

**GRACE HELENA LETRO**

**COMPLICAÇÕES MOTORAS E NÃO MOTORAS NA  
LEVODOPATERAPIA NA DOENÇA DE PARKINSON**

**Campinas**

**2012**





---

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**COMPLICAÇÕES MOTORAS E NÃO MOTORAS NA  
LEVODOPATERAPIA NA DOENÇA DE PARKINSON**

**Grace Helena Letro**

Tese de doutorado apresentada a Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas – área de concentração em Neurologia sob orientação da Profa. Dra. Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicius Quagliato.

Campinas 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

L569c Letro, Grace Helena, 1959 -  
Complicações motoras e não motoras na  
levodopaterapia na doença de Parkinson / Grace Helena  
Letro. -- Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Elizabeth Maria Aparecida  
Barasnevicus Quagliato.  
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Levodopa. 2. Discinesias. 3. Depressão. 4.  
Qualidade de vida. I. Quagliato, Elizabeth Maria  
Aparecida Barasnevicus. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Motor and non-motor complications in levodopa therapy in Parkinson's disease.

**Palavras-chave em inglês:**

Levodopa  
Dyskinesia  
Depression  
Quality of life

**Área de concentração:** Neurologia

**Titulação:** Doutor em Ciências Médicas

**Banca examinadora:**

Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicus Quagliato [Orientador]  
Vanderci Borges  
Henrique Ballalai Ferraz  
Anamarli Nucci  
Benito Pereira Damasceno

**Data da defesa:** 28-02-2012

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências Médicas

---

## Banca examinadora de Tese de Doutorado

---

Grace Helena Letro

---

Orientadora: Profa. Dra. Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicius Quagliato

---

<b>Membros:</b>	
Professor (a) Doutor (a) Vanderci Borges	
Professor (a) Doutor (a) Henrique Ballalai Ferraz	
Professor (a) Doutor (a) Anamarli Nucci	
Professor (a) Doutor (a) Benito Pereira Damasceno	
Professor (a) Doutor (a) Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicius Quagliato	

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

Data: 28/02/2012

---









Aos meus pais Azael e Mafalda *in memoriam*.



## **Agradecimientos**

---



Agradeço primeiramente a Deus, pela inspiração e força para a realização deste trabalho.

À Profa. Dra. Elizabeth M. Ap. Barasnevicius Quagliato que me concedeu a oportunidade de realizar mais este trabalho com ela.

Ao Prof. Dr. Benito Damasceno, por me ajudar num momento difícil do meu doutorado.

Ao Prof. Dr. Gabriel Figueiredo, pelo carinho e apoio nas minhas horas de desespero.

Ao meu grande amigo Prof. Dr. Everaldo Pinto Conceição, pelo carinho e preocupação.

A todos os pacientes que me ajudaram para que este trabalho fosse realizado.

Aos meus falecidos pais Mafalda e Azael que me ensinaram a ter determinação e coragem em todos os meus objetivos.

Ao meu irmão Alexandre, pelo apoio e carinho para que esta pesquisa fosse concluída.

Enfim, a todos os que, de alguma forma, ajudaram na realização deste trabalho.

Muito obrigada!



## **Sumário**

---





<b>Resumo</b> .....	xxxix
<b>Abstract</b> .....	xxxixv
<b>Apresentação</b> .....	xxxix
<b>1. Introdução</b> .....	45
<b>1.1 Levodopa</b> .....	47
<b>1.2-Flutuações motoras e discinesias</b> .....	48
<b>1.2.1- Prevalência e fatores de riscos das FM e discinesias</b> .....	49
<b>1.3- Flutuações não motoras</b> .....	50
<b>1.4- Oscilações das respostas motoras e não motoras</b> .....	52
<b>1.4.1- Deterioração de fim de dose ou <i>wearing-off</i></b> .....	52
<b>1.4.2- Atraso no início do efeito da dose de LD ou ausência de efeito</b> .....	53
<b>1.4.3- <i>Off</i> imprevisível ou fenômeno liga-desliga (<i>On-Off</i>)</b> .....	54
<b>1.4.4- Discinesias</b> .....	54
<b>1.4.4.1- Topografia das discinesias induzidas pela Levodopa</b> .....	55
<b>1.4.4.2- Discinesias de período <i>On</i></b> .....	55
<b>1.4.4.3- Discinesias bifásicas</b> .....	56
<b>1.4.4.4- Discinesias de período <i>Off</i></b> .....	56
<b>1.5- Fisiopatologia das FM, FNM e discinesias</b> .....	57
<b>1.6- Qualidade de vida na DP</b> .....	61
<b>1.7- Depressão na DP</b> .....	62
<b>1.7.1- Sintomas clínicos da depressão na DP</b> .....	63
<b>2. Objetivos</b> .....	65
<b>2.1. Objetivo Geral:</b> .....	67
<b>2.2. Objetivos Específicos</b> .....	67
<b>3. Casuística e Métodos</b> .....	69
<b>3.1- Os Critérios de inclusão</b> .....	71
<b>3.2- Os Critérios de exclusão</b> .....	71
<b>3.3- Método</b> .....	73
<b>3.4- Análise estatística</b> .....	73
<b>4. Resultados</b> .....	75
<b>5. Discussão</b> .....	87
<b>5.1 Flutuações Motoras e não motoras</b> .....	89



<b>5.2 Discinesias</b> .....	91
<b>6. Conclusão</b> .....	95
<b>7. Referências Bibliográficas</b> .....	99
<b>8. Anexos</b> .....	115



## **Lista de Abreviaturas**

---



A <sub>2A</sub>	Receptor de adenosina
AD	Agonista dopaminérgico
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido isoxazoleproprônio
BEEM	Bem estar emocional
BRET	Ressonância bioluminescente
<sup>11</sup> C-CNS5161	N-metil-3 (thiomethylphenil) cianamida
DAT	Transportador de dopamina
DID	Dyskinesia-improvement-dyskinesia
DLD	Discinesias induzidas pela levodopa
DP	Doença de Parkinson
ECP	Estimulação cerebral profunda
FM	Flutuações motoras
FNM	Flutuações não motoras
FRET	Ressonância fluorescente
5-HIAA	Ácido 5-hidroxi-indolacético
ICOMT	Inibidor da catecol-orto-metil-transferase
IMAO-B	Inibidor da monoaminoxidase B
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LD	Levodopa
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
mGluR	Receptor glutamatérgico metabotrópico
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetraidropiridina
NMDA	N-metil-D-aspartato
PDQ-39	Questionário de qualidade de vida na doença de Parkinson
PET	Tomografia por emissão de pósitron
PET-CT	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
QC	Cartão questionário
QDV	Qualidade de vida
Receptor NR2B/NMDA	Subtipo do receptor NMDA





