar com a progressão da doença (GÓMEZ-ESTEBAN et al. 2011), semelhante ao que se observa nos resultados apresentados na Tabela 1, onde pacientes apresentaram depressão mínima no HY1, leve no HY2 e moderada no HY3.

7.2. FADIGA E PARÂMETROS CLÍNICOS

Neste tópico abordaremos nossos resultados e discussão do tópico fadiga associada aos parâmetros clínicos da DP, subdivididos nos seguintes itens: considerações gerais da fadiga (ítem 2.1), sintomas motores, estágio da doença, duração da doença, uso de medicamentos (ítem 2.2), fadiga e depressão (ítem 2.3), fadiga e cognição (ítem 2.4).

7.2.1. Fadiga: considerações gerais

Consistentemente com os achados da literatura, nossos resultados também revelaram que dos 123 pacientes analisados, o sintoma fadiga esteve presente em 48% dos pacientes, conforme demonstrado na Figura 1.

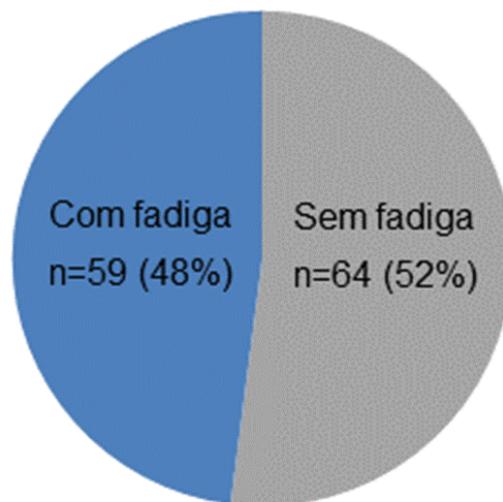


Figura 1 - Frequência da amostra nos grupos com e sem fadiga

Em um estudo realizado por Shulman et al. (2001) revelou que 88% dos pacientes tiveram pelo menos um sintoma não motor, 59% tiveram dois ou mais, 39% tiveram três ou mais, 23% quatro ou mais e 11% mais de cinco sintomas não motores.

Dentre os sintomas não-motores, a fadiga representa um dos sintomas mais frequentes na DP, com uma prevalência que varia entre 33% a 59,5% (FRIEDMAN et al., 2007; FRIEDMAN; ABRANTES; SWEET, 2011; FU et al., 2016). Esta ampla variação da prevalência provavelmente reflete diferentes populações de pacientes estudadas e diferentes

avaliações metodológicas. Os pacientes descrevem sua fadiga como diferente do que eles tinham experimentado anteriormente a DP (BROWN et al., 2005).

7.2.2. Sintomas motores, estágios da doença, duração da doença, uso de medicamentos

No presente estudo, a associação da fadiga e os diversos parâmetros clínicos encontrados em pacientes com DP foram analisados e estão sumarizados na Tabela 3.

Foram observadas diferenças significativas das variáveis clínicas da DP entre os pacientes com e sem fadiga, exceto para idade e dose equivalência de Levodopa

Tabela 3 - Média (desvio-padrão) das variáveis clínicas nos pacientes com e sem fadiga

Variáveis clínicas da doença de Parkinson	Com fadiga	Sem fadiga	P
Idade (anos)	63 (10)	62 (11)	0,73
Duração da doença	7 (4)	5 (3)	0,01*
DEL	667 (301)	573 (274)	0,07
BDI	17 (9)	9 (7)	<0,0001*
MEEM	25 (3)	27 (3)	0,0017*
UPDRS-III	22 (11)	16 (9)	0,0024*
SED	11 (6)	7 (5)	0,0005*
PDSS	100 (27)	116 (28)	<0,0001*

DEL: Dose Equivalente de Levodopa; HY: Escala de estagiamento de Hoehn and Yahr; UPDRS-III: Seção III (exame motor "on") da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; BDI: Inventário de Depressão de Beck; PDSS: Escala de sono da Doença de Parkinson; SED: Sonolência excessiva diurna.

Análise: Idade, Tempo de doença e DEL - Teste T independente; BDI, MEEM, UPDRS-III, SED e PDSS – Teste de Mann-Whitney.

*P<0,05

Os pacientes com fadiga apresentaram maior duração da doença, sintomas depressivos, comprometimento da cognição, severidade dos sintomas motores, sonolência excessiva diurna e transtorno do sono noturno, em concordância com outros estudos. (ALVES; WENTZEL-LARSEN; LARSEN, 2004; FU et al., 2016; HERLOFSON et al., 2012; KARLSEN et al., 1999; OKUMA et al., 2009; STOCCHI et al., 2014). Os autores Valko et al. (2010) e Kummer A et al. (2011) não encontraram em seus estudos diferenças em relação a duração e estágio da doença entre os pacientes com e sem fadiga.

Como poderíamos justificar as discordâncias dos estudos da fadiga relacionados à severidade dos sintomas motores, estágio da doença e duração da doença? Mais uma vez estes resultados conflitantes podem ser explicados pelo estudo em diferentes populações e uso de diferentes ferramentas de avaliação (FRIEDMAN et al., 2007; SCHIFITTO et al., 2008).

Importante ressaltarmos no presente estudo, a presença da fadiga nos diferentes estágios da DP, pela escala de HY e o seu aumento com a progressão da doença, concordando com

estudos prévios (ANTONINI et al., 2012; BEISKE et al., 2010; SHULMAN et al., 2001; STOCCHI et al., 2014).

É interessante salientarmos que a escala de HY enfatiza as alterações posturais como marcadores de estágios avançados e associa a severidade da fadiga com a presença de quedas (KUMMER et al., 2011). Diversos autores observaram a associação da instabilidade postural e dificuldades da marcha com o aumento dos níveis de fadiga (ALVES; WENTZEL-LARSEN; LARSEN, 2004; HAGELL; BRUNDIN, 2009; HERLOFSON; LARSEN, 2002), sugerindo o envolvimento de patologia extra-estriatal no desenvolvimento da fadiga (HAGELL; BRUNDIN, 2009).

Em relação ao uso de medicamentos anti-parkinsonianos, a maioria dos estudos demonstraram que os pacientes com fadiga tenderam a utilizar doses maiores do que aqueles sem fadiga, porém os resultados revelaram que não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos (ALVES; WENTZEL-LARSEN; LARSEN, 2004; FU et al., 2016; KARLSEN et al., 1999; OKUMA et al., 2009; SOLLA et al., 2014; VALKO et al., 2010). Neste mesmo cenário nosso estudo mostrou resultados semelhantes demonstrados na Tabela 3.

Ainda em relação ao uso de medicações anti-parkinsonianas, o estudo de Fu et al. (2016) observou de forma interessante que numa amostra de 222 pacientes com DP houve melhora da fadiga com medicação dopaminérgica em 43% dos pacientes, enquanto que mais da metade dos pacientes com fadiga não foram responsivos a medicação dopaminérgica. Este estudo concluiu que na amostra estudada, a levodopa melhorou a fadiga apenas em pacientes com DP na presença de depressão leve ou sem depressão.

Em nosso estudo observamos que o escore total da UPDRS III (sintomas motores) foi maior em pacientes com fadiga, conforme demonstrado na Tabela 3. Através da análise de regressão logística (Tabela 4) não houve associação entre estes dois parâmetros clínicos em concordância com a maioria dos estudos (ALVES; WENTZEL-LARSEN; LARSEN, 2004; FU et al., 2016; HERLOFSON; LARSEN, 2003; KARLSEN et al. 1999; OKUMA et al, 2009). Embora estes estudos descrevam que a fadiga, em muitos pacientes com DP, não esteja correlacionada com duração ou incapacidade motora, os estudos de alguns autores como Antonini et al. (2012), Beiske et al. (2010), Stocchi et al. (2014) e Valko et al. (2010) observaram que pacientes com fadiga tinham mais sintomas motores severos comparados aqueles sem fadiga.

Tabela 4 - Modelo Inicial de Regressão Logística das variáveis clínicas da Doença de Parkinson em relação à fadiga

Fadiga	Odds ratio (LC95%)	Wald	P
Idade	0,99 (0,95-1,04)	0,00	0,95
Duração da doença	0,98 (0,85-1,14)	0,05	0,82
DEL	0,99 (0,99-1,00)	1,07	0,30
BDI	0,97 (0,94-1,01)	1,63	0,20
MEEM	1,19 (1,02-1,38)	5,11	0,02*
UPDRS-III	0,98 (0,93-1,03)	0,64	0,43
SED	0,95 (0,25-1,41)	1,27	0,26
PDSS	1,02 (0,87-1,04)	4,50	0,03*

LC: Limite de Confiança

7.2.3. Fadiga e depressão

Embora pacientes com DP sem depressão possam apresentar fadiga (ALVES; WENTZEL-LARSEN; LARSEN, 2004; KARLSEN et al., 1999; SCHIFITTO et al., 2008; van HILTEN et al., 1993 b), diferentes resultados em relação a associação entre fadiga e depressão são descritos na literatura. Alguns estudos revelam que a depressão é um importante fator preditivo para a fadiga, apresentando então maiores escores dos sintomas depressivos nesses pacientes (CHUNG et al., 2013; FRIEDMAN; FRIEDMAN, 1993; GOULART et al., 2009; HAVLIKOVA et al., 2008 a; KUMMER et al., 2011; NEIKRUG et al., 2013; SHULMAN et al., 2001; SOLLA et al., 2014; STOCCHI et al., 2014; VALKO et al., 2010).

Curiosamente, outros estudos na literatura analisando o sintoma depressão em pacientes com DP na presença ou ausência de fadiga, através da regressão logística, não encontraram associação significativa entre os dois grupos (FU et al., 2016; OKUMA et al., 2009). Quando Fu et al. (2016) analisaram o sintoma depressão em pacientes com DP na presença ou ausência de fadiga encontraram significativamente piores escores de sintomas depressivos no grupo com fadiga. Numa primeira etapa a análise da variável depressão, através de uma regressão logística univariada, revelou uma associação significativa do sintoma depressão com a presença de fadiga. Porém usando a regressão logística multivariada, os autores observaram que depressão não foi associada de forma significativa com fadiga. Vale a pena salientar que tanto Okuma et al. (2009) como Fu et al. (2016) utilizaram escalas diferentes do nosso estudo para avaliação da depressão (Zung's Self-Rating Depression Scale [SDS] e Hamilton Depression Scale [HAMD], respectivamente).

Conforme demonstramos na Tabela 3, a análise do sintoma depressão revelou aspectos interessantes. Utilizando BDI como instrumento para avaliação da depressão observamos que este sintoma significativamente esteve presente nos pacientes com fadiga, embora pela análise de regressão logística múltipla esta diferença não foi significativa.

Portanto, torna-se difícil discutir e interpretar esta variável como fator de contribuição ou não para a presença de fadiga, provavelmente pela variabilidade de metodologia dos diversos estudos.

Muitos estudos acreditam que os sintomas: fadiga e depressão são considerados sintomas independentes e há um interesse em pesquisar se eles compartilham mecanismos fisiopatológicos em comum (BEISKE et al., 2010).

Diante do exposto vale a pena ressaltar importante observação do estudo de Alves; Wentzel-Larsen; Larsen (2004), onde afirmam ser a fadiga ainda considerada como um sintoma bastante independente, mas que pode se sobrepor aos sintomas depressivos.

Portanto, é importante considerarmos o manuseio do sintoma depressão com o propósito de melhorar a fadiga em pacientes com DP. O tratamento da depressão pode melhorar ambas as dimensões físicas e mentais da fadiga (HAVLIKOVA et al., 2008 a).

7.2.4. Fadiga e Cognição

As alterações cognitivas são comuns na DP, sobretudo nos estágios finais da doença. A literatura reforça um papel importante de déficits cognitivos em pacientes com fadiga, todavia poucos estudos têm investigado a relação entre fadiga e déficit cognitivo nestes pacientes (FRIEDMAN et al., 2007).

Segundo o estudo de Dubois et al. (1997) alterações cognitivas em DP são evidentes na maioria dos pacientes e podem estar presentes desde o início da doença.

Os resultados apresentados na Tabela 3 e que foram discutidos no item 2.2 mostraram diversas variáveis clínicas significativas em pacientes com fadiga, entre elas o MEEM, instrumento de triagem cognitiva para determinar a inclusão de pacientes com DP neste estudo. Curiosamente, podemos observar na Tabela 4 após o modelo inicial de regressão logística que as variáveis MEEM e PDSS foram significativamente associadas com fadiga.

Durante o processo de modelagem foram retiradas as seguintes variáveis pela ordem: idade, duração de doença, UPDRS-III e BDI destacando-se no modelo final: o MEEM e a PDSS, demonstrados na Tabela 5.

A análise final do modelo de regressão logística vem reforçar a importante associação entre alterações cognitivas e fadiga encontradas no presente estudo.

Estes resultados corroboram com diversos autores que também observaram uma relação entre a redução no escore do MEEM e o aumento das queixas de fadiga. Entre eles citamos: Alves; Wentzel-Larsen; Larsen (2004), Barone et al. (2009), Goldman et al. (2014), Karlsen et al. (1999), Kluger et al. (2017).