$T_{\text{máx}}$   
UPDRS

Tempo de pico máximo da medicação  
Unified Parkinson's Disease Rating Scale



## **Lista de Tabelas**

---



		<b>Página</b>
Tabela 1.	Análise descritiva das variáveis numéricas – idade, idade de início da DP, tempo de doença. MEEM* e Beck**.	77
Tabela 2.	Análise descritiva das variáveis numéricas do questionário de qualidade de vida - PDQ-39.	77
Tabela 3.	Análise descritiva das variáveis numéricas da <i>UPDRS, Hoehn &amp; Yahr</i> e escala de atividades diárias de <i>Schwab &amp; England</i> período <i>Off</i> .	78
Tabela 4.	Análise descritiva das variáveis numéricas da <i>UPDRS, Hoehn &amp; Yahr</i> e escala de atividades diárias de <i>Schwab &amp; England</i> período <i>On</i> .	78
Tabela 5.	Número e porcentagem de pacientes segundo o estágio de <i>Hoehn &amp; Yahr</i> .	78
Tabela 6.	Frequência e porcentagem de pacientes com DP de acordo com o Inventário de depressão de Beck.	79
Tabela 7.	Frequência e porcentagem de pacientes com flutuações motoras e discinesias	79
Tabela 8.	Questionário de <i>wearing-off</i> (deterioração de fim de dose).	80
Tabela 9.	Diferenças entre pacientes com e sem flutuações motoras (média e desvio padrão).	82
Tabela 10	Diferenças entre pacientes com e sem discinesias (média e desvio padrão).	83
Tabela 11.	Análise de regressão logística univariada para flutuações motoras.	84
Tabela 12.	Análise de regressão logística multivariada para flutuações motoras.	84
Tabela 13.	Análise de regressão logística univariada para discinesias.	85
Tabela 14.	Análise de regressão logística multivariada para discinesias.	86



## **Resumo**

---





Estudar as complicações motoras e não motoras em um grupo de pacientes com DP em tratamento com levodopa (LD). Complicações motoras e não motoras foram avaliadas em 61 pacientes (22 mulheres e 39 homens) com DP usando LD. As escalas *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), estágio da doença *Hoehn & Yahr* e *Schwab & England* foram usadas para avaliar os pacientes nos períodos "on/off". *Wearing-off* motor e não motor foram identificados pelo Cartão Questionário de *Wearing-off* (QC). A depressão foi avaliada pelo Inventário de Depressão de Beck, e a percepção da qualidade de vida, pelo questionário de Qualidade de Vida na DP (PDQ-39). A média do tempo de doença foi de  $7.82 \pm 3.16$  anos. A idade de início dos sintomas foi de  $56.70 \pm 9.38$  anos, e a média de tempo de tratamento com LD foi de  $5.33 \pm 3.16$  anos. Flutuações motoras (FM) e discinesias foram observadas nos pacientes com DP em 78.6% e 45.9%, respectivamente. Os melhores preditores para as FM foram o tempo de tratamento com LD, *UPDRS* motor "on" e desconforto corporal (PDQ-39). O melhor preditor para as discinesias foi o tempo de doença. As FM foram mais bem identificadas pelo QC. Os sintomas não motores (FNM) mais frequentes foram ansiedade, alterações do humor, sensação dolorosa e dor e apareceram juntamente com as flutuações motoras. Conclusão: As flutuações motoras foram relacionadas com maior comprometimento motor, desconforto corporal e tempo de tratamento com LD. As discinesias foram correlacionadas com tempo de doença. As flutuações não motoras ocorreram simultaneamente às FM.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson, Levodopa, Complicações motoras e não motoras.



## **Abstract**

---



Study the motor and non-motor complications in a group of patients with Parkinson's disease (PD) treated with levodopa (LD). Motor and non-motor complications were assessed in 61 patients (22 women and 39 men) with PD using LD. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Hoehn & Yahr staging and Schwab & England ADL scale were used to assess the patients "on/off" period. Motor and non-motor wearing-off effects were identified by the Wearing-off Questionnaire Card (QC). Depression was assessed by the Beck Depression Inventory and the perception of quality of life by the PD Quality of Life questionnaire (PDQ-39). The mean disease duration was  $7.82 \pm 3.16$  years. The mean age at onset was  $56.70 \pm 9.38$  years and the mean duration of levodopa (LD) treatment was  $5.33 \pm 3.16$  years. Motor fluctuations (MF) and dyskinesias were observed in 78.6% and 45.9%, respectively, of PD patients. The prevalence of MF was best predicted by the duration of levodopa treatment, the UPDRS "on" motor score and bodily discomfort (PDQ-39). The prevalence of dyskinesias was best predicted by disease duration. Motor symptoms were best identified by the QC. The most frequent non-motor symptoms were anxiety, mood changes, aching and pain. Non-motor symptoms appeared along with motor symptoms. Conclusion: Motor fluctuations were related with greater motor impairment, bodily discomfort and duration of LD treatment. In addition, a correlation was found between dyskinesias and disease duration. Non-motor fluctuations occurred simultaneously with MF.

**Key words:** Parkinson's disease- Levodopa- motor and non-motor fluctuations



## **Apresentação**

---





A doença de Parkinson (DP) é uma afecção neurodegenerativa, que se inicia geralmente entre os 50 e 65 anos de idade. Sua prevalência é de 100 a 150 casos por 100.000 habitantes, aumentando sua incidência com a idade.

Na década de 1960, o tratamento da DP foi revolucionado com a introdução da levodopa (LD), proporcionando eficácia terapêutica até os dias de hoje.

Contudo, o tratamento com a LD no longo prazo é frequentemente acompanhado de oscilações das respostas motoras e não motoras (complicações motoras e não motoras).

Fazem parte das complicações motoras as flutuações motoras (FM) e as discinesias, e das não motoras (flutuações não motoras - FNM), os sintomas psíquicos, cognitivos, autonômicos e sensitivos.

Dentre as FM, a mais comum e uma das primeiras a aparecer é a deterioração de fim de dose (wearing-off), quando ocorre a recorrência previsível de sintomas motores e não motores que precedem a dose seguinte de LD e, geralmente, melhoram com uma nova dose de LD.

Embora a LD esteja relacionada a estas complicações, sua fisiopatologia ainda não foi totalmente compreendida.

Esta pesquisa tem o propósito de avaliar a frequência e os fatores associados às flutuações motoras (FM) e às discinesias induzidas pela LD em pacientes com DP e, se estas complicações poderiam desencadear depressão e / ou se haveria um prejuízo na percepção da qualidade de vida nestes parkinsonianos. Segundo Wichowicz et al. (2006), as discinesias são um dos fatores de risco para depressão na DP. Outros estudos associam a depressão às FM do tipo imprevisível (fenômeno liga-desliga) (Friedenberg e Cummings, 1989; Racetti et al., 2002). Também faz parte deste trabalho identificar quais os sintomas motores e os não motores mais frequentes que melhoram após o uso da LD, por meio de um questionário criado por Stacy et al. (2005).

Este estudo corrobora os dados da literatura para o reconhecimento dos fatores relacionados às FM e às discinesias, bem como identificarmos os sintomas motores e não motores apresentados pelos nossos pacientes, o que contribui para melhor abordagem terapêutica, possibilitando uma melhor qualidade de vida.



A presente pesquisa consta de uma introdução, na qual foi desenvolvido o referencial teórico sobre as complicações motoras e não motoras na DP. Os capítulos seguintes apresentam os objetivos e métodos, incluindo o material e os procedimentos adotados. A seguir os resultados, a discussão e a conclusão sobre a frequência e os fatores relacionados às FM e as discinesias e, à identificação de sinais e sintomas motores e não motores, que ocorrem na deterioração de fim de dose.



## **1. Introdução**

---



A levodopa (LD) é o medicamento mais eficaz para os sintomas motores da doença de Parkinson (DP) nos primeiros anos da sua evolução. Contudo, ao ser utilizado por um longo período, ocorre um declínio na duração dos benefícios de cada dose de LD, ocasionando as complicações motoras (flutuações motoras e discinesias).

Dentre as complicações motoras, a mais comum e, geralmente, a primeira a aparecer é a flutuação motora (FM) do tipo deterioração de fim de dose (*wearing-off*), quando os benefícios sintomáticos de uma dose anterior, não são mais mantidos até a próxima tomada da LD (Stacy et al., 2005).

Além das FM, podem ocorrer as não motoras (FNM), caracterizadas por uma ampla variação de sinais e sintomas, podendo ambas coexistir (WITJAS et al., 2002).