Tabela 5 - Modelo Final de Regressão Logística das variáveis clínicas da Doença de Parkinson em relação à fadiga.

Fadiga	Odds ratio (LC95%)	Wald	P
MEEM	1,19 (1,03-1,34)	5,90	0,02*
PDSS	1,03 (1,02-1,05)	10,03	0,0001*

MEEM: Mini-Exame do Estado Mental; PDSS: Escala de Sono da Doença de Parkinson; LC: Limite de Confiança

Importante salientarmos o estudo italiano PRIAMO que embora não tivesse como objetivo específico analisar a relação entre fadiga e comprometimento cognitivo, encontrou uma frequência significativamente maior de fadiga em pacientes com DP apresentando escore $\leq 23,8$ no MEEM (BARONE et al., 2009). Por sua vez, Goldman et al. (2014), utilizando uma única escala (MDS-UPDRS), mostraram também que houve uma associação entre fadiga e declínio cognitivo em pacientes com DP.

Recentemente Kluger et al. (2017) avaliaram a cognição em pacientes com DP através de uma bateria de exames, incluindo MEEM para avaliação da memória verbal, função executiva, habilidade visoespacial e velocidade de processamento, concluindo que a fadiga esteve associada com disfunção visoespacial na fase inicial da DP.

Para Abe; Takahashi; Yanagihara (2000) e Pavese et al. (2010) a disfunção na gânglia basal e no lobo frontal poderiam estar envolvidos na conexão entre fadiga e comprometimento cognitivo em pacientes com DP e através dos achados de neuroimagem estes autores descreveram uma associação significativa entre fadiga e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral no lobo frontal em pacientes com DP, redução no transporte de serotonina no estriado, giro cíngulo e amígdala, redução da captação de dopamina no caudado e na ínsula.

7.3. FADIGA E ESCALA PDSS (ESCORE TOTAL E DOMÍNIOS)

Os pacientes com fadiga apresentaram escores significativamente menores tanto no escore total da escala PDSS quanto em relação aos domínios: início e manutenção do sono, noctúria, sintomas motores noturnos e sono reparador, como sumarizados na Tabela 6.

Tabela 6 - Escores dos domínios do PDSS nos pacientes com e sem fadiga

Domínios do PDSS	Com fadiga	Sem fadiga	P
Qualidade total do sono	05 (05)	07 (4)	0,08
Início e manutenção do sono	12 (08)	15 (7)	0,006*
Inquietação noturna	11 (07)	13 (6)	0,05
Psicose noturna	17 (05)	18 (4)	0,44
Noctúria	10 (06)	13 (5)	0,008*
Sintomas motores noturnos	24 (10)	33 (9)	<0,0001*
Sono reparador	04 (05)	08 (4)	<0,0001*
Sonolência diurna	08 (04)	08 (4)	0,51
Total	91 (27)	116 (28)	<0,0001*

Teste de Mann-Whitney. *P<0,05
PDSS: Escala de sono da Doença de Parkinson

O modelo inicial de regressão logística realizada entre os domínios da escala PDSS em relação à fadiga apresentou como variáveis significativas, sintomas motores noturnos e sono reparador (Tabela 7).

Tabela 7 - Modelo Inicial de Regressão Logística dos domínios da Escala de Sono da Doença de Parkinson em relação à fadiga.

Fadiga	Odds ratio (LC95%)	Wald	P
Qualidade total do sono	1,05 (-0,08-0,17)	0,46	0,49
Início e manutenção do sono	1,02 (-0,06-0,09)	0,25	0,62
Inquietação noturna	0,95 (-0,13-0,04)	1,17	0,28
Psicose noturna	0,96 (-0,14-0,06)	0,66	0,42
Noctúria	1,06 (-0,02-0,13)	2,01	0,16
Sintomas motores noturnos	1,09 (0,04-0,14)	10,56	0,001*
Sono reparador	1,13 (0,02-0,22)	5,36	0,02*
Sonolência diurna	0,94 (-0,17-0,05)	1,20	0,27

LC: Limite de Confiança

Durante o processo de modelagem qualquer variável, mesmo de forma isolada não apresentou significância, permanecendo no modelo final, os domínios: sintomas motores noturnos e sono reparador. (Tabela 8).

Tabela 8 - Modelo Final de Regressão Logística dos domínios da Escala de Sono da Doença de Parkinson em relação à fadiga.

Fadiga	Odds ratio (LC95%)	Wald	P
Sintomas motores noturnos	1,09 (1,04-1,14)	12,0	0,0005*
Sono reparador	1,11 (1,02-1,21)	5,4	0,02*

LC: Limite de Confiança

Estas duas últimas tabelas demonstraram a importância não apenas da influência dos problemas do sono noturno (escala PDSS) em relação a fadiga, como também de domínios mais específicos desta escala, contribuindo para a presença da fadiga.

Transtornos do sono são problemas frequentes associados com DP (SUZUKI et al., 2007; SUZUKI et al., 2008). Nosso estudo mostrou uma correlação significativa de fadiga com transtorno do sono, utilizando como instrumento específico, a escala PDSS. O primeiro estudo nesta mesma linha foi descrito por Okuma et al. (2009), com o objetivo de determinar a prevalência de fadiga e fatores associados em pacientes japoneses com DP, utilizando os instrumentos, PFS-16, PDSS e PDQ-39, para avaliar fadiga, sono e qualidade vida, respectivamente. Através da análise de regressão logística, as variáveis significativamente independentes relacionadas a presença de fadiga foram os escores do PDSS e PDQ-39.

Estudos analisando o sono noturno, através da escala PDSS, em pacientes com DP em comparação com grupo controle revelaram diferentes resultados. No estudo de Chaudhuri et al. (2002) a psicose noturna, noctúria, sintoma motor noturno e sonolência diurna foram os domínios com escores significativamente menores em relação ao grupo controle. Para Busková et al. (2011), os domínios qualidade total do sono, início do sono e noctúria destacaram-se com menores escores comparados ao grupo controle.

Analisando os escores dos domínios da escala PDSS em pacientes com DP em relação à presença ou não de fadiga, Okuma et al. (2009) observaram que o sintoma fadiga foi estatisticamente significativo para os domínios, sono reparador e noctúria. Em nosso estudo, conforme demonstrado na Tabela 8 também podemos observar que a análise de regressão logística múltipla reforça a influência dos domínios, sono reparador e sintomas motores noturnos em relação à fadiga. O domínio “sintomas motores noturnos” analisado na escala PDSS compreendem quatro itens da escala: “Você sente dormência ou formigamento nos braços ou pernas que lhe acordam à noite?” (item 10), “Você tem câibras musculares dolorosas

em seus braços ou pernas que lhe acordam à noite?” (item 11), “Você acorda cedo pela manhã numa posição dolorida de pernas e braços?” (item12) e “Você tem tremor quando acorda?” (item 13)

A importância desta discussão, no que diz respeito aos problemas do sono noturno e a correlação com a presença de fadiga é de grande relevância. E por que não afirmar ser também de grande preocupação no acompanhamento médico do paciente com DP, justificada pela frequente associação, não somente nos achados da literatura, já comentados anteriormente, como nos resultados apresentados em nosso estudo. Esta reflexão vem reforçar a importância na aplicação de ferramentas específicas para a DP, tais como PDSS e PFS-16, fazendo parte da rotina do atendimento médico destes pacientes, individualizando problemas específicos (domínios) do sono noturno objetivando estratégias específicas de tratamento.

Embora sintomas motores noturnos estejam fortemente associados à fadiga como demonstrados no nosso estudo, ainda é difícil discutirmos a direção da causalidade entre estes sintomas e a presença de fadiga, a extensão destas associações e como estes estão relacionados a heterogeneidade clínica da DP, necessitando, portanto, de estudos longitudinais para melhor compreendermos e conduzirmos estes pacientes.

7.4. FADIGA ASSOCIADA AO TRANSTORNO DO SONO NOTURNO

Para melhor analisarmos a associação da fadiga e transtorno do sono, subdividimos os pacientes com DP em quatro grupos: sem fadiga ou transtorno do sono (sem sintomas), com fadiga (sem transtorno do sono), com transtorno do sono (sem fadiga) e com fadiga e transtorno do sono, conforme representados na Figura 2. A maioria dos pacientes do total da amostra apresentou fadiga e transtorno do sono noturno de maneira isolada ou combinada. A presença da fadiga combinada ao transtorno do sono foi de 21% do total da amostra.

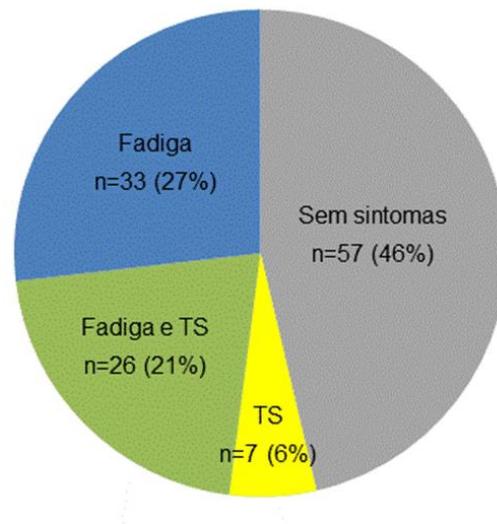


Figura 2 - Frequência dos sujeitos da amostra nos grupos: fadiga, fadiga e transtorno do sono (TS), transtorno do sono (TS) e sem sintomas

Estudos têm observado que na população em geral, as pessoas com uma alta qualidade de sono apresentam menos fadiga (FERENTINOS et al., 2009). A coexistência de fadiga e transtorno do sono tem sido relatada em várias doenças, incluindo câncer (OLSON, 2014), esclerose múltipla (VEAUTHIER et al. 2011) e traumatismo crânio-encefálico (GARDANI et al., 2015).

Tanto a fadiga quanto o transtorno do sono noturno são considerados SNM independentes (ALVES; WENTZEL-LARSEN; LARSEN, 2004; KARLSEN et al., 1999). O estudo de Karlsen et al. (1999), considerado o primeiro estudo de fadiga entre pacientes com DP em população baseada na comunidade, relataram uma prevalência de fadiga em 43,5% dos pacientes com DP, de um total de 233 pacientes previamente selecionados, sem depressão, demência ou problemas de sono noturno.

Como podemos observar na Figura 2, fadiga e transtorno do sono estiveram presentes no mesmo paciente (21%), enquanto 27% pacientes do total da amostra apresentaram fadiga de forma isolada.

Nossos resultados revelaram uma associação significativa da fadiga com transtorno do sono noturno, concordando com outros estudos (CHUNG et al., 2013; FU et al., 2016; NEIKRUG et al., 2013; OKUMA et al., 2009; STOCCHI et al., 2014; SVENSSON et al., 2012). De um total de 176 pacientes com DP, Svensson et al. (2012) observaram que 17% dos pacientes apresentaram problemas do sono noturno, utilizando como instrumento a escala PDSS. Problemas do sono foram significativamente associados com fadiga. Um estudo multicêntrico para avaliação da fadiga realizado em 361 pacientes japoneses afetados por DP,

Okuma et al. (2009) encontraram a presença de fadiga em 41,8% utilizando a escala específica para DP (PFS-16) e a análise da regressão logística múltipla identificou uma associação significativa com transtornos do sono.

Vale a pena salientar que Fu et al. (2016) de um total de 222 pacientes, utilizando escalas específicas para DP, encontraram presença de fadiga em 132 (59,46%) pacientes e que o transtorno do sono noturno foi o único fator de risco independente para fadiga.

Apesar de diversos autores relatarem a importância da associação entre fadiga e transtorno do sono noturno na DP, utilizando escalas específicas, conforme já discutido, Havlikova et al. (2008a) analisando 78 pacientes com DP, através de escalas não específicas para DP, como Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, Inventário Multidimensional de Fadiga, Escala de Sonolência de Epworth e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão e como instrumentos específicos para DP, o UPDRS (I-II-III-IV) e HY não encontraram nenhuma associação significativa do transtorno do sono noturno e da sonolência diurna com a fadiga, provavelmente por terem utilizado um instrumento inespecífico para analisar a fadiga em pacientes com DP, contemplando componentes físicos e mentais comuns a outras doenças.

Curiosamente na Tabela 6, a análise dos escores dos domínios do PDDS em pacientes com fadiga apresentaram escores significativos no domínio início e manutenção do sono. O estudo realizado por Chung et al. (2013) para avaliar o grau de insônia, utilizando o índice de severidade da insônia e a escala de severidade da fadiga em pacientes com DP, observou, através da análise de regressão logística múltipla, que a insônia foi o único fator de risco independente para fadiga.

7.4.1. Gênero

Com relação ao gênero, a coexistência da fadiga ao transtorno do sono foi mais frequente no gênero feminino (32%), conforme demonstrado na Figura 3. A fadiga associada ao transtorno do sono apresenta associação significativa com o sexo.

Através da análise de regressão logística houve cerca de três vezes mais chances de pacientes do gênero feminino apresentarem fadiga combinada ao transtorno do sono. ($X^2=5,95$ $P=0,015$ * $OR=3,26$ $LC=1,115-9,708$).

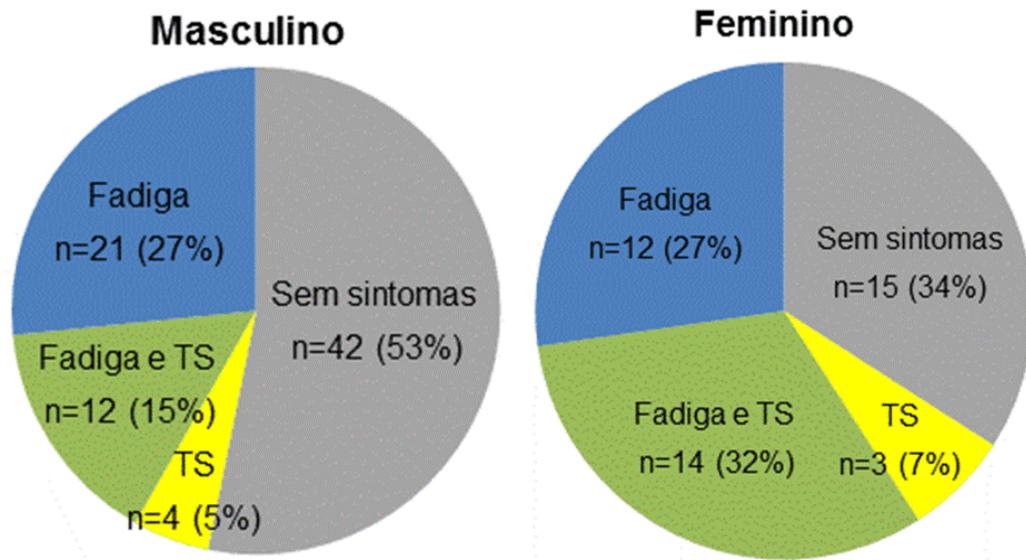


Figura 3 - Número de pacientes e percentual de pacientes com fadiga ou transtorno do sono de forma isolada ou combinada em relação ao gênero.
TS: Transtorno do sono.

Muitos estudos não têm descrito qualquer associação entre gênero e fadiga em pacientes DP (BROWN et al., 2005; HAGELL; BRUNDIN, 2009; HERLOFSON; LARSEN, 2002; SCHIFITTO et al., 2008; SHULMAN et al., 2001). Em contrapartida, Solla et al. (2014) observaram uma maior severidade da fadiga em mulheres com DP. Estes resultados poderiam em parte ser justificados pelo fato das mulheres relatarem maior nível de fadiga em relação aos homens na população em geral (LOGE; EKEBERG; KAASA, 1998). Ademais, o estudo de Tolson; Fleming; Schartau (2002) demonstrou que a presença da menstruação aumenta a queixa de fadiga, tanto em mulheres com e sem DP. Portanto, estes achados sugerem que alterações dos hormônios femininos teriam então uma influência no aparecimento deste SNM.

7.4.2. Progressão e duração da doença e exame motor

A progressão e a duração da doença, o exame motor e a depressão apresentaram escores significativamente maiores no grupo fadiga associada ao transtorno do sono, sumarizados na Tabela 9.

Tabela 9 - Média (desvio padrão) das variáveis clínicas da doença de Parkinson em relação com a fadiga ou transtorno do sono noturno.

Variáveis clínicas da doença de Parkinson	Sem sintomas	TS	Fadiga	Fadiga e TS
HY	2 (0,6)	2 (0,4)	2 (0,6)	2,5 (0,6)*
Duração da doença (anos)	5 (3)	5 (5)	6 (4)	7 (4)*
DEL	578 (282)	523 (194)	648 (270)	690 (340)
BDI	8 (6)	16 (11)	14 (9)*	21 (9)*
MEEM	27 (3)	26 (4)	25 (3)*	25 (3)
UPDRS-III	16 (10)	19 (7)	20 (8)	25 (13)*

DEL: Dose Equivalente de Levodopa; HY: Escala de estagiamento de Hoehn and Yahr; UPDRS-III: Seção III (exame motor "on") da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; BDI: Inventário de Depressão de Beck. TS: Transtorno do sono.

Análise: Idade, Tempo de doença e DEL: ANOVA um critério, *post hoc* Teste de Tukey. HY, BDI, MEEM e UPDRS-III: Kruskal-Wallis. *post hoc* Teste de Dunn. *P<0,05 (Diferenças significativas em relação ao grupo sem sintomas).

HY. P=0,0003. Sem sintomas vs Fadiga e TS; Tempo de doença. P=0,04. Sem sintomas vs Fadiga e TS; BDI. P<0,0001. Sem sintomas vs Fadiga e TS e sem sintomas vs Fadiga; MEEM. P<0,01. Sem sintomas vs Fadiga; UPDRS. P=0,004. Sem sintomas vs Fadiga e TS.

A prevalência da fadiga combinada ao transtorno do sono tende a aumentar com a progressão da doença (Figura 4).

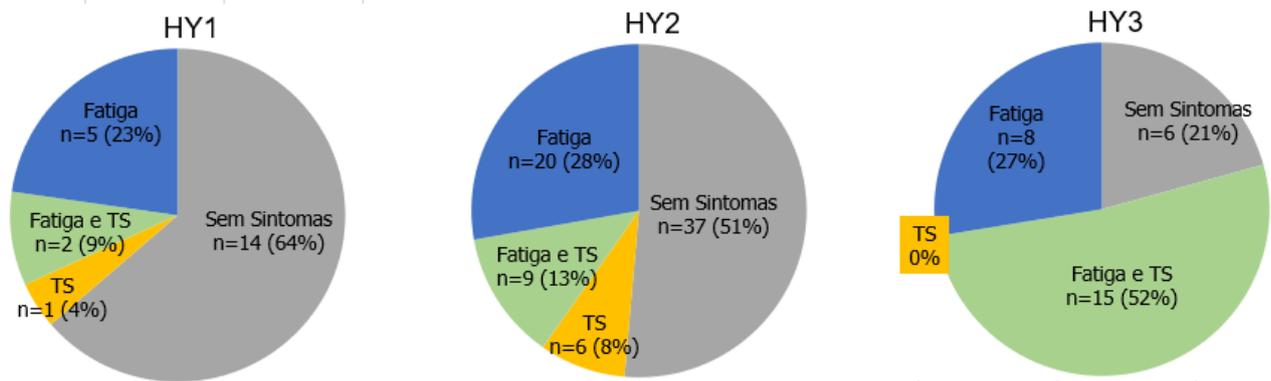


Figura 4 - Frequência dos sujeitos da amostra com fadiga ou transtorno do sono de forma isolada ou combinada em relação ao estágio da doença.

HY: Escala de estagiamento de Hoehn and Yahr; TS: Transtorno do sono

No nosso estudo observamos que a fadiga esteve presente em todos os estágios da doença, tanto isoladamente quanto combinada ao transtorno do sono, aumentando com a progressão da doença, sobretudo no grupo fadiga combinada ao transtorno do sono noturno, alcançando 52% dos pacientes no estágio HY 3. Fadiga é um sintoma frequente no início da doença, mesmo em pacientes sem a utilização de medicamentos anti-parkinsonianos, considerada independente e que se desenvolve em paralelo com a progressão da DP (ALVES; WENTZEL-LARSEN; LARSEN, 2004; HERLOFSON et al., 2012; KARLSEN et al., 1999; SCHIFITTO, et al., 2008).

Analisando a escala UPDRS-III verificamos que os itens: fala, disdiadococinesia, levantar da cadeira, estabilidade postural e bradicinesia apresentaram escores significativamente maiores nos pacientes com fadiga combinada ao transtorno do sono (Tabela 10).

Tabela 10 - Média (desvio padrão) do exame motor (escores da UPDRS III) em relação com a fadiga e transtorno do sono noturno de forma isolada ou combinada

	Sem sintomas	Fadiga	TS	Fadiga e TS
Fala	0,6 (0,6)	1,0 (0,5)	1,1 (0,7)	1,2 (0,6) *
Expressão facial	0,9 (0,6)	1,1 (0,7)	1,1 (0,7)	1,3 (0,7)
Tremor	0,5 (0,5)	0,5 (0,5)	0,6 (0,6)	0,7 (0,9)
Rigidez	1,1 (0,7)	1,2 (0,6)	1,4 (0,6)	1,4 (0,8)
Disdiadococinesia	0,8 (0,6)	1,1 (0,6)	0,9 (0,4)	1,3 (0,8) *
Levantar da cadeira	0,5 (0,6)	0,7 (0,6)	0,6 (0,5)	1,1 (1,0) *
Postura	0,6 (0,6)	0,8 (0,5)	1,1 (0,7)	1,0 (0,8)
Marcha	0,9 (0,7)	1,1 (0,5)	1,1 (0,7)	1,3 (0,9)
Estabilidade postural	0,2 (0,6)	0,5 (0,7)	0,3 (0,8)	1,1 (1,0) *
Bradicinesia	1,3 (0,7)	1,5 (0,6)	1,3 (0,5)	1,9 (0,9) *
Total	16 (10)	20 (08)	19 (07)	25 (13) *

UPDRS-III: Seção III (exame motor "on") da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; TS: Transtorno do sono.
Análise: Teste de Kruskal-Wallis. *post hoc* Teste de Dunn. *P<0,05 (Diferenças significativas em relação ao grupo sem sintomas)

Para Stocchi et al. (2014), os pacientes com DP que apresentaram fadiga tiveram escores mais elevados em todos os itens dos sintomas motores da escala UPDRS, com exceção dos itens tremor de repouso e rigidez dos membros inferiores. Isto nos sugere que fisiopatologicamente a sensação de fadiga pode ter uma base em comum com a deterioração da condição física (SOLLA et al., 2014). Ademais, corroborando com esta linha de pensamento, a fadiga também foi previamente relatada com níveis de maior gravidade em pacientes com instabilidade postural e transtornos da marcha (SHULMAN et al., 2001). Estes achados

sugerem a possibilidade da inclusão deste sintoma no espectro do sintoma motor (FABBRINI et al., 2013).

7.5. FADIGA E SONOLÊNCIA EXCESSIVA DIURNA

A maioria dos pacientes do total da amostra apresentou fadiga e sonolência excessiva diurna (SED), de maneira isolada ou combinada. Dentre esses, a presença da fadiga combinada à sonolência excessiva diurna ocorreu em 28% dos pacientes, conforme demonstrado na Figura 5.

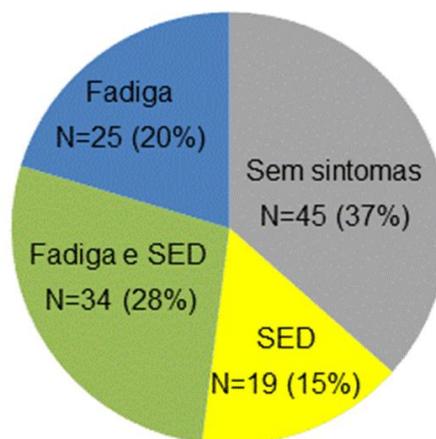


Figura 5 - Frequência dos pacientes da amostra com fadiga ou sonolência excessiva diurna de forma isolada ou combinada.

SED: sonolência excessiva diurna

Na literatura, a SED foi encontrada em 33,5% a 54% dos pacientes com DP comparados com 16% a 19% no grupo- controle. Múltiplos fatores podem influenciar a prevalência da SED na DP, incluindo duração e severidade da doença, idade, gênero, cognição, transtorno do sono noturno e humor (CHAHINE; AMARA; VIDENOVIC, 2017).

Os resultados na literatura entre a associação da fadiga e a SED são divergentes. No estudo realizado por Havlikova et al. (2008 a) em 78 pacientes com DP, foi encontrada uma prevalência de SED em 25,6% dos pacientes, porém não houve relação significativa entre sonolência diurna e fadiga. Em concordância com estes resultados, de um total de 50 pacientes com DP, o estudo brasileiro de Goulart et al. (2009) encontraram presença de SED em 44% dos pacientes com DP em comparação a 16% do grupo controle e observaram também que não houve nenhuma diferença dos escores da escala de Epworth entre os pacientes com e sem fadiga. Resultados semelhantes foram encontrados por Herlofson et al. (2012) analisando 199

pacientes com DP sem uso de medicação antiparkinsoniana, em comparação com 172 pessoas do grupo controle e nenhuma correlação foi observada também entre fadiga e SED.