Hillen e Sage (1996) relataram que apenas 17% dos parkinsonianos que tinham FM apresentavam também FNM.

Stacy et al. (2005) criaram um questionário facilmente aplicável, que avalia se os sinais e sintomas motores e não motores melhoram após a administração da LD, caracterizando as FM e FNM. Esse questionário permite identificar a grande variabilidade dos sinais e sintomas que caracterizam o fenômeno deterioração de fim de dose, muitas vezes não detectados na avaliação clínica (Stacy et al., 2005).

## **1.1 Levodopa**

Cotzias et al. (1967a,b) demonstraram uma grande melhora dos sintomas motores na DP usando altas doses de LD. Entretanto, o início desse estudo se fez com Carlssone et al. (1957), ao reverter a acinesia após a administração de LD em animais que receberam reserpina, sugerindo o papel da deficiência de dopamina na DP. Ehringer e Hornykiewicz (1960) relataram uma dramática redução de dopamina no *striatum* de pacientes com DP.

O trabalho de Cotzias (1967a,b) é o marco divisório no tratamento da DP com LD. Contudo, os benefícios terapêuticos da LD foram prejudicados pelos efeitos colaterais como náuseas, vômitos decorrentes de seu metabolismo periférico. Em meados da década de 1970, a descoberta da dopa-decarboxilase periférica permitiu uma boa

tolerabilidade (Thanvi e Lo, 2004), e tornou-se uma droga mais segura, do que as outras, especialmente em idosos (Nutt e Wooten, 2005). Passados mais de 40 anos, continua sendo o padrão ouro contra os sintomas da DP (Olanow et al., 2004). A resposta terapêutica à LD constitui um dos critérios de sustentação para o diagnóstico clínico da DP Idiopática (Clarke e Davies, 2000), além de reduzir a mortalidade na DP (Hoehn, 1992; Karlisen et al., 2000, Rajput, 2001).

Infelizmente, complicações incapacitantes ocorrem dentro de meses e anos e, às vezes, dentro de semanas, após iniciado o tratamento com LD (Fahn, 1999), limitando muito a efetividade da droga. As FM e as discinesias são as primeiras razões para o retardo da iniciação da levodopaterapia (Fahn, 1999).

Tem sido motivo de controvérsias entre os estudiosos dos Distúrbios do Movimento se a terapia com a LD deve ser iniciada precocemente ou retardada, durante o curso da DP, em decorrência das complicações da medicação (Fahn e Parkinson Study Group, 2005).

## **1.2- Flutuações motoras e discinesias**

Na década de 1970, após a introdução da LD no tratamento da DP, observou-se que seu uso crônico era acompanhado pelo desenvolvimento de vários tipos de oscilações nas respostas motoras e pelo aparecimento de discinesias (Rascol et al., 2011).

Shoulson et al. (1975) observaram que as oscilações no desempenho motor se refletiam na avaliação laboratorial, com aumentos e quedas dos níveis de LD no plasma sanguíneo dos pacientes com DP do tipo dose dependentes (*wearing-off effect*). Paralelamente, havia mudanças súbitas entre os períodos *On* e *Off* (Marsden e Parkes, 1977).

O período *On* é quando o paciente está sob a ação da medicação antiparkinsoniana, apresentando melhora parcial ou total dos sintomas da enfermidade, e o período *Off*, o ressurgimento dos sintomas.

Há divergências se as FM e as discinesias estariam relacionadas à DP ou ao tratamento com LD e, conseqüentemente, se a LD deveria ser retardada ou mantida em



baixa dosagem (Blin et al., 1988; Fahn e Bresmann, 1984; Markham e Diamond, 1986; Melamed 1986; Poewe et al., 1986; Roos et al., 1990; Weiner, 1999).

Em estudos com animais, as FM e discinesias foram relacionadas ao grau de perda dos neurônios dopaminérgicos na substância negra (Schneider, 1989; Boyce et al., 1990a).

Entretanto, o tempo de tratamento e a dose de LD foram responsáveis pela prevalência das FM e das discinesias em animais tratados com MPTP (1-metil-4-fenil-1, 2,3,6-tetrahidropiridina) (Arai et al., 1996; Boyce et al., 1990b).

Ballard et al. (1985) observaram que os pacientes com parkinsonismo induzido por MPTP apresentaram uma depleção importante de neurônios dopaminérgicos nigrais, produzindo FM e discinesias intensas.

### **1.2.1- Prevalência e fatores de riscos das FM e discinesias**

As FM e discinesias podem ocorrer após um período curto de dois anos de tratamento com a LD, sendo alta a sua prevalência após cinco anos (Marsden e Parkes, 1977; Parkinson Study Group, 2000).

FM e discinesias foram observadas em pacientes adultos jovens com DP em uso de LD (Kostic et al., 1991; Schrag et al., 1998).

Holloway et al. (2004) encontraram FM em cerca de 30% dos pacientes com DP, após dois anos de tratamento com LD.

De acordo com Fahn e Bressman (1984), a relação entre discinesias e tempo de tratamento com LD não é clara.

O estudo ELLDOPA (Fahn et al., 2004) demonstrou a relação dose-resposta entre melhora do desempenho motor e dosagem de LD. Além disso, altas doses de LD eram mais prováveis de causar FM e aumentar as chances de induzir discinesias. Esse estudo mostrou que, após nove meses, quase um terço (29.7%) dos pacientes randomizados para 600mg/dia desenvolveram encurtamento de dose comparado com 18.2% de pacientes no grupo de 300 mg/dia e 16.3% de pacientes no grupo de 150mg/dia.

Schrag e Quinn (2000) fizeram um estudo com 124 pacientes numa comunidade com DP e observaram que as FM estavam fortemente relacionadas com o tempo de doença e a dose de LD, e as discinesias estavam associadas com o tempo de tratamento com LD.

Contudo, muitos pacientes em uso crônico de LD sofrem concomitantemente de FM e discinesias. Hauser et al. (2006) observaram que as FM e as discinesias parecem estar inter-relacionadas.

### **1.3- Flutuações não motoras**

As FNM caracterizam-se por sintomas cognitivo-psíquicos, autonômicos e sensitivos, cujo aparecimento relaciona-se às oscilações da LD. As publicações que abordam as FNM são escassas, se comparadas às motoras (Cardoso, 2003). As FNM podem ser mais incomodativas que as motoras (Martinez-Martin et al., 2007).

Como os sinais e sintomas não motores de deterioração de fim de dose variam bastante entre os pacientes, um grupo de especialistas em DP elaborou o Questionário de Sintomas do Paciente com base em uma revisão da literatura e numa visão consensual dos sintomas motores e não motores mais comuns associados à deterioração de fim de dose (Stacy et al., 2005).

A variação do humor é o sintoma psíquico mais observado, como a euforia no período *On* e a depressão no *Off*. Os episódios de depressão e ansiedade são complicações sérias da DP, mas os ataques de pânico são mais incapacitantes. Os ataques de pânico são súbitos e são descritos pelos pacientes como um sentimento incontrolável de morte iminente. Esta sensação assustadora desaparece subitamente após a dosagem seguinte (Routh et al., 1987; Stein et al., 1990).