Curiosamente, outros autores encontraram resultados diferentes. De um total de 88 pacientes com DP, Valko et al. (2010) observaram a presença de SED em 48%, onde 31 pacientes (35%) apresentaram ambos os sintomas, fadiga e SED, enquanto 11 (13%) tiveram somente SED e 21 (24%), somente fadiga. Trinta e cinco (28%) dos pacientes não tiveram fadiga ou SED. Houve uma significativa correlação entre os escores da fadiga e SED. Para estes autores existe uma significativa sobreposição de fadiga e SED e estes dois sintomas parecem ter associações diferentes com outros achados clínicos (severidade de sintomas motores, duração da doença, depressão e a medicação dopaminérgica). Os resultados observados por Kummer et al. (2011) e Chung et al. (2013) ao analisar 87 pacientes e 128 pacientes, respectivamente, também demonstraram uma associação entre fadiga e SED em pacientes com DP.

Em nosso estudo, detectamos SED em 53 (43%) pacientes do total da amostra e em 34 (28%) pacientes SED esteve combinada com fadiga, semelhante aos resultados dos estudos anteriores. Apesar dos pacientes com fadiga apresentarem um maior escore na escala de Epworth, comparando com pacientes sem fadiga, a análise de regressão logística múltipla não indicou associação entre os dois sintomas.

Diversos autores correlacionaram SED com uma maior duração e estágios mais avançados da doença e frequência maior de disfunção cognitiva (ONDO et al., 2001; TANDBERG; LARSEN; KARLSEN, 1999). Nosso estudo não analisou estes dados, por não ser uma prioridade desta tese, porém em estudos futuros possivelmente serão analisados.

Portanto, SED é comum, porém ainda subestimada em pacientes com DP. (PORYAZOVA et al., 2010) Sua etiologia ainda é considerada desconhecida. Para alguns autores há uma relação com problemas no sono noturno (CLARENBACH, 2000; KARLSEN et al., 1999) e para outros SED parece estar relacionada a imobilidade diurna e uso da medicação dopaminérgica (HAPPE et al., 2001; FABBRINI et al., 2002). Outros sugerem não ser consequência de um pior sono noturno, mas de alterações intrínsecas a perda neuronal e acúmulo de corpos de Lewy nestes pacientes (ARNULF et al., 2002; BRAAK et al., 2004).

7.6. QUALIDADE DE VIDA E FADIGA ASSOCIADA COM TRANSTORNO DO SONO NOTURNO

Os escores do PDQ-39 (escore total e dos domínios) foram significativamente maiores nos pacientes com fadiga, indicando uma pior percepção da qualidade de vida (QV) sumarizados na Tabela 11.

Tabela 11 - Escores dos domínios do PDQ-39 nos sujeitos com e sem fadiga.

Domínios do PDQ-39	Com fadiga	Sem fadiga	P
Mobilidade	56 (20)	22 (22)	<0,0001*
Atividade de Vida Diária	45 (26)	26 (26)	<0,0001*
Bem-Estar Emocional	40 (20)	23 (21)	<0,0001*
Estigma	29 (29)	16 (23)	0,0034*
Suporte Social	16 (22)	6 (12)	0,0101*
Cognição	28 (20)	15 (17)	0,0002*
Comunicação	29 (25)	14 (18)	0,0006*
Desconforto Corporal	46 (24)	29 (21)	<0,0001*
Total	40 (14)	21 (15)	<0,0001*

Teste de Mann-Whitney. *P<0,05

PDSS: Escala de sono da Doença de Parkinson; PDQ-39: Questionário da Doença de Parkinson 39.

O modelo de regressão logística realizado entre os domínios do PDQ-39 (escore total e dos domínios) em relação à fadiga mostrou que o domínio mobilidade foi a única variável significativa, conforme Tabela 12.

Tabela 12 - Modelo Geral de Regressão Logística dos domínios da PDQ-39 em relação à fadiga.

Fadiga	Odds ratio	LC inferior 95%	LC superior 95%	Wald	P
Mobilidade	0,94	0,89	0,99	4,97	0,03*
Atividade de Vida Diária	1,03	0,98	1,08	2,24	0,13
Bem-Estar Emocional	0,98	0,95	1,03	0,24	0,63
Estigma	1,02	0,98	1,05	1,10	0,29
Suporte Social	0,99	0,95	1,03	0,39	0,53
Cognição	1,01	0,98	1,05	0,36	0,55
Comunicação	0,99	0,96	1,02	0,61	0,43
Desconforto Corporal	0,98	0,96	1,01	1,27	0,26
Total	0,95	0,79	1,14	0,34	0,56

LC: Limite de Confiança; PDQ-39: Questionário da Doença de Parkinson 39.

Durante o processo de modelagem foram retiradas as seguintes variáveis pela ordem: bem-estar emocional, escore total, cognição, suporte social, comunicação, estigma e atividade de vida diária (AVD), permanecendo no modelo final de regressão logística como únicos fatores de risco independentes para a fadiga, mobilidade e desconforto corporal (Tabela 13).

Tabela 13 - Modelo Final de Regressão Logística do PDQ-39 e seus domínios em relação à fadiga.

Fadiga	Odds ratio	LC inferior 95%	LC superior 95%	Wald	P
Mobilidade	0,9323	0.9061	0.9594	23.063	<0.0001*
Desconforto Corporal	0.9767	0.9547	0.9992	4.102	0.0428*

LC: Limite de Confiança

Analisando os 4 grupos, conforme Tabela 14, observamos que os escores do PDQ-39 (escore total e dos domínios) foram significativamente maiores no grupo de pacientes com fadiga combinada ao transtorno do sono noturno. Também é possível observar que todos os domínios, exceto, suporte social apresentaram escores significativamente maiores nesse grupo, indicando pior percepção de qualidade de vida.

Tabela 14 - Média (desvio padrão) dos escores do PDQ-39 total e dos seus domínios nos 4 grupos.

PDQ-39	Sem sintomas	Fadiga	TS	Fadiga e TS
Mobilidade	22 (22)	51 (22) *	31 (21)	63 (16) *
Atividade de Vida Diária	24 (25)	33 (20)	48 (27)	59 (25) *
Bem Estar Emocional	20 (19)	36 (19) *	52 (11) *	45 (21) *
Estigma	12 (18)	23 (24)	47 (32) *	37 (34) *
Suporte Social	05 (11)	16 (22)	14 (17)	17 (23)
Cognição	13 (17)	26 (22) *	30 (17)	32 (18) *
Comunicação	13 (17)	26 (22) *	23 (25)	33 (29) *
Desconforto Corporal	27 (20)	41 (23) *	44 (13)	54 (24) *
Total	18 (14)	34 (13) *	41 (12) *	48 (13) *

TS: Transtorno do sono.

Teste de Kruskal-Wallis, *post hoc*: Teste de Dunn. *P<0,05 (Diferenças significativas em relação ao Grupo sem sintomas).

A literatura tem revelado que os pacientes com DP apresentam uma pior QV quando comparados a população geral (HARIZ; FORSGREN, 2011). Vários fatores estão relacionados com este impacto negativo na QV, incluindo a severidade da doença (mensurada pelos escores da escala UPDRS e pelo estágio da doença), depressão, declínio cognitivo e transtornos do sono noturno (GLOBAL, 2002; QUITTENBAUM; GRAHN, 2004; SCHRAG; JAHANSHAH; QUINN, 2000).

Ao longo do presente estudo podemos perceber o quanto a fadiga é um sintoma debilitante e comum em pacientes com DP, conforme demonstrados nas tabelas 11, 12 e 13, gerando impacto negativo na QV destes pacientes.

Diversos estudos utilizando escalas inespecíficas para avaliação da fadiga (FSS, MFI, MFSI-SF) mostraram o efeito negativo da fadiga sobre os domínios da QV, sobretudo em relação ao desconforto corporal, mobilidade e bem-estar emocional. (HAVLIKOVA et al., 2008 b; HERLOFSON; LARSEN, 2003; SANCHES; CARDOSO, 2012).

Escalas específicas (PFS-16 e PDQ-39) para avaliar o impacto da fadiga na QV em pacientes com DP foram utilizadas por Okuma et al. (2009) e Stocchi et al. (2014). Através da análise de regressão logística, as variáveis independentes significativas do PDQ-39 associadas a fadiga foram mobilidade e cognição, no primeiro estudo e apenas o domínio mobilidade, no segundo estudo.

Em relação ao impacto do transtorno do sono na QV dos pacientes com DP, os resultados do nosso estudo mostraram que os pacientes com transtorno do sono apresentaram uma pior percepção da QV, corroborando com outros estudos (AVIDAN et al., 2013; BARONE et al., 2009; HAVLIKOVA et al., 2011; MARTÍNEZ-MARTÍN et al., 2006; SCARAVELLI et al., 2003).

Gómez-Esteban et al. (2011) utilizando a escala PDSS, demonstraram uma significativa correlação entre o transtorno do sono e os domínios mobilidade, atividade de vida diária, bem-estar emocional, cognição e comunicação da escala PDQ-39.

Com relação aos resultados demonstrados na Tabela 14, podemos observar que tanto a fadiga quanto o transtorno do sono noturno influenciaram na piora da QV. Porém, quando estes dois sintomas estiveram presentes no mesmo paciente, houve um maior comprometimento da QV, afetando significativamente quase todos os domínios do questionário PDQ-39, com exceção do domínio suporte social. Através da análise de regressão logística foi possível observar que os domínios mobilidade e desconforto corporal foram os domínios que tiveram associação significativa com a fadiga.

Portanto, podemos observar através do nosso estudo a importância de reconhecer diferentes aspectos da fadiga em pacientes com DP, influenciando em diferentes domínios da QV, suscitando então propostas mais efetivas de tratamento, tais como, medicações antiparkinsonianas para melhorar a mobilidade e AVD, relacionadas a fadiga física e intervenções psicológicas ou ações educativas para melhorar os domínios: bem-estar emocional, AVD ou cognição.

8. CONCLUSÕES

Nós investigamos a fadiga em pacientes com DP e sua associação com sintomas motores e não-motores em uma amostra de pacientes atendidos no serviço universitário em Recife (Brasil).

Podemos concluir na amostra estudada que:

1. Fadiga foi um sintoma não-motor comum em pacientes com DP, presente desde os estágios iniciais da doença, aumentando com a progressão da doença.
2. Pacientes com fadiga apresentaram os seguintes parâmetros clínicos: maior duração da doença, mais sintomas depressivos e severidade dos sintomas motores, maior grau de comprometimento do sono noturno, da cognição e sonolência excessiva diurna e utilizaram doses maiores de medicamentos antiparkinsonianos.
3. Transtorno do sono noturno foi outro sintoma não-motor comum em pacientes com DP, representando fator de risco significativo para a presença de fadiga. Os domínios, sintomas motores noturnos e sono reparador da escala PDSS foram fatores significativos relacionados a presença de fadiga.
4. Pacientes com fadiga tiveram uma pior percepção da QV.
5. Pacientes com fadiga apresentaram uma pior qualidade de vida, em especial em relação a mobilidade e o desconforto corporal.
6. Escalas específicas para fadiga (PFS-16) e transtorno do sono (PDSS) foram essenciais para identificar fadiga e transtorno do sono isolados ou combinados.
7. Fadiga combinada ao transtorno do sono foi mais frequente no gênero feminino.
8. A prevalência da fadiga combinada com transtorno do sono aumentou com a progressão e duração da doença.
9. A coexistência da fadiga com transtorno do sono causou um impacto negativo maior na qualidade de vida em todos os domínios do questionário PDQ-39, com exceção do suporte social.
10. A presença de fadiga combinada com sonolência excessiva diurna foi comum, porém não houve associação entre estes dois sintomas.

Portanto, nosso estudo demonstrou que pacientes com DP podem apresentar fadiga isoladamente ou combinada a outros sintomas motores e não-motores, refletindo uma natureza multifatorial. A presença do transtorno do sono noturno predispõe o aparecimento da fadiga. Estudos desta natureza poderão levar a uma melhor compreensão desta complexa enfermidade e auxiliar na abordagem terapêutica destes pacientes.

REFERÊNCIAS

- ABE, K; TAKAHASHI, M; YANAGIHARA, T. Fatigue in patients with Parkinson's disease. **Behav Neurol** 2000; 12:103-6.
- ADLER, C.H. Nonmotor complications in Parkinson's disease. **Mov Disord**. 2005; 20 Suppl 11: S 23-9.
- AGUIAR, P.M.C; SEVERINO, P. Biomarkers in Parkinson Disease: global gene expression analysis in peripheral blood from patients with and without mutations in PARK2 and PARK8. **Einstein (São Paulo)**. 2010; 8 (3):291-297.
- ALVES, G.; WENTZEL-LARSEN, T.; LARSEN, J.P. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson's disease? **Neurology**. 2004; 23; 63 (10): 1908-11.
- ANTONINI, A. et al. The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life. **J Neurol**. 2012;259(12):2621-31.
- ARNULF, I. et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. **Neurology**. 2002;58(7):1019-24.
- ARNULF, I.; LEU-SEMENESCU, S. Sleepiness in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**. 2009; 15, S101-4.
- ASKENASY, J.J.; YAHR, M.D. Reversal of sleep disturbance in Parkinson's disease by antiparkinsonian therapy: a preliminary study. **Neurology**. 1985; 35(4):527-32.
- AVIDAN, A.Y. Recognition of sleep stages and adult scoring technique. In: Chokroverty S, Thomas RJ, Bhatt M, editors. **Atlas of Sleep Medicine**. Philadelphia: Elsevier; 2003; 95-121.
- AVIDAN, A. et al. Associations of sleep disturbance symptoms with health-related quality of life in Parkinson's disease. **J Neuropsychiatry Clin Neurosc**. 2013 Fall; 25(4):319-26.
- BAGETTA, G. et al. Ventral tegmental area: site through which dopamine D2-receptor agonists evoke behavioural and electrocortical sleep in rats. **Br J Pharmacol**. 1988; 95(3):860-6. (a)
- BAGETTA, G.; PRIOLO, E.; NISTICO, G. Dopamine D-2 receptors in the ventral tegmental area mediate behavioural and electrocortical sleep of dopaminergic drugs in rats. **Pharmacol Res Commun**. 1988; 20(12):1091-2. (b)
- BARBOSA, E.R; SALLEM, F.A.Z. Doença de Parkinson – Diagnóstico. **Rev Neurociências**. 2005; 13(3): 158-165.