A acatisia é outra forma de flutuação de caráter psiquiátrico. É definida como uma inquietação subjetiva, produzindo uma incapacidade de permanecer quieto, em pé ou em situações como dirigir ou comer. A acatisia na DP não se relaciona aos sintomas parkinsonianos como queixas somáticas, ansiedade, discinesias e depressão (Lang e Johnson, 1987). Alguns pacientes permanecem em constante movimento. Cerca de 50%

dos casos de acatisia associados à DP relacionam-se ao ciclo da LD, melhorando este sintoma quando o nível da dopamina cerebral for adequado (Cornella e Goetz, 1994):

Javoy-Agid e Agid Y (1980) sugeriram que a acatisia pode ser resultante de uma deficiência da via dopaminérgica envolvendo a via mesolímbica originada na área tegmental ventral, comprometida na DP.

Na literatura há poucos dados sobre as flutuações da função autonômica na DP. Os poucos estudos referem-se à função respiratória. De acordo com um trabalho realizado em Belo Horizonte, pacientes com DP em estágio avançado, e, principalmente, apresentando comprometimento de reflexos posturais, apresentaram alterações de parâmetros da espirometria, decorrentes da bradicinesia e da rigidez respiratória, mas nenhum paciente apresentou dispnéia. Alguns portadores de DP podem apresentar este sintoma, coincidindo com a discinesia bifásica (Cardoso, 2003).

As dores, disestesias e outros sintomas sensitivos podem estar ligados às FNM. A dor é um dos sintomas que flutua paralelamente aos sintomas motores (Machteld e Sage 1996; Raudino, 2001).

Machteld e Sage (1996) estudaram a natureza e a frequência dos sintomas não motores em 130 pacientes parkinsonianos com FM. Observaram a presença de FNM em 22 (17%) como um fenômeno de fim de dose. Os sintomas mais relatados foram náuseas, dispnéia, tosse, edema em membro inferior unilateral, dor em região proximal do membro e neuralgia do trigêmeo. Foram realizadas modificações no tratamento medicamentoso em 12 desses 22 pacientes, com sintomas não motores no período *Off*, com melhora dos sintomas em nove (75%) desses 12 pacientes.

Raudino (2001) avaliou as FM e FNM em 47 pacientes com DP, dentre os quais nove pacientes não tinham flutuações. Referiram somente FM 16 pacientes e 22 apresentavam FM e FNM. Cada paciente relatou uma média de dois a três sintomas não motores. Foram descritas alterações autonômicas como dificuldade para engolir (3 pacientes), calor (7), sudorese (11), frio (2), palidez (1), abdome distendido (1), dor abdominal (1), dor abdominal e pélvica (1), disfunção vesical (5), edema nos pés (2). Os distúrbios sensoriais referidos foram sensação de dispnéia (7), dor nos membros inferiores (1) e tremor interno (1). Os sintomas psíquicos e cognitivos foram depressão (3), ansiedade (4), pânico (2), sonolência (1) e confusão mental (1). As FNM foram

relatadas por cerca de 60% dos pacientes com FM, sendo geralmente mais leves que as motoras, embora as FNM gerassem muitas vezes incapacidade funcional.

Santens et al. (2006), por meio de um questionário com 18 itens para avaliação de sintomas motores e não motores de fim de dose, observaram que os sintomas motores foram mais freqüentes que os não motores, e que estes últimos nunca ocorreram isolados.

Dor no ombro é uma queixa comum na DP. De acordo com Vaserman-Lehuédé e Verin (1999), a dor no ombro na DP flutua com as manifestações motoras e responde à terapia dopaminérgica.

#### **1.4- Oscilações das respostas motoras e não motoras**

Nos estágios iniciais da DP, o tratamento com LD possibilita o controle dos sintomas motores com apenas três a quatro dosagens diárias. À medida que a DP progride, essa resposta motora é perdida e os pacientes passam a apresentar episódios de recorrência dos sintomas parkinsonianos durante o dia ou ainda à noite, os quais podem ser classificados em diferentes padrões de oscilações das respostas motoras. Essas oscilações no controle da regulação dopaminérgica também incluem os sintomas não motores.

##### **1.4.1- Deterioração de fim de dose ou *wearing-off***

Deterioração de fim de dose é a recorrência previsível de sintomas motores e/ou não motores que precedem a próxima dosagem de LD e geralmente melhoram com a dose de LD (Damiano et al., 2000). Este fenômeno indica uma fase mais complexa da DP (Stocchi et al., 2010).

Tremor e imobilidade logo ao acordar, melhorando depois da primeira dose de LD, podem ser os primeiros sintomas de deterioração de fim de dose apresentados pelos pacientes (Hametner e Seppi, 2010).

Uma das abordagens terapêuticas na deterioração de fim de dose é a diminuição dos intervalos entre cada dose de LD ou o aumento das doses individuais, proporcionando uma maior duração e eficácia, principalmente na DP avançada (Marsden, 1994; Nutt e Woodward, 1986).

Outra possibilidade para o tratamento da deterioração de fim de dose é a introdução de inibidores da catecol-orto-metil-transferase (ICOMT), inibidores da monoaminoxidase B (IMAO-B) ou, ainda, agonistas dopaminérgicos (AD) de meia vida longa. Pacientes com FM costumam fazer uso de todas essas abordagens terapêuticas para controle dos sintomas da DP (Hametner e Seppi, 2010). Nas FM refratárias, pode ser adotado o tratamento com apomorfina subcutânea ou de infusão contínua e, ainda, a infusão de LD enteral, mas não estão disponíveis no Brasil. A estimulação cerebral profunda (ECP) é outra abordagem terapêutica, mas pouco disponível no nosso país.

#### **1.4.2- Atraso no início do efeito da dose de LD ou ausência de efeito**

Atraso no início do efeito da dose de LD é a ausência da melhora dos sintomas parkinsonianos, após a administração de uma dose de LD, causada pela deficiência ou pelo retardo da absorção da LD na região proximal do jejuno ou através da barreira hematoencefálica, quando uma dieta rica em aminoácidos compete com a absorção da LD (Leenders et al., 1986; Nutt, 1990). Outra causa é o retardo no esvaziamento gástrico, característica comumente encontrada nesses pacientes, levando a uma dificuldade na absorção da LD (Djaldetti et al., 1996; Jost, 2010).

A diminuição de proteínas na dieta e a administração da LD com o estômago vazio são algumas das abordagens terapêuticas. Além disso, o esvaziamento gástrico pode ser otimizado pela redução ou suspensão de anticolinérgicos. O tratamento da constipação, queixa comum nesses pacientes, pode ser útil e, além disso, a erradicação da infecção por *Helicobacter pylori* tem possibilitado a melhora da farmacocinética da LD (Pierantozzi et al., 2006). Na vigência de um atraso *On* importante, a preparação oral solúvel (dispersível) de LD pode ser útil, por alcançar um  $T_{máx}$  (tempo de pico máximo da medicação) mais rápido, conseqüentemente, um efeito clínico mais rápido (Contin et al., 1999).

### **1.4.3- Off imprevisível ou fenômeno liga-desliga (*On-Off*)**

Na DP avançada, pacientes podem desenvolver uma oscilação intensa da resposta motora, do tipo aleatória, rápida e aparentemente sem relação com o horário da medicação anterior. Frequentemente, estas oscilações aleatórias, ou fenômeno liga-desliga, com duração de segundos são acompanhadas por discinesias e acinesia intensa também denominadas de *sudden Off* (*Off* imprevisível) (Hametner e Seppi, 2010).

Pacientes nesse estágio da DP são difíceis de tratar com medicação oral, necessitando de formas invasivas de tratamento como infusões dopaminérgicas ou estimulação cerebral profunda (ECP) (Baas, 2008).

### **1.4.4- Discinesias**

As discinesias são hipercinesias relacionadas às oscilações da ação da LD nos pacientes com DP. Não possuem relação com discinesia tardia, na qual, mesmo suspendendo a droga, o movimento involuntário permanece, ao contrário do que ocorre pela LD (Cardoso, 2003).

As discinesias induzidas pela LD apresentam-se como diferentes tipos de movimentos involuntários, entre eles a coreia, afetando os membros e o tronco, movimentos distônicos lentos, posturas distônicas e, mais raramente, mioclonia ou balismo. O tipo e o padrão topográfico das discinesias induzidas pela LD (DLD) relacionam-se ao ciclo *OnOff* subsequente à dose de LD (Hametner e Seppi, 2010).

#### **1.4.4.1- Topografia das discinesias induzidas pela Levodopa**

Geralmente, as discinesias surgem no lado mais comprometido pela DP (Poewe et al., 1988). Uma hipótese para esse predomínio seria uma hipersensibilidade maior dos receptores dopaminérgicos no *striatum* com maior denervação (Kisch et al., 1988).

Entretanto, a relação entre a lateralidade da DP e o aparecimento das discinesias não é consistente, tornando essa hipótese muito simplista (Hametner e Seppi, 2010). Há poucos estudos sobre a distribuição topográfica das discinesias induzidas por LD.

Segundo Marconi et al. (1994), as discinesias apresentam uma distribuição topográfica uniforme: os movimentos involuntários aparecem distalmente no membro inferior (distonia no pé), no lado mais afetado pela DP, seguido por uma distribuição ascendente. Esses autores observaram ainda, que as discinesias que se iniciam no pé foram predominantemente distônicas, enquanto as de origem proximal, do tipo coreicas. Esses mesmos autores postularam que o predomínio das respostas discinéticas para uma simples dose de LD iniciando no pé poderia ser decorrente de uma denervação maior na porção caudal do putâmen, recebendo projeções da área cortical da perna.

#### **1.4.4.2- Discinesias de período *On***

As discinesias de período *On* são do tipo coreicas ou balísticas, predominando nos membros e tronco. Geralmente iniciam no lado mais comprometido da DP. Podem envolver a face ou o pescoço e, neste caso, sua apresentação é predominantemente distônica (Luquin et al., 1992; Marconi et al., 1994). Geralmente, no início os pacientes não reconhecem as discinesias de período *On* como enfadonhas e incapacitantes. Entretanto, por vezes, podem interferir na qualidade de vida, necessitando de ajustes terapêuticos (diminuição da terapia dopaminérgica).

A discinesia de período *On* mais comum é a que ocorre no período de maior concentração plasmática da levodopa (discinesia de pico de dose), quando os pacientes apresentam um benefício da resposta com melhora dos sintomas da DP (Koller e Tse, 2004). Outra é a que aparece em toda a duração do período *On* (discinesias em onda quadrada).

Algumas abordagens terapêuticas são a amantadina, com comprovada eficácia antidiscinética (Snow et al., 2000 e Wolf et al., 2010); nos casos refratários, drogas dopaminérgicas de liberação contínua (sistema de bomba de apomorfina ou levodopa duodenal), infelizmente não disponíveis no Brasil. Outra abordagem é a estimulação cerebral profunda (ECP).

#### **1.4.4.3- Discinesias bifásicas**

As discinesias bifásicas são raras, e sua denominação se deve ao fato de que, após a tomada da LD, surge um período de movimento anormal, seguido por uma melhora motora, sucedida por um novo surto de discinesia e, então sobrevém o período *Off*. Nessa situação, usa-se o termo DID (*dyskinesia-improvement-dyskinesia*) (Cardoso, 2003). As discinesias bifásicas afetam os membros inferiores, podendo ser do tipo distônicas ou estereotípias; esta última geralmente assume um movimento de pedalar (Cardoso,2003; Luquin et al., 1992; Marconi et al., 1994).

Há alguma evidência para a eficácia da amantadina no tratamento das discinesias bifásicas (Paci et al., 2001).

#### **1.4.4.4- Discinesias de período *Off***

Durante o período *Off*, quando o nível de dopamina está baixo, as discinesias podem surgir. Sua característica clínica é a distonia dos membros inferiores, predominando no lado mais afetado pela doença, adquirindo uma postura equino-varo, com inversão do tornozelo, flexão dos artelhos e extensão do hálux (Poewe et al., 1988).

As distonias de período *Off* são observadas em 20 a 30 % dos pacientes com DP (Marconi et al., 1994; Nutt, 1990), de aparecimento logo pela manhã (distonia matutina), antes da primeira dose de LD (Melamed, 1979), geralmente associadas com dor (Pacchetti et al.,1995).

As distonias matutinas podem ser tratadas com o uso de uma dose de LD, antes de o paciente se levantar, ou pela administração de drogas de ação rápida, como a LD de preparação solúvel (dispersível), ou, ainda, apomorfina subcutânea. Outras possibilidades são os AD de longa duração, assim como a LD de liberação controlada, evitando a queda dos níveis de dopamina na noite anterior e, assim, prevenindo a distonia na manhã seguinte (Lees, 1987). Nos casos refratários, o uso de toxina botulínica pode ajudar no alívio dos sintomas (Pacchetti et al.,1995).



### 1.5- Fisiopatologia das FM, FNM e discinesias

O mecanismo fisiopatológico para o desenvolvimento das FM, FNM e discinesias ainda não foi totalmente elucidado. Em geral, admite-se o envolvimento de uma complexa interação de fatores farmacocinéticos periféricos e centrais, assim como farmacodinâmicos centrais e a liberação descontínua de dopamina para os receptores dopaminérgicos estriatais desempenhariam um papel essencial (Olanow et al., 2004). Entretanto, dois fatores são críticos para o desenvolvimento da estimulação pulsátil dos receptores: a extensa lesão do *striatum* e a administração crônica e intermitente de drogas com meia-vida curta, tais como a LD (Encarnacion e Hauser, 2008; Thanvi e Lo, 2004).

Em condições fisiológicas normais, os neurônios dopaminérgicos pré-sinápticos nas vias nigroestriatais disparam tonicamente, resultando numa liberação relativamente contínua de dopamina, proporcionando uma estimulação estável dos receptores estriatais pós-sinápticos (Chase, 1998a; Chase, 1998b; Encarnacion e Hauser, 2008). Com o avanço da DP, há uma perda de neurônios dopaminérgicos estriatais e terminais, levando a uma diminuição da capacidade de produzir, armazenar e regular a liberação de dopamina. E ainda, a perda da capacidade da manutenção de receptores remanescentes dependentes da disponibilidade de agentes exógenos dopaminomiméticos (Chase, 1998a; Encarnacion e Hauser, 2008; Obeso et al., 2000).

A estimulação intermitente dos receptores dopaminérgicos estriatais pela LD produz uma alteração da sinalização celular no neurônio espinhal dopaminérgico no *striatum*, potencializando as eferências gabaérgicas, principalmente dos receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA) (Chase, 1998a; Chase, 1998b; Encarnacion e Hauser, 2008; Oh et al., 2000).

A sensibilização estriatal mediada pelo glutamato resulta numa estimulação não fisiológica. Dá-se, então, uma cascata de eventos, envolvendo a indução de certos mensageiros intracelulares e proteínas. Este mecanismo produz padrões anormais de disparos dos gânglios da base, resultando em discinesias (Encarnacion e Hauser, 2008; Obeso et al., 2000; Olanow et al., 2000).

O glutamato age por meio de três receptores ionotrópicos: NMDA, AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido isoxazolepropiónico) e o kainato, além de mais oito receptores metabotrópicos (mGluR1-8) (Ferraguti e Shigemoto, 2006). O excesso de glutamato liberado no circuito motor dos gânglios da base desempenha um papel crucial na expressão dos sintomas da DP e na indução de complicações motoras (Calon et al., 2003; Gubelini et al., 2006).