BARBOSA, M.T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). **Mov Disord.** 2006; 21(6): 800-8.

BARONE, P. et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of non-motor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. **Mov. Disord.** 2009; 24 (11): 1641-1649.

BECK, A.T. et al. An Inventory for Measuring Depression. **Archives of General Psychiatry** 1961; 4:53-63.

BECKER, P. & FORESTER, M. **In:** Section 4, Ch 17: Sleep Disorders- Periodic Limb Movements of Sleep **In:** Fundamentals of sleep Technology, by Buttkov, Nick e Lee-Chiong, Teofilo. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2007: 141-153.

BEISKE, A.G. et al. Fatigue in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. **Mov Disord.** 2010;25(14): 2456-60.

BERNHEIMER H. et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. **J Neurol Sci.** 1973; 20(4): 415-55.

BERTOLAZI, A.N. et al. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **J. bras. pneumol.** 2009; 35(9): 877-883.

BRAAK, H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiol Aging.** 2003; 24 (2):197- 211.

BRAAK, H. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. **Cell and tissue research.** 2004; 318: 121-134.

BRAAK, H. et al. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. **Mov Disord.** 2006; 21: 2042-51.

BROWN, R.G. et al. The Parkinson fatigue scale. **Parkinsonism Relat Disord.** 2005; 11(1): 49-55.

BUSKOVÁ, J. et al. Sleep disturbances in untreated Parkinson's disease. **J Neurol.** 2011; 258 (12):2254-9.

BUYSSE, D. J. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Res.** 1989; 28(2): 193-213.

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 Med Rev.** 2017; 35:33-50.

CHAUDHURI, K.R. et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2002; 73(6): 629-35.

CHAUDHURI, K.R.; HEALY, D.G.; SCHAPIRA, A.H.; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. **Lancet Neurol**. 2006; 5(3):235-45.

CHAUDHURI, K.R; NAIDU, Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. **J Neurol**. 2008; 255 Suppl 5:33-8.

CHAUDHURI, K.R.; SCHAPIRA, A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. **Lancet Neurol**. 2009; 8(5):464-74.

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

CHUNG S. et al. Insomnia and Sleepiness in Parkinson Disease: Associations with Symptoms and Comorbidities. **JCSM**. 2013; 9 (11):1131-7.

CLARENBACH, P. Parkinson's disease and sleep. **J Neurol**. 2000;247 Suppl 4: IV/20-3.

COCHEN DE COCK V. et al. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? **Sleep Med**. 2010; 11(3): 247-52.

COMELLA, C.L. et al. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. **Neurology**. 1998; 51(2): 526-9.

COMELLA, C. L. Sleep disturbances in Parkinson's disease. **Curr Neurol Neurosci Rep**. 2003; 3(2):173-80.

DIEDERICH, N.J.1.; McINTYRE, D.J. Sleep disorders in Parkinson's disease: many causes, few therapeutic options. **J Neurol Sci**. 2012; 314(1-2):12-9).

DUBOIS, B.; PILLON, B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. **J Neurol**. 1997:244-2-8.

ELBERS, R.G. et al. Impact of fatigue on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease: a prospective study. **Clin Rehabil**. 2014; 28(3):300-11.

EMSER, W. et al. Changes in nocturnal sleep in Huntington's and Parkinson's disease. **J Neurol**. 1988; 235(3):177-9.

FABBRINI, G. et al. Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease. **Mov disord**. 2002;17(5):1026-30.

FABBRINI, G. et al. Excessive daytime somnolence in Parkinson's disease. Follow-up after 1 year of treatment. **Neurol Sci.** 2003;24(3):178-9.

FABBRINI, G. et al. Fatigue in Parkinson's disease: motor or non-motor symptom? **Parkinsonism Relat Disord.** 2013; 19(2):148-52.

FACTOR, S.A. et al. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. **Mov Disord.** 1990; 5: 280-285.

FAHN, S; ELTON, R.L. The unified Parkinson's disease rating scale. **In:** Fahn S, Masden CD, Calne DB, Goldstein M, editors Recent developments in Parkinson's disease. Florhan Park, NJ: Mac Millian Health care information. 1987; 2: 293-304.

FERENTINOS, P. et al. Sleep disturbances in relation to fatigue in major depression. **Psychosom Res.** 2009;66(1):37-42.

FERNANDES, R.M.F. O sono normal. **Medicina.** 2006; 39 (2):157-168.

FERRINI-STRAMBI, L. et al. Respiration and heart rate variability during sleep in untreated Parkinson patients. **Gerontolgy.** 1992;38(1-2):92-8.

FINDLEY, L.J. The economic impact of Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord.** 2007; 13: 8-12.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; McHUGH, PR. "Mini-Mental State." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res.** 1975 Nov; 12(3): 189-98.

FRIEDMAN, J.; FRIEDMAN, H. Fatigue in Parkinson's disease. **Neurology.** 1993; 43(10): 2016-8.

FRIEDMAN, J.H.; FRIEDMAN, H. Fatigue in Parkinson's disease: a nine-year follow-up. **Mov Disord.** 2001;16(6):1120-2.

FRIEDMAN, J.H.; CHOU, K.L. Sleep and fatigue in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord.** 2004;10 Suppl 1: S27-35.

FRIEDMAN, J.H. et al. Fatigue in Parkinson's disease: a review. **Mov Disord.** 2007; 22(3):297-308.

FRIEDMAN, J. H., ABRANTES, A.; SWEET, L. H. FATIGUE IN PARKINSON'S DISEASE. **Expert Opin. Pharmacother.** 2011; 12, 1999–2007.

FU, R. et al. Clinical characteristics of fatigued Parkinson's patients and the response to dopaminergic treatment. **Transl Neurodegener.** 2016; 10; 5:9.

FUKUDA, K. et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. **Ann Intern Med.** 1994; 15; 121(12): 953-9.

GAGNON, J. et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. **Neurology.** 2002; 59(4):585-589.

GARBER, C.E.; FRIEDMAN, J.H. Effects of fatigue on physical activity and function in patients with Parkinson's disease. **Neurology.** 2003; 60(7):1119-24.

GARCIA-BORREGUERO, D. et al. Decreased phasic EMG activity during rapid eye movement sleep in treatment-naïve Parkinson's disease: effects of treatment with levodopa and progression of illness. **Mov Disord.** 2002;17(5):934-41.

GARDANI, M. et al. Evaluation of Sleep Disorders in Patients With Severe Traumatic Brain Injury During Rehabilitation. **Arch Phys Med Rehabil.** 2015; 96(9):1691-7.

GELB, D; OLIVER, E; GILMAN, S.A.N. Diagnostic criteria for Parkinson Disease. **Archives Neurology.** 1999; 56: 33-39.

GLOBAL PARKINSON'S DISEASE SURVEY STEERING COMMITTEE. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. **Mov Disord.** 2002; 17: 60-7.

GOLDMAN, J.G. et al. Relationships among cognitive impairment, sleep, and fatigue in Parkinson's disease using the MDS-UPDRS. **Parkinsonism Relat Disord.** 2014;20(11):1135-9.

GÓMEZ-ESTEBAN, J.C. et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. **J Neurol.** 2011; 258(3):494-9.

GOULART, F.O. et al. Fatigue in a cohort of geriatric patients with and without Parkinson's disease. **Braz J Med Biol Res.** 2009; 42(8):771-5.

HAGELL, P.; BRUNDIN, L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2009;80(5):489-92.

HAPPE, S. et al. Sleep disorders and depression in patients with Parkinson's disease. **Acta Neurol Scand.** 2001;104(5):275-80.

HAPPE, S. et al. The association between disease severity and sleep-related problems in patients with Parkinson's disease. **Neuropsychobiology.** 2002; 46 (2):90-96.

HARIZ, G.M.; FORSGREN, L. Activities of daily living and quality of life in persons with newly diagnosed Parkinson's disease according to subtype of disease, and in comparison to healthy controls. **Acta Neurol Scand.** 2011;123(1):20-7.

HARPER, P.; LITTLEWOOD, T. Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and long-term outcome. **Oncology**. 2005; 69 Suppl 2:2-7.

HAVLIKOVA, E. et al. Fatigue in Parkinson's disease is not related to excessive sleepiness or quality of sleep. **J Neurol Sci**. 2008 Jul 15; 270 (1-2):107-13 (a).

HAVLIKOVA, E. et al. Impact of fatigue on quality of life in patients with Parkinson's disease. **Eur J Neurol**. 2008; 15:475-480 (b).

HAVLIKOVA, E. et al. The impact of sleep and mood disorders on quality of life in Parkinson's disease. **J Neurol**. 2011; 258 (12):2222-9.

HELY, M.A. et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa- responsive problems dominate at 15 years. **Mov Disord**. 2005; 20(2): 190-9.

HERLOFSON, K; LARSEN, J. P. Measuring fatigue in patients with Parkinson's disease – the Fatigue Severity Scale. **Eur J Neurol**. 2002; 9(6):595-600.

HERLOFSON, K; LARSEN, J. P. The influence of fatigue on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease. **Acta Neurol Scand**. 2003; 107:1-6.

HERLOFSON, K. et al. Fatigue in early Parkinson's disease. Minor inconvenience or major distress? **Eur J Neurol**. 2012;19(7):963-8.

HOBSON, D.E. et al. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. **JAMA**. 2002; 287(4):455-63.

HOEHN, M.M.; YAHR, M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**. 1967; 17: 427-447.

HÖGL, B. et al. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. **Mov. Disord**. 2003; 18(3):319-323.

HUGHES, A.J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. **J Neurol Neurocirg Psychiatry**. 1992; 55:181-184.

HUNKER, J. et al. The relationship between parkinsonian rigidity and hypokinesia in the orofacial system: A quantitative analysis. **Neurology**. 1982; 32:749-75.

IRANZO, A. Parkinson's disease and sleepiness. **Sleep Med Clin**. 2006; 1: 127-137.

IRANZO, A.; SANTAMARIA, J.; TOLOSA, E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. **Sleep Med Rev**. 2009; 13(6): 385-401.

IRANZO, A.; BERGARECHE, A.; CAMPOS, V. Sleep disorders in Parkinson disease. **Neurologist**. 2011; 17(6 Suppl): S38-42.

JASON, L. A. et al. A Community based Study of Prolonged Fatigue and Chronic Fatigue. **J Health Psychol**. 1999; 4(1):19-26.

KAYNAK, D. et al. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. **Eur J Neurol**. 2005;12(3):199-207.

KARLSEN, K. et al. Fatigue in patients with Parkinson's disease. **Mov Disord**. 1999; Mar 14(2): p. 237-41.

KLUGER, B.M.; HERLOFSON, K.; CHOU, K.L.; LOU, J.S.; GOETZ, C.G.; LANG, A.E.; WEINTRAUB, D.; FRIEDMAN, J. Parkinson's disease-related fatigue: A case definition and recommendations for clinical research. **Mov Disord**. 2016; 31(5): 625-31.

KLUGER, B.M. et al. Is fatigue associated with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease? **Parkinsonism Relat Disord**. 2017; 37:87-91.

KNIPE, M. et al. Quality of life in young- compared with late-onset Parkinson's disease. **Mov Disord**. 2011; 26(11):2011-8.

KRUPP, L. et al. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. **Arch Neurol**. 1989; 46 (10):1121-1123.

KRUPP, L.B.; POLLINA, D.A. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. **Curr Opin Neurol**. 1996; 9(6): 456-60.

KRYGER, M.H.; Atlas of Clinical Sleep Medicine, p. 25-27, 2010.

KUMAR, S. et al. Sleep Disorders in Parkinson's Disease. **Mov Disord**. 2002; 17(4): 775-81.

KUMMER, A. et al. Evaluation of fatigue in Parkinson's disease using the Brazilian version of Parkinson's Fatigue Scale. **Acta Neurol Scand**. 2011;123(2): 130-136.

JOHNS, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. **Sleep** 1991; 14(6):540-5.