A amantadina foi a primeira droga glutamatérgica que mostrou reduzir a intensidade das discinesias sem piorar os sintomas parkinsonianos (Stocchi et al., 2008). Por isso os antagonistas dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos têm sido testados por sua atividade antidiscinética em pacientes com DP (Chase e Oh, 2000). Entretanto, essas drogas provocam em muitos pacientes efeitos adversos significantes, como o prejuízo cognitivo (Stocchi et al., 2008).

Atualmente, os estudos têm voltado à atenção para os mGluR. Tais receptores seriam ativados principalmente na vigência de um excesso de glutamato na fenda sináptica, ativando os receptores perissinápticos. Deste modo, os mGluR atuariam na presença de um aumento da transmissão glutamatérgica. (Konradi et al., 2004).

Os mGluR5 apresentam uma discreta distribuição no cérebro (Hintermann et al., 2007).

Fuxe et al. (2008) descreveram uma interação antagônica entre os mGluR5 e os receptores dopaminérgicos do tipo D<sub>2</sub>. Em função desta especificidade funcional e da alta concentração estriatal, os mGluR5 são interessantes como alvo farmacológico (Conn et al., 2005).

Quattara et al. (2011) usando um ligante autorradiográfico seletivo para o mGluR5 investigaram seu envolvimento na DP em pacientes *post-mortem* os quais haviam apresentado deterioração de fim de dose ou discinesias. A pesquisa também foi realizada em macacos com lesões intranigrais pela neurotoxina MPTP com discinesias. O estudo mediu a densidade do mGluR5 nos cortes cerebrais de 11 indivíduos normais, 14 pacientes com DP e de macacos com MPTP, em relação às discinesias e à deterioração de fim de dose associadas ao tratamento com LD.

Os parkinsonianos com discinesias ou deterioração de fim de dose apresentaram maior concentração do ligante seletivo no putâmen e globo pálido interno e externo do

que os pacientes sem complicações e os controles. O putâmen e o globo pálido são as regiões mais implicadas no controle dos movimentos em relação ao núcleo caudado (Parent e Hazrati, 1995). Os putâmens de humanos e de macacos tinham um aumento do mGluR5 nesse estudo. O putâmen é inervado pelas aferências corticais do córtex motor, enquanto o núcleo caudado recebe projeções das áreas associativas do córtex (Parent e Hazrati, 1995). Os pesquisadores concluíram que drogas antagonistas do mGluR5 poderiam ter um papel importante contra a indução de complicações motoras pela LD.

Quattara et al. (2009) estudaram macacos MPTP e demonstraram uma estreita relação entre as DLD e o aumento dos receptores NMDA do tipo NR2B (subtipo de receptor NMDA)

A ativação do mGluR5 pode levar a uma potenciação do receptor NMDA. Supondo que isso seja a base das FM e das DLD, ao bloquear os mGluR5 haveria uma diminuição da hiperatividade glutamatérgica (Quattara et al., 2011).

Segundo Calabresi et al. (2008), a estimulação dos receptores dopaminérgicos D1 e D2 no *striatum* pela levodopaterapia ativa e inibe o ciclo adenil-ciclase, disparando um efeito oposto na sinalização da cascata do ciclo adenosina monofosfato (cAMP) implicado na potenciação de longo período e na depressão de longo período. Estas duas formas de plasticidade sináptica, nas sinapses córticoestriatais envolvendo os receptores NMDA constituem a base da DP e das DLD (Picconi et al., 2003; Quattara et al., 2011). A hiperexcitabilidade nos canais NMDA levam ao influxo de cálcio, que provavelmente mantém as células neuronais ativadas (Sidiropoulou et al., 2009). Os mGluR5 também são encontrados nas regiões perissinápticas e são ativados pelos surtos de potenciais de ação, além de interagirem com os receptores NMDA para modular os surtos de potenciais de ação de saída (Homayoun et al., 2004; Homayoun e Moghaddan, 2006).

Análises da transferência de energia por ressonância bioluminescente e fluorescente (BRET e FRET) sugeriram uma interação direta receptor-receptor entre o mGluR5, o receptor de adenosina ( $A_{2A}$ ) e receptor D2 os quais acentuam estas interdependências e sustentam o conceito de um mosaico  $A_{2A}/D2/mGluR5$  (Fuxe et al., 2008; Quattara et al., 2011). Este mosaico está localizado principalmente na via gabaérgica estriato-palidal, incluindo os terminais glutamatérgicos estriatais e numa localização extrassináptica, principalmente junto às espinhas dendríticas (Ferre et al., 2007).

Segundo Conn et al. (2005) e Quattara et al. (2011), o uso de drogas antagonistas do mGluR5 poderiam bloquear a habilidade deste receptor em aumentar a sinalização do receptor NMDA, produzindo um efeito antiparkinsoniano e antidiscinético, atuando na redução da excitabilidade dos neurônios gabaérgicos do circuito estriatopalidal.

Ahmed et al. (2011) estudaram a desregulação dos receptores NMDA pelo glutamato em pacientes com DP e DLD por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET). O marcador  $^{11}\text{C}$ -CNS 5161 [N-metil-3 (thiometilphenil) cianamida] foi usado para ativar os canais de íons do receptor NMDA, para comparar a função do glutamato em pacientes parkinsonianos com e sem DLD. A tomografia por emissão de pósitrons foi realizada nos pacientes nos períodos *On* e *Off*. Esse estudo demonstrou que no período *Off* os pacientes com ou sem DLD apresentavam níveis similares do marcador nos gânglios da base e no córtex motor, sugerindo que os níveis de ativação dos receptores NMDA eram similares. Entretanto, após a administração de LD, houve uma diferença na transmissão glutamatérgica entre os dois grupos: os pacientes sem DLD mostraram uma redução da absorção do  $^{11}\text{C}$ -CNS 5161 no caudado, putâmen e córtex motor, ao passo que os pacientes com DLD apresentavam um aumento relativo do marcador, nas mesmas regiões, em relação à medição anterior.

Conforme Ahmed et al. (2011), a redução da atividade dos receptores NMDA nos pacientes com DP sem DLD, após a administração da LD, pode ser resultante da estimulação do receptor D2. Os receptores D2 são expressos nos terminais das projeções córticoestriatais e agem na redução da liberação do glutamato e, por consequência, na diminuição da excitabilidade estriatal (Bamford et al., 2004; Surmier et al., 2007). Por outro lado, o aumento da atividade dos receptores NMDA nos pacientes com DLD, em relação ao período *On*, podem refletir um desacoplamento dos receptores NMDA hiperfosforilados da influência dos receptores D2 (Chase e Oh, 2000). Segundo Ahmed et al. (2011), os resultados encontrados no estudo com PET sustentam uma forte evidência para o aumento da transmissão glutamatérgica nos pacientes discinéticos comparados com os não discinéticos. Sendo assim, o uso de bloqueadores da transmissão glutamatérgica poderia melhorar as DLD (Ahmed et al., 2011).

O principal mecanismo das FM do tipo deterioração de fim de dose é a degeneração progressiva de neurônios dopaminérgicos pré-sinápticos, levando a uma perda da capacidade de armazenamento de dopamina no *striatum*, resultando em

concentrações de LD subterapêuticas entre as doses. Como consequência, há o retorno dos sintomas motores e não motores antes da dose seguinte de LD (Hametner e Seppi, 2010).