LEES, A.J.; BLACKBURN, N.A.; CAMPBELL, V.L. The nighttime problems of Parkinson's disease. **Clin Neuropharmacol**. 1988;11(6):512-9.

LINDQVIST, D. et al. Non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease - correlations with inflammatory cytokines in serum. **PLoS One**. 2012;7(10): e47387.

LOGE, J.H.; EKEBERG, O.; KAASA, S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. **J Psychosom Res**. 1998;45(1):53-65.

- LOU, J.S. Physical and mental fatigue in Parkinson's disease. **Drugs Aging**. 2009; 26(3): 195-208
- MARGIS, R. et al. Psychometric properties of the Parkinson's Disease Sleep Scale--Brazilian version. **Parkinsonism Relat Disord**. 2009 Aug;15(7):495-9.
- MARTÍNEZ-MARTÍN, P. et al. Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. **Mov Disord**. 1994; 9(1):76-83.
- MARTÍNEZ-MARTÍN, P. et al. Parkinson's Disease Sleep Scale: validation study of a Spanish version. **Mov Disord**. 2004;19(10):1226-32.
- MARTÍNEZ-MARTÍN, P. et al. [A pilot study on a specific measure for sleep disorders in Parkinson's disease: SCOPA-Sleep]. **Rev Neurol**. 2006;43(10):577-83.
- MARTINEZ-MARTIN, P. et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. **Mov Disord**. 2007; 15; 22(11): 1623-9.
- MONTI, J.M.; MONTI, D. The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. **Sleep Med Rev**. 2007; 11(2):113-33.
- NAJAFI, M.R. et al. Quality of Sleep in Pacientes with Parkinson's Disease. **Int J Prev Med**. 2013; 4 (Suppl 2): S229-33.
- NEIKRUG, A.B. et al. Effects of sleep disorders on the non-motor symptoms of Parkinson's disease. **J Clin Sleep Med**. 2013; 9(11):1119-29.
- NORADINA, A.T. et al. Sleep-disordered breathing in patients with Parkinson's disease. **Singapore Med J**. 2010; 51, 60–64.
- OBESO, J.A. et al. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. **Trends Neurosci**. 2000;23 (10 Suppl): S8-19.
- OKUMA, Y. et al. Fatigue in Japanese Patients with Parkinson's Disease: A Study Using Parkinson Fatigue Scale. **Mov Disord**. 2009; 24 (13): 1977-1983.
- OLSON, K. Sleep-related disturbances among adolescents with cancer: a systematic review. **Sleep Med**. 2014;15(5):496-501.
- ONDO, W.G. et al. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. **Neurology** 2001; 57(8): 1392-6.
- ONDO, W.G.; VUONG, K.D.; JANKOVIC, J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. **Arch Neurol**. 2002; 59: 421-24.

PAHWA, R. et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: Randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. **Neurology**. 2007; 68(14): 1108-15.

PAPPERT, E. J. et al. Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease. **Mov Disord**. 1999;14(1):117-21.

PARKINSON J. Na essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely and Jones, 1817.

PAULSON, H.L; STERN, B.M. Clinical Manifestations of Parkinson's Disease. In Watts RL, Koller WC. **Movement Disorders Neurologic Principles and Practice**. New York: MacGraw. 2004; 233-246.

PAVESE, N. et al. Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. **Brain** 2010; 133:3434-43.

POEWE, W.H. et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. **Lancet Neurol**. 2007; 6 (6): 513-20.

PORYAZOVA, R. et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants. **Eur Neurol**. 2010;63(3):129-35.

PRINGSHEIN, T.; JETTE, N.; FROLKIS, A.; STEEVES, T.D. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Mov Disord**. 2014;29(13):1583-90.

POEWE, W.H. et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. **Lancet Neurol**. 2007; Jun; 6 (6): 513-20.

POEWE, W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**. 2008; 15 (Suppl. 1): 14–20.

QUITTENBAUM; GRAHN, B. Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. **Parkinsonism Relat Disord**. 2004;10(3):129-36.

RAHMAN, S; GRIFFIN, H, J; QUINN, N, P; JAHANSHAH, M. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. **Mov Disord** 2008; 23:1428–1434.

RASCOL, O. Disease-modification" trials in Parkinson disease: target populations, endpoints and study design. **Neurology**. 2009;72 (7 Suppl):S51-8).

RIEDER, C.R.M; BIANCHIN, M.M; SCHRÖDER, N. Aspectos Neuropsiquiátricos da Doença de Parkinson. In: Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I. Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos. Artmed 2^aed. Porto Alegre, 2004; p: 417-427.

RYAN T.A. Work and effort; the psychology of production. New York: **The Ronald Press Company**, 1947.

SANCHES, K.C.; CARDOSO, K.G. Estudo da fadiga e qualidade de vida nos pacientes com doença de Parkinson. **J Health Sci Inst.** 2012; 30(4):391-4.

SCARAVILLI, T. et al. Health-related quality of life and sleep disorders in Parkinson's disease. **Neurol Sci.** 2003; 24:209-210.

SCHENCK, C.H. et al. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. **Sleep.** 1986;9(2):293-308

SCHENCK, C.H.; MAHOWALD, M.W. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. **Sleep.** 2002; 25(2):120-38.

SCHIFITTO, G. et al. Fatigue in levodopa-naive subjects with Parkinson disease. **Neurology.** 2008; 71, 481–485.

SCHRAG, A.; JAHANSHAH, M.; QUINN, N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. **Mov Disord.** 2000;15(6):1112-8.

SCHREMPF, W. et al. Sleep disorders in Parkinson's disease. **J Parkinson's Disease.** 2014; 4(2):211-21.

SHPIRER, I. et al. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. **Mov Disord.** 2006; 21(9):1432-8.

SHULMAN, L.M.; TABACK, R.L.; BEAN, J.; WEINER, W.J. Comorbidity of the Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. **Mov Disord.** 2001 May;16(3):507-10.

SHULMAN, L.M. et al. Non-recognition of depression and other non- motor symptoms in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord.** 2002; 8(3): 193-7.

SCHWARTZ, J.E.; JANDORF, L.; KRUPP, L.B. The measurement of fatigue: A new instrument. **J Psychosom Res.** 1993; 37 (7): 753-762.

SOLLA, P. et al. Association between fatigue and other motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease patients. **J Neurol.** 2014; 261:382-391

SOUZA, R.G. et al. Quality of life scale in Parkinson's disease: PDQ-39 (Brazilian Portuguese version) to assess patients with and without levodopa motor fluctuation. **Arq Neuropsiquiatr.** 2007; 65(3-B):787-91.

- STACY, M. et al. Identification of motor and non motor wearing- off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. **Mov disord.** 2005; 20(6): 726-33.
- STENBERG, D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. **Cell Mol Life Sci.** 2007; 64(10):1187-204.
- STOCCHI, F. et al. Sleep disorders in Parkinson's disease. **J Neurol.** 1998; May; 245 Suppl 1: S15-8.
- STOCCHI, F. et al. Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. **Neurology.** 2014 Jul 15;83(3):215-20.
- SUZUKI, K. et al. Characteristics of sleep disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease. A study using Parkinson's disease sleep scale. **Mov Disord.** 2007; 22(9):1245-51.
- SUZUKI, K. et al. Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with Parkinson's disease. **J Neurol Sci.** 2008; 271(1-2):47-52.
- SUZUKI, K. et al. Sleep Disturbances Associated with Parkinson's Disease. **Parkinsons Dis.** 2011; 2011: 219056.
- SUZUKI, K. et al. Sleep disturbances in patients with parkinson's disease. A synopsis of Parkinson's disease. **InTech**, 2014.
- SVENSSON, E. et al. Sleep problems in Parkinson's disease: a community-based study in Norway. **BMC Neurol.** 2012; 12:71.
- TANDBERG, E; LARSEN JP, KARLSEN K. A community-Based Study of Sleep Disorders in Patients with Parkinson's disease. **Mov Disord.** 1998; 13 (6): 895-9.
- TANDBERG, E.; LARSEN, J.P.; KARLSEN, K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. **Mov Disord.** 1999; 14:922-927.
- TOLOSA, E; COMPTA, Y; GAIG, C. The premotor phase of Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord.** 2007; 13 Suppl: S2-7.
- TOLSON, D.; FLEMING, V.; SCHARTAU, E. Coping with menstruation: understanding the needs of women with Parkinson's disease. **J Adv Nurs.** 2002; 40(5):513-21.
- TOMLINSON C.L. et al. Systematic review of Levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. **Mov Disord.** 2010; 25(15):2649-53.
- TRENKWALDER, C. Parkinsonism. **In:** KRYGER, M.H.; ROTH, T.; DEMENT, W.C. Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th Ed, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005; 801-810.

VALKO, P.O. et al. Fatigue and excessive daytime sleepiness in idiopathic Parkinson's disease differently correlate with motor symptoms, depression and dopaminergic treatment. **Eur J Neurol**. 2010;17(12):1428-1436.

van HILTEN, J.J. et al. Diurnal effectiveness of motor activity and fatigue in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 1993; 56:874-7. (a)

van HILTEN, J.J. et al. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. **J Neurol Transm Park Dis Dement Sect**. 1993; 5(3): 2335-44. (b)

VEAUTHIER, C. et al. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. **Mult Scler**. 2011;17(5):613-22.

VISSER, M. et al. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. **Mov Disord**. 2006; 21(5):668-72.

WANG, G. et al. Sleep disorders in Chinese patients with Parkinson's disease: validation study of a Chinese version of Parkinson's disease sleep scale. **J Neurol Sci**. 2008; 271(1-2):153-7.

WETTER, T.C. et al. Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. **Sleep**. 2000;23(3):361-367.

WETTER, T.C. et al. Increased alpha activity in REM sleep in de novo patients with Parkinson's disease. **Mov Disord**. 2001; 16 (5): 928-33.

WOOTEN, G. F. et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2004;75(4):637-9.

ZIEMSEN, T; REICHMANN, H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**. 2007; 13(6):323-32.

ANEXOS

Anexo A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

Anexo B – Escala de Hoehn & Yahr

Anexo C – Mini Exame do Estado Mental

Anexo D – Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (exame motor “on”)

Anexo E – Inventário de Depressão de Beck

Anexo F – Escala de Sono da Doença de Parkinson

Anexo G – Escala de Sonolência de Epworth

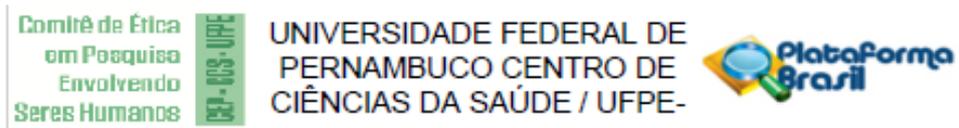
Anexo H – Escala de Fadiga da Doença de Parkinson

Anexo I – Questionário da Doença de Parkinson 39

Anexo J – Carta de Anuência

ANEXO A

Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DA FADIGA E TRANSTORNOS DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

Pesquisador: AMDORE GUESCEL C. ASANO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46837115.1.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.173.198

Data da Relatoria: 05/08/2015

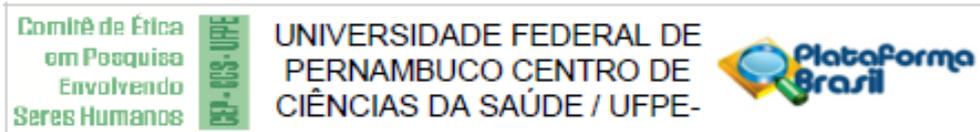
Apresentação do Projeto:

O projeto propõe estudar a doença de Parkinson. A doença de Parkinson é considerada a segunda maior causa de doença neurodegenerativa. De caráter progressivo, acomete indivíduos de todas as raças, gêneros e classes sociais, com prevalência estimada de 1% da população acima de 65 anos, sendo identificada em um estudo brasileiro, a prevalência de 3,3% em indivíduos acima de 60 anos.

As manifestações motoras cardinais, embora sejam utilizadas para o diagnóstico, os sintomas não motores são importantes pela possibilidade de ocorrerem durante todo o curso da doença, por diminuir a qualidade de vida diária e precipitar a hospitalização. Foram reconhecidos nos sintomas não motores, transtornos do sono, constipação intestinal, incontinência urinária, fadiga e sonolência com leve delírio.

Os sintomas não motores podem ocorrer durante todo o curso da doença, alguns surgem no início da doença (fase pré-motora), e tendem a aumentar de frequência e intensidade ao longo da evolução da doença. Eles podem ser tão incapacitantes quanto os sinais motores, como depressão e os transtornos do sono, podem interferir na qualidade de vida dos pacientes. Assim, os sintomas não motores na doença de Parkinson constituem um grande desafio clínico, provocando intenso sofrimento físico, psíquico e social.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.173.198

Objetivo da Pesquisa:

GERAL

Estudar a relação entre a fadiga e os transtornos do sono nos pacientes com DP atendidos no Programa Pró-Parkinson do ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas da UFPE, através de escalas e testes neurofisiológicos.

ESPECÍFICOS

- a) Avaliar a presença e o grau de fadiga nos pacientes do Programa Pró-Parkinson;
- b) Descrever e caracterizar os transtornos do sono nos pacientes do Programa Pró-Parkinson;
- c) Comparar as características do sono noturno e da sonolência diurna nos pacientes com e sem fadiga.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Os possíveis riscos que este tipo de estudo pode trazer são: constrangimento durante as respostas das questões da entrevista e desconforto (dor/mancha roxa) durante a coleta do material de sangue. Para minimizar os riscos de constrangimento, o pesquisador explicará cuidadosamente a importância da coleta, os possíveis desconfortos durante a mesma, considerados leves e temporários e caso persistam, a coleta será interrompida.

Benefícios

Como benefício direto, a entrevista proporcionará ao participante um melhor entendimento sobre os problemas do sono e da fadiga, recebendo orientações sobre o assunto e medidas de tratamento à medida que for sendo esclarecidas as suas dúvidas durante os exames. Como benefício indireto, este trabalho pretende um maior aprofundamento dos conhecimentos a respeito desta doença e um melhor entendimento de como ocorre o desenvolvimento dos problemas do sono e da fadiga.

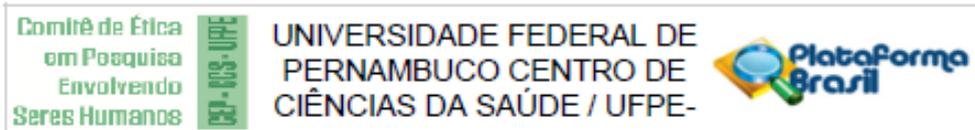
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O Projeto atende a todas as exigências necessária para o desenvolvimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Projeto apresenta todos os termos exigências para o desenvolvimento da pesquisa. Assim, inclui

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.173.198

a Carta de Anuência do Hospital das Clínicas, local em que será executado o trabalho. O Termo de Consentimento também foi apresentado adequadamente.

Recomendações:

Não há recomendações, uma vez que o Projeto atendeu todos os critérios necessários ao desenvolvimento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br

ANEXO B

Escala de Hoehn &Yahr



Nome: _____

Data da avaliação: _____

ESCALA DE ESTADIAMENTO DE HOEHN & YAHR

- ESTÁGIO I – Doença unilateral apenas.
- ESTÁGIO II – Doença bilateral leve.
- ESTÁGIO III – Doença bilateral com comprometimento inicial da postura.
- ESTÁGIO IV – Doença grave, necessitando de muita ajuda.
- ESTÁGIO V – Preso ao leito ou cadeira de rodas. Necessita de ajuda total.

Assinatura do avaliador: _____

ANEXO C

Mini Exame do Estado Mental



Nome: _____ Data: ____/____/____ ESCORE: ____/30

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

18 – Para analfabetos.

24 - Para indivíduos com 4 a 7 anos de escolaridade.

21- Para indivíduos com 1 a 3 anos de escolaridade.

26 - Para indivíduos com mais de 7 anos de escolaridade.

ORIENTAÇÃO TEMPORAL (5 pontos):

Dia da semana (1 ponto) _____ ()

Dia do Mês (1 ponto) _____ ()

Mês (1 ponto) _____ ()

Ano (1 ponto) _____ ()

Hora aproximada (1 ponto) _____ ()

ORIENTAÇÃO ESPACIAL (5 pontos):

Local Genérico (residência, hospital, clínica) (1 ponto) _____ ()

Local específico (andar ou setor) (1 ponto) _____ ()

Bairro ou rua próxima (1 ponto) _____ ()

Cidade (1 ponto) _____ ()

Estado (1 ponto) _____ ()

MEMÓRIA DE FIXAÇÃO (3 pontos):

Repetir: Vaso, Carro, Tijolo.

1 ponto para cada palavra repetida da primeira tentativa _____ ()

Repita até as três palavras serem repetidas (máximo 5 tentativas)

ATENÇÃO E CALCULO (5 pontos):

Subtração: 100-7 sucessivamente, por 5 vezes.

(1 ponto para cada calculo correto) _____ ()

MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO (3 pontos):

Lembrar as 3 palavras repetidas anteriormente (em memória de fixação)

(1 ponto por cada palavra certa) _____ ()

LINGUAGEM (8 pontos):

Nomear objetos: Um relógio e uma caneta (2 pontos) _____ ()

Repetir: “nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto) _____ ()

Seguir comando verbal: “pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos) _____ ()

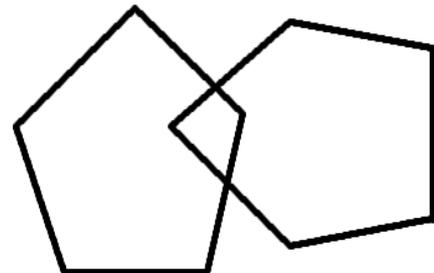
Ler e seguir comando escrito (FRASE): “Feche os olhos” (1 ponto) _____ ()

Escrever uma frase (1 ponto) _____ ()

PRAXIA CONSTRUTIVA (1 ponto)

Copiar um desenho (1 ponto) _____ ()

Assinatura do avaliador: _____



ANEXO D

Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (exame motor “on”)



UPDRS

Nome: _____

Data da avaliação: _____ Escore item III= _____

III. EXAME MOTOR (On):

18. Fala:

- 0= normal.
- 1= perda discreta da expressão, volume ou dicção.
- 2= comprometimento moderado. Arrastado, monótono, mas compreensível.
- 3= comprometimento grave, difícil de ser entendido.
- 4= incompreensível.

19. Expressão facial:

- 0= normal.
- 1= hipomímia mínima.
- 2= diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial.
- 3= hipomímia moderada, lábios caídos/afastados por algum tempo.
- 4= fâcias em máscara ou fixa, com pedra grave ou total da expressão facial. Lábios afastados ¼ de polegada ou mais.

20. Tremor de repouso (1– Face, lábios e queixo; 2– Mão D; 3– Mão E; 4– Pé D; 5– Pé E):

- 0= ausente.
- 1= presente, mas infrequente ou leve.
- 2= persistente, mas de pouca amplitude, ou moderado em amplitude, mas presente de maneira intermitente.
- 3= moderado em amplitude, mas presente a maior parte do tempo.
- 4= com grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

21. Tremor postural ou de ação nas mãos (1– Mão D; 2– Mão E):

- 0= ausente
- 1= leve, presente com a ação.
- 2= moderado em amplitude, presente com a ação.
- 3= moderado em amplitude tanto na ação quanto mantendo a postura.
- 4= grande amplitude, interferindo com a alimentação.

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

- (1– Pescoço; 2– MSD; 3– MSE; 4– MID; 5– MIE):
- 0= ausente
- 1= pequena ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho de outros.
- 2= leve e moderado.
- 3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação.
- 4= grave e o movimento completo da articulação só ocorre com grande dificuldade.

23. Bater dedos continuamente – polegar no indicador em seqüências rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez (1– Lado Direito; 2– Lado Esquerdo):

- 0= normal
- 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.
- 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.
- 3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.
- 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

24. Movimentos das mãos (abrir e fechar as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez) – (1– Lado Direito; 2– Lado Esquerdo):
- 0= normal
 - 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.
 - 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.
 - 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.
 - 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.
25. Movimentos rápidos alternados das mãos (pronação e supinação das mãos, horizontal ou verticalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente) – (1– Lado Direito; 2– Lado Esquerdo):
- 0= normal
 - 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.
 - 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.
 - 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.
 - 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.
26. Agilidade da perna (bater o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna, a amplitude do movimento deve ser de cerca de 3 polegadas/ $\pm 7,5$ cm) – (1– Lado Direito; 2– Lado Esquerdo):
- 0= normal.
 - 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.
 - 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.
 - 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.
 - 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.
27. Levantar da cadeira sem ajuda (de espaldo reto, madeira ou ferro, com braços cruzados em frente ao peito):
- 0= normal
 - 1= lento ou pode precisar de mais de uma tentativa
 - 2= levanta-se apoiando nos braços da cadeira.
 - 3= tende a cair para trás, pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue levantar
 - 4= incapaz de levantar-se sem ajuda.
28. Postura:
- 0= normal em posição ereta.
 - 1= não bem ereto, levemente curvado para frente, pode ser normal para pessoas mais velhas.
 - 2= moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados.
 - 3= acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados.
 - 4= bem fletido com anormalidade acentuada da postura.
29. Marcha:
- 0= normal
 - 1= anda lentamente, pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão.
 - 2= anda com dificuldade, mas precisa de pouca ajuda ou nenhuma, pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão.
 - 3= comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.
 - 4= não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.
30. Estabilidade postural (respostas ao deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés separados, informado a respeito do teste):
- 0= normal
 - 1= retropropulsão, mas se recupera sem ajuda.
 - 2= ausência de respostas posturais, cairia se não fosse auxiliado pelo examinador.
 - 3= muito instável, perde o equilíbrio espontaneamente.
 - 4= incapaz de ficar ereto sem ajuda.
31. Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinação de hesitação, diminuição do balançar dos braços, pobreza e pequena amplitude de movimentos em geral):
- 0= nenhum.
 - 1= lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.
 - 2= movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento e um certo grau de lentidão.
 - 3= lentidão moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.
 - 4= lentidão acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

ANEXO E

Inventário de Depressão de Beck

Nome: _____ Data da avaliação: _____

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

1	0. Não me sinto triste 1. Eu me sinto triste 2. Estou sempre triste e não consigo sair disto 3. Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7	0. Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1. Estou decepcionado comigo mesmo 2. Estou enojado de mim 3. Eu me odeio
2	0. Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1. Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2. Acho que nada tenho a esperar 3. Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8	0. Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1. Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2. Eu me culpo sempre por minhas falhas 3. Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3	0. Não me sinto um fracasso 1. Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2. Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3. Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9	0. Não tenho quaisquer idéias de me matar 1. Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2. Gostaria de me matar 3. Eu me mataria se tivesse oportunidade
4	0. Tenho tanto prazer em tudo como antes 1. Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2. Não encontro um prazer real em mais nada 3. Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10	0. Não choro mais que o habitual 1. Choro mais agora do que costumava 2. Agora, choro o tempo todo 3. Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria
5	0. Não me sinto especialmente culpado 1. Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2. Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3. Eu me sinto sempre culpado	11	0. Não sou mais irritado agora do que já fui 1. Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2. Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3. Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar
6	0. Não acho que esteja sendo punido 1. Acho que posso ser punido 2. Creio que vou ser punido 3. Acho que estou sendo punido	12	0. Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1. Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2. Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3. Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

<p>13</p>	<p>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</p> <p>1. Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</p> <p>2. Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</p> <p>3. Absolutamente não consigo mais tomar decisões</p>	<p>18</p>	<p>0 O meu apetite não está pior do que o habitual</p> <p>1. Meu apetite não é tão bom como costumava ser</p> <p>2. Meu apetite é muito pior agora</p> <p>3. Absolutamente não tenho mais apetite</p>
<p>14</p>	<p>0. Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>1. Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>2. Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3. Acredito que pareço feio</p>	<p>19</p>	<p>0. Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1. Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2. Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3. Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>
<p>15</p>	<p>0. Posso trabalhar tão bem quanto antes</p> <p>1. É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</p> <p>2. Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</p> <p>3. Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>	<p>20</p>	<p>0. Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</p> <p>1. Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</p> <p>2. Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</p> <p>3. Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p>
<p>16</p>	<p>0. Consigo dormir tão bem como o habitual</p> <p>1. Não durmo tão bem como costumava</p> <p>2. Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</p> <p>3. Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p>	<p>21</p>	<p>0. Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1. Estou menos interessado por sexo do que costumava</p> <p>2. Estou muito menos interessado por sexo agora</p> <p>3. Perdi completamente o interesse por sexo</p>
<p>17</p>	<p>0. Não fico mais cansado do que o habitual</p> <p>1. Fico cansado mais facilmente do que costumava</p> <p>2. Fico cansado em fazer qualquer coisa</p> <p>3. Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>		

ANEXO F

Escala de Sono da Doença de Parkinson



Nome: _____

Data: ____/____/2014

ESCALA DE SONO DA DOENÇA DE PARKINSON (PDSS)

MARQUE UM “ponto” AO LONGO DA LINHA, ONDE O SR. ACHAR MAIS APROPRIADO.
LEVE EM CONTA A ÚLTIMA SEMANA

1. Qualidade total de seu sono noturno é:



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



3. Você tem dificuldade em permanecer dormindo?



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



5. Você se remexe na cama?



6. Você sofre de sonhos perturbadores à noite?



7. Você sofre de alucinação perturbadora à noite (vendo ou ouvindo coisas que lhe dizem não existirem)?



8. Você levanta à noite para urinar?



9. Você tem incontinência urinária por que fica incapaz de se mover devido aos sintomas "off" (perda de ação dos remédios)?



10. Você sente dormência ou formigamento nos braços ou pernas que lhe acordam á noite?

A horizontal line with a vertical tick mark at each end. From each tick mark, an arrow points downwards to a rectangular box. The left box contains the word "Sempre" and the right box contains the word "Nunca".