Uma hipótese para o *Off* imprevisível ou fenômeno liga-desliga é que fatores farmacodinâmicos e alterações de neuroplasticidade nos neurônios espinhais médios do *striatum* e o circuito dos gânglios da base estariam envolvidos (Hametner e Seppi, 2010).

Com relação às FNM, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos têm sido pouco estudados. O surgimento das FNM, concomitantemente, à terapia dopaminérgica faz supor que o sistema dopaminérgico tenha um papel semelhante ao desempenhado nas FM (Stocchi et al., 2010).

O aparecimento de FNM do tipo dor em região proximal do membro e sintomas mimetizando neuralgia do trigêmeo poderiam se originar nos gânglios da base ou substância negra (Machteld e Sage, 1996 e Nutt e Carter, 1984). Segundo Djaldetti et al. (2004), a neurodegeneração dopaminérgica interromperia as fibras dopaminérgicas descendentes inibitórias da substância negra. Isto levaria à perda do controle da atividade nociceptiva excitatória da primeira sinapse da região dorsal da medula espinhal. O *locus ceruleus* também possui conexões inibitórias para as áreas espinhais do núcleo trigeminal (Sasa et al., 1974). Os estados hipodopaminérgicos poderiam produzir dor em região proximal do membro ou neuralgia do trigêmeo por influência indireta nos núcleos e vias não dopaminérgicas (Sasa et al., 1974).

## **1.6- Qualidade de vida na DP**

Koplas et al. (1999) e Schrag et al. (2000) relataram um prejuízo da qualidade de vida (QdV) em pacientes parkinsonianos decorrentes do estágio da doença, depressão, distúrbios cognitivos e na forma rígidoacinéctica.

As flutuações motoras e as discinesias na DP, uma vez estabelecidas, podem desenvolver uma importante fonte de incapacidade. Vários estudos demonstram que as complicações motoras têm um impacto maior nos pacientes, referente à mobilidade e à percepção da QdV, além de aumentar as despesas com a saúde (Chapuis et al., 2005; Damiano et al., 2000; Dodel et al., 2001).

O prejuízo da QdV permanece controverso. As discinesias podem estar relacionadas com as dimensões mobilidade (Chapuis et al., 2005), atividades de vida diária (Damiano et al., 2000), estigma (Chapuis et al., 2005), comunicação (Chapuis et al., 2005; Damiano et al., 2000) e desconforto corporal (Damiano et al., 2000), quando avaliadas pelo PDQ-39 (Questionário de qualidade de vida na doença de Parkinson). Por outro lado, outros investigadores não encontraram um impacto significativo na qualidade de vida (Marras et al., 2004; Zach et al., 2004).

Em estudo multicêntrico realizado em Sydney, 94 % dos pacientes apresentavam discinesias há 15 anos e 46% as consideravam incapacitantes. Inversamente, 54% não as consideravam incapacitantes, e apenas 12 % dos pacientes apresentavam a forma gravemente incapacitante (Hely et al., 2005).

De acordo com Dowding et al. (2006), os pacientes com FM e discinesias têm os piores resultados do PDQ-39.

### **1.7- Depressão na DP**

Depressão é a complicação psiquiátrica mais comum na DP, afetando em torno de 40 a 50% dos pacientes (Cummings, 1992).

A presença de depressão em pacientes com doença de Alzheimer e DP é acompanhada por uma perda maior de neurônios no *locus ceruleus* (Chan-Palay e Asan, 1989).

Mayeux et al. (1984) avaliaram a depressão e o metabolismo da serotonina num grupo de pacientes com DP. Depressão maior e distímia foram encontradas em 39% dos parkinsonianos pelos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-III. A avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR) demonstrou que a concentração do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) (principal metabólito da serotonina) foi significativamente mais baixa nos pacientes depressivos em relação aos não depressivos e ao grupo controle.

De acordo com Schrag (2006), a depressão na DP segue um padrão bimodal com aumento de suas taxas no início e na fase tardia da doença, sendo pobre sua relação com a gravidade da doença, exceto quando é avaliada com o paciente no período “Off”

(sem a medicação), sugerindo que a disfunção nigroestriatal sozinha não é suficiente para explicar os sintomas depressivos na DP.

Gravidade da doença, maior comprometimento motor foram associadas com maior frequência de depressão maior nos pacientes com DP (Veiga et al., 2009).

Uma grande maioria dos estudos, ao longo dos anos, tem associado depressão às várias características relacionadas à DP como: incapacidade, gravidade da doença, envolvimento axial, comprometimento cognitivo e envolvimento do hemisfério esquerdo. Outros resultados foram menos consistentes em relação à idade de início, sexo feminino e episódios prévios de depressão (Alves, 2008; Verhagen, 2006).

Wichowicz et al. (2006) avaliaram a prevalência e os fatores que influenciavam a depressão na DP em pacientes poloneses. Os fatores de risco encontrados foram as atividades diárias avaliadas pela UPDRS (parte II), discinesias, gravidade da doença e distúrbio do sono.

Outros estudos publicados associam a depressão às FM do tipo imprevisíveis (fenômeno liga-desliga) (Friedenberg e Cummings, 1989; Nissenbaum et al., 1987; Racette et al., 2002). Entretanto, há algumas evidências para a dissociação entre distúrbios motores e alterações do humor neste tipo de flutuações, sugerindo mecanismos etiológicos independentes (Maricle et al., 1995; Richard et al., 2001).

### **1.7.1- Sintomas clínicos da depressão na DP**

O perfil dos sintomas depressivos observados na DP é diferente do apresentado por pacientes com depressão primária. As características da depressão na DP incluem aumento da disforia, irritabilidade, uma relativa ausência de culpa ou sentimento de fracasso e uma baixa taxa de suicídio, apesar da alta ideação suicida (Cummings, 1992).

O diagnóstico de depressão na DP é complicado pela sobreposição de sintomas das duas doenças. Os sinais depressivos como lentidão e retardo psicomotor, diminuição da expressão facial e apatia podem ser decorrentes dos sintomas motores da DP (Lemke, 2011).





## **2. Objetivos**

---



## 2.1. Objetivo Geral

Estudar as complicações da LD num grupo de pacientes com DP.

## 2.2. Objetivos Específicos

- Identificar a frequência de complicações motoras (flutuações e discinesias) pela LD na DP.
- Relacionar os fatores de risco para FM e os tipos de FM.
- Relacionar os fatores de risco para discinesias e os tipos discinesias.
- Identificar as flutuações motoras e não motoras na doença de Parkinson usando o questionário de *wearing-off* (deterioração de fim de dose).



### **3. Casuística e Métodos**

---



Os sujeitos foram incluídos na pesquisa após a leitura e assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo1) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Os pacientes foram convocados no Ambulatório de Distúrbio do Movimento e numa Clínica de Neurologia; e os que aceitaram participar da pesquisa foram incluídos.

### **3.1 Os Critérios de inclusão**

1. Diagnóstico de doença de Parkinson Idiopática segundo o banco de Cérebro de Londres (Hughes et al., 1992).

2. Exame de neuroimagem (tomografia e /ou ressonância nuclear magnética de crânio) para exclusão de outros diagnósticos.

3. Idade igual ou superior a 40 anos.

4. Tempo de doença maior ou igual a dois anos.

5. Em uso de levodopa num período maior ou igual a dois anos

6. Nível escolar maior ou igual a três anos.

7. Condições socioculturais para serem avaliados pelos instrumentos da pesquisa.

### **3.2 Os Critérios de exclusão**

1. Uso de substâncias bloqueadoras de dopamina.

2. Mini-Exame do Estado Mental menor que 21.

### 3.3 - Método

Os pacientes foram orientados a não tomarem a medicação num período de 12 horas antes da primeira avaliação e foram avaliados nos períodos *On* e *Off*. No dia da entrevista assinaram o termo de Consentimento (Anexo1) e, após a assinatura, foram avaliados com o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein et al.,1975) (Anexo 2). Ao término deste procedimento, foram aplicadas as subescalas I (estado mental, comportamento e humor), II (atividades de vida diária), III (motora) e IV (Complicações motoras, itens A e B – discinesias e flutuações clínicas, respectivamente) da *UPDRS* (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Fahn S, Elton R. L., 1987) (Anexo 3); a classificação segundo a escala modificada de *Hoehn & Yahr* para estadiamento da doença (Hoehn e Yahr, 1967) (Anexo 4); e a escala de atividades de vida diária (AVDs) de *Schwab & England* (Schwab & England,1969) (Anexo 5).

Os pacientes tomaram as suas doses habituais de levodopa e foram reavaliados após 60 minutos com a escala *UPDRS*, o estágio de *Hoehn & Yahr* e a escala de *Schwab & England*.

Foi aplicado um questionário para avaliação das características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com DP (Anexo 6).

Em seguida, foi utilizado o Inventário de Depressão de Beck (Beck et al.,1961) (Anexo 7) que é uma medida de autoavaliação dos sintomas de depressão. Esta escala é constituída de 21 perguntas, onde cada uma terá nota de 0 (zero) a 3 (três). Os escores são os seguintes: menor que 10: sem depressão; de 10 a 18: depressão leve; de 19 a 29: depressão moderada; e de 30 a 63: depressão grave.

Na sequência, foi realizada a avaliação da percepção da qualidade de vida (QdV) nos pacientes com a aplicação da Escala para a Qualidade de Vida na doença de Parkinson – PDQ-39 (Carod-Artal et al., 2007) (Anexo 8 ).

O PDQ-39 é um instrumento específico para avaliar o impacto da doença de Parkinson na qualidade de vida do indivíduo. É utilizado em muitos estudos clínicos, sendo constituído de 39 questões, divididas em oito domínios referentes aos aspectos de saúde afetados pela doença de Parkinson, que são: mobilidade (10 questões), atividades de vida diária (seis questões), bem estar emocional (seis questões), estigma (quatro questões), suporte social (três questões), cognição (quatro questões), comunicação (três



questões), e desconforto corporal (três questões). Possui cinco tipos de respostas alternativas referentes ao impacto causado pela DP, no mês anterior à data de aplicação do instrumento. A pontuação para cada questão varia de 0 (zero) a 4 (quatro) sendo que a resposta “nunca” equivale ao escore 0 (zero), “raramente”, ao escore 1 (um), algumas vezes, ao escore 2 (dois), “frequentemente”, ao escore 3 (três) e “sempre”, ao escore 4 (quatro). O resultado da pontuação do paciente para cada domínio é feito pela soma dos escores das questões, dividida pelo resultado da multiplicação por quatro (escore máximo de cada questão) do número total de questões em cada domínio. Por último, multiplica-se este resultado por 100. O escore de cada domínio varia em uma escala linear de 0 (zero) a 100, onde zero significa melhor e 100 uma pior qualidade de vida.

A identificação de sintomas motores e não motores foi realizada pela aplicação do Cartão Questionário de *Wearing-Off* (CQ) (Melo et al 2010; Stacy et al, 2005) (Anexo 9). O questionário, constituído de 19 questões, é auto-aplicável, e o paciente responde se apresenta determinado sintoma e se este melhora após o uso da LD. No presente estudo, após a orientação sobre a finalidade do questionário, ele foi aplicado pelo próprio examinador. Assim, se houvesse alguma dúvida, ela seria esclarecida.

### **3.4 Análise estatística**

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas (com medidas de posição e dispersão: média, desvio padrão, valores mínimo, máximo, mediana e quartis) das variáveis contínuas.

A análise das variáveis numéricas entre as flutuações foi realizada usando o teste de Mann-Whitney, devido à ausência de distribuição normal das variáveis.

Os testes Qui-Quadrado e exato de Fischer (para valores menores que cinco) foram usados para comparar as variáveis categóricas entre as flutuações.

A mesma análise estatística foi aplicada para os dados de discinesias.

Para determinar quais os fatores que mais contribuíram para a ocorrência de flutuações e discinesias, foi aplicada a Análise de Regressão Logística, modelos

univariado e múltiplo com critério *Stepwise* de seleção de variáveis, usando o programa SAS para Windows versão 9.1.3.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ( $p < 0.05$ ).

## **4. Resultados**

---



Foram avaliados 61 pacientes com DP em acompanhamento no ambulatório de Neurologia do Setor de Distúrbio do Movimento do Hospital de Clínicas da Unicamp e numa Clínica de Neurologia, sendo 22 (36.07%) do sexo feminino e 39 (63.09%) do sexo masculino.

**Tabela 1.** Análise descritiva das variáveis numéricas – idade, idade de início da DP, tempo de doença, MEEM\* e Beck\*\*.

<b>Variável</b>	<b>Média</b>	<b>DP<sup>1</sup></b>	<b>Mínimo</b>	<b>Q1<sup>2</sup></b>	<b>Mediana</b>	<b>Q3<sup>3</sup></b>	<b>Máximo</b>
Idade (anos)	64.52	8.26	50.00	59.00	65.00	69.00	85.00
Idade Início (anos)	56.70	9.38	40.00	50.00	57.00	63.00	77.00
Tempo de doença (anos)	7.82	3.91	2.00	5.00	7.00	10.00	20.00
Tempo LD (anos)	5.33	3.16	2.00	3.00	5.00	7.00	16.00
Dosagem LD	618.44	223.37	300.00	400.00	600.00	800.00	1100.00
MEEM*	27.28	2.72	23.00	24.00	28.00	30.00	30.00
Beck**	9.26	5.97	0.00	5.00	7.00	12.00	28.00

<sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Quartis inferior; <sup>3</sup>Quartis superior; \*Mini Exame do Estado Mental; \*\*Inventário de Depressão de Beck.

**Tabela 2.** Análise descritiva das variáveis numéricas do questionário de qualidade de vida - PDQ-39.

<b>Variável</b>	<b>Média</b>	<b>DP<sup>1</sup></b>	<b>Mínimo</b>	<b>Q1<sup>2</sup></b>	<b>Mediana</b>	<b>Q3<sup>3</sup></b>	<b>Máximo</b>
Mobilidade	28.47	24.50	0.00	12.50	20.00	42.50	100.00
AVDs	27.52	23.84	0.00	12.50	20.83	33.33	91.66
BEEM*	26.02	20.19	0.00	8.33	25.00	33.33	79.16
Estigma	20.94	28.40	0.00	0.00	12.50	31.25	100.00
Suporte social	6.83	12.50	0.00	0.00	0.00	8.33	50.00
Cognição	21.13	17.11	0.00	6.25	18.75	31.25	66.66
Comunicação	18.85	17.99	0.00	0.00	16.66	33.33	66.66
Desconforto corporal	24.65	22.10	0.00	0.00	25.00	33.33	83.33

<sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Quartis inferior; <sup>3</sup>Quartis superior; \*Bem Estar Emocional.

**Tabela 3.** Análise descritiva das variáveis numéricas da *UPDRS*, *Hoehn & Yahr* e escala de atividades diárias de *Schwab & England* período *Off*.

Variável	Média	DP <sup>1</sup>	Mínimo	Q1 <sup>2</sup>	Mediana	Q3 <sup>3</sup>	Máximo
<i>UPDRS Motor Off</i> *	31.08	12.66	12.00	22.00	28.00	41.00	81