11. Você tem câibras musculares dolorosas em seus braços ou pernas que lhe acordam à noite?

A horizontal line with a vertical tick mark at each end. From each tick mark, an arrow points downwards to a rectangular box. The left box contains the word "Sempre" and the right box contains the word "Nunca".

12. Você acorda cedo pela manhã numa posição dolorida de pernas e braços?

A horizontal line with a vertical tick mark at each end. From each tick mark, an arrow points downwards to a rectangular box. The left box contains the word "Sempre" and the right box contains the word "Nunca".

13. Você tem tremor quando acorda?

A horizontal line with a vertical tick mark at each end. From each tick mark, an arrow points downwards to a rectangular box. The left box contains the word "Sempre" and the right box contains the word "Nunca".

14. Você sente cansado e sonolento após acordar de manhã?

A horizontal line with a vertical tick mark at each end. From each tick mark, an arrow points downwards to a rectangular box. The left box contains the word "Sempre" and the right box contains the word "Nunca".

15. Você já adormeceu durante o dia?

A horizontal line with a vertical tick mark at each end. From each tick mark, an arrow points downwards to a rectangular box. The left box contains the word "Frequentemente" and the right box contains the word "Nunca".

ANEXO G

Escala de Sonolência de Epworth



Nome: _____

Data da avaliação: _____ Escore: _____

Assinatura do avaliador: _____

Tabelas, equações, questionários e valores de referência
Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - www.sbp.org.br

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?

Situações	Chance de cochilar - 0 a 3
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metro andando por 1 hora sem parar	
5. Deitado para descansar a tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro parado por alguns minutos no durante trânsito	
Total	

0 - nenhuma chance de cochilar

1 - pequena chance de cochilar

2 - moderada chance de cochilar

3 - alta chance de cochilar

Dez ou mais pontos – sonolência excessiva que deve ser investigada

Fonte - Johns MW. Sleep 1991; 14: 540- 5

Enviada pelo Dr Luiz Fernando F. Pereira. MG
Incluída no site em junho de 2007

ANEXO H

Escala de Fadiga da Doença de Parkinson



Nome: _____

Data da avaliação: _____ Escore: _____

Avaliador: _____

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

Está impressa abaixo uma série de afirmações sobre fadiga e o impacto que ela pode ter.

Quão bem essas afirmações descrevem suas sensações e experiências nas últimas duas semanas ?

Leia cada item e decida o quanto que você concorda ou discorda delas. Marque a alternativa apropriada.

Marque apenas uma alternativa para cada item e tente não deixar de marcar nenhuma.

		Discordo muito	Discordo	Não concordo, nem discordo	Concordo	Concordo muito
1	Eu tenho que descansar durante o dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Minha vida é limitada pela fadiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Eu fico cansado mais rapidamente que outras pessoas que eu conheço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	A fadiga é um dos meus 3 piores sintomas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Eu me sinto completamente exausto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	A fadiga me deixa relutante a me socializar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Demoro mais a terminar as coisas por causa da fadiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Eu tenho a sensação de peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Se eu não estivesse tão cansado eu poderia fazer mais coisas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Tudo que faço é um esforço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Eu me sinto cansado a maior parte do tempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Eu me sinto totalmente esgotado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	A fadiga me traz dificuldade para lidar com as atividades diárias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Eu me sinto cansado até quando eu não fiz nada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Por causa da fadiga eu faço menos no meu dia do que eu gostaria de ter feito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Eu fico tão cansado que eu quero me deitar onde quer que eu esteja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANEXO I

Questionário da Doença de Parkinson 39



QUESTIONÁRIO DA DOENÇA DE PARKINSON-39 (PDQ-39)

Assinale **um quadradinho** para cada questão
 Por ser portador da doença de Parkinson, durante o último mês, com que frequência...

	Nunca	De vez em quando	Às vezes	Freqüentemente	Sempre ou é impossível para mim
1. Teve dificuldades para participar de atividades recreativas que gosta de fazer?	<input type="checkbox"/>				
2. Teve dificuldades para cuidar de sua casa (por ex., fazer pequenos consertos, trabalho de casa, cozinhar)?	<input type="checkbox"/>				
3. Teve dificuldades para carregar sacolas de compras?	<input type="checkbox"/>				
4. Teve problemas para andar um quilômetro (10 quarteirões)?	<input type="checkbox"/>				
5. Teve problemas para andar 100 metros (1 quarteirão)?	<input type="checkbox"/>				
6. Teve problemas para se movimentar pela casa com a facilidade que gostaria?	<input type="checkbox"/>				
7. Teve dificuldades para se movimentar em locais públicos?	<input type="checkbox"/>				
8. Necessitou de alguém para acompanhá-lo ao sair?	<input type="checkbox"/>				
9. Sentiu-se assustado ou preocupado com medo de cair em público?	<input type="checkbox"/>				
10. Ficou sem sair de casa mais do que gostaria?	<input type="checkbox"/>				
11. Teve dificuldades para se lavar?	<input type="checkbox"/>				
12. Teve dificuldades para se vestir?	<input type="checkbox"/>				
13. Teve dificuldades para abotoar roupas ou amarrar sapatos?	<input type="checkbox"/>				
14. Teve problemas para escrever de maneira legível?	<input type="checkbox"/>				

Verifique se assinalou um quadradinho para cada questão, antes de passar à página seguinte.

Assinale um quadradinho para cada questão

	Nunca	De vez em quando	Às vezes	Frequente mente	Sempre ou é impossível para mim
15. Teve dificuldades para cortar a comida?	<input type="checkbox"/>				
16. Teve dificuldades para segurar uma bebida sem derramar?	<input type="checkbox"/>				
17. Sentiu-se deprimido/a?	<input type="checkbox"/>				
18. Sentiu-se isolado/a e só?	<input type="checkbox"/>				
19. Sentiu que poderia começar a chorar facilmente?	<input type="checkbox"/>				
20. Sentiu-se com raiva ou amargurado/a?	<input type="checkbox"/>				
21. Sentiu-se ansioso/a?	<input type="checkbox"/>				
22. Sentiu-se preocupado/a com seu futuro?	<input type="checkbox"/>				
23. Houve necessidade de esconder sua doença de Parkinson das outras pessoas?	<input type="checkbox"/>				
24. Evitou situações que tivesse que comer ou beber em público?	<input type="checkbox"/>				
25. Sentiu-se envergonhado/a em público por ter a doença de Parkinson?	<input type="checkbox"/>				
26. Sentiu-se preocupado/a com as reações de outras pessoas?	<input type="checkbox"/>				
27. Teve problemas de relacionamento com as pessoas mais próximas?	<input type="checkbox"/>				
28. Faltou apoio que precisava por parte do seu/sua esposo/a ou companheiro/a? Se não tem esposo/a ou companheiro/a, assinale aqui.	<input type="checkbox"/>				

29. Faltou apoio que precisava por parte de sua família ou amigos?

Por ser portador da doença de Parkinson, durante o último mês, com que frequência..
Verifique se assinalou um quadradinho para cada questão, antes de passar à página seguinte.

Verifique se assinalou um quadradinho para cada questão. Data da Avaliação: ___/___/___

	Nunca	De vez em quando	Às vezes	Freqüentemente	Sempre ou é impossível para mim
30. Adormeceu inesperadamente durante o dia?	<input type="checkbox"/>				
31. Teve problemas de concentração, por ex., ao ler ou assistir à televisão?	<input type="checkbox"/>				
32. Sentiu que sua memória estava ruim?	<input type="checkbox"/>				
33. Teve sonhos perturbadores ou alucinações?	<input type="checkbox"/>				
34. Teve dificuldades para falar?	<input type="checkbox"/>				
35. Sentiu-se incapaz de comunicar-se com clareza com as pessoas?	<input type="checkbox"/>				
36. Sentiu-se ignorado por outras pessoas?	<input type="checkbox"/>				
37. Teve câibras musculares dolorosas ou espasmos?	<input type="checkbox"/>				
38. Teve dores nas articulações ou em outras partes do corpo?	<input type="checkbox"/>				
39. Sentiu-se desconfortavelmente quente ou frio?	<input type="checkbox"/>				

ANEXO J

Carta de Anuência



CARTA DE ANUÊNCIA

Declaro para os devidos fins que concordo com a execução do projeto de tese de doutorado: **"ESTUDO DA FADIGA E TRANSTORNOS DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON"**, a ser desenvolvido pelo médico **Amdore Guescel C. Asano**, sob a orientação do Prof. Dr. Otávio Gomes Lins, que será realizado no ambulatório de Neurologia / Programa Pró-Parkinson do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Recife, 30 de junho de 2015

Márcio da Cunha Andrade

Prof. Márcio da Cunha Andrade
Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFPE

Dr. Márcio da Cunha Andrade
Neurologia
CRM: 6336-PE

Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano

Profª. Dra. Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano

Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano
Coordenação Programa Pró-Parkinson HC / UFPE
SAPE: 1727007


Hospital das Clínicas – Ambulatório de Neurologia, 2º. Andar – Avenida Professor Moraes
Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP 50670-901

www.proparkinson.wordpress.com

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Apêndice B – Ficha de registro de dados

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa: “**ESTUDO DA FADIGA E TRANSTORNOS DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON**”, que está sob a responsabilidade do pesquisador: AMDORE GUESCEL C ASANO, endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, Universidade Federal de Pernambuco - Hospital das Clínicas, 2º. andar - CEP 50.670-901 - Recife-PE, Tel.: 99748530 (inclusive ligações a cobrar), e-mail: amdoreasano@gmail.com.

Este Termo de Consentimento pode conter alguns tópicos que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa a quem está lhe entrevistando, para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre tudo que está respondendo. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade. A Doença de Parkinson é uma doença neurológica que pode acontecer em homens e mulheres, principalmente a partir de 50 anos, mas que pode ocorrer em pessoas mais jovens. As queixas são de : tremor de repouso, rigidez dos braços e das pernas, lentidão dos movimentos e falta de equilíbrio do corpo. É muito comum a pessoa apresentar problemas no sono tanto à noite como de dia, cansaço e dores pelo corpo, diminuição do cheiro das coisas, entre outros. Este estudo pretende investigar os problemas do sono e o cansaço que é também chamado de fadiga nesta doença através de exames especiais.

Os possíveis riscos que este tipo de estudo pode trazer são: constrangimento durante as respostas das questões da entrevista e desconforto (dor/mancha roxa) durante a coleta do material de sangue. Para minimizar os riscos de constrangimento, o pesquisador explicará cuidadosamente a importância da coleta, os possíveis desconfortos durante a mesma, considerados leves e temporários e caso persistam, a coleta será interrompida.

Como benefício direto, a entrevista proporcionará ao participante um melhor entendimento sobre os problemas do sono e da fadiga, recebendo orientações sobre o assunto e medidas de tratamento à medida que for sendo esclarecidas as suas dúvidas durante os exames. Como benefício indireto, este trabalho pretende um maior aprofundamento dos conhecimentos a respeito desta doença e um melhor entendimento de como ocorre o desenvolvimento dos problemas do sono e da fadiga.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação.

Os dados coletados nesta pesquisa através da ficha de avaliação ficarão armazenados em pastas de arquivo, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Hospital das Clínicas, pelo período de 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (**Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br**).

Amdore Guescel C Asano

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “ESTUDO DA FADIGA E TRANSTORNOS DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON”, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo pesquisador sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____ Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar.

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B

Ficha de Avaliação Clínica

**FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Nome: _____
 Prontuário: _____ Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: () M () F
 Profissão: _____ Telefone (s): _____ Idade atual: _____
 Endereço: _____
 Naturalidade: _____ Procedência: _____

Grau de Instrução:

- () Analfabeto () Ensino fundamental I () Completo () Incompleto
 () Ensino fundamental II () Ensino médio () Superior
 () Pós-Graduação () Ignorado

Estado civil: () Casado () Solteiro () Viúvo () Separado
 Tempo de acometimento pela DP: _____

Comorbidades:

- () Diabetes mellitus () Hipertensão arterial sistêmica () Tabagismo
 () Cardiopatia () Depressão () Alcoolismo
 () Hipotireoidismo () AVC () Demência
 () Outros

Antecedentes familiares de doenças neurológicas:

- () ELA () DP () Demência () Outros

Medicamentos em uso:

ANTI-PARKINSONIANOS:

- | | | | |
|-----------------------|-----|--------------------|-----|
| LEVODOPA /BENSERAZIDA | () | LEVODOPA/CARBIDOPA | () |
| PRAMIPEXOL | () | AMANTADINA | () |
| BIPERIDENO | () | ENTACAPONA | () |
| SELEGELINA | () | OUTROS | () |

ANTI-HIPERTENSIVOS:

ANTIDIABÉTICOS:

NEUROLÉPTICOS:

ANTIEMÉTICOS:

ANTIVERTIGINOSO:

ANTIEPILÉPTICO:

BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO

EXAMES COMPLEMENTARES:

TCC:

RM:

OUTROS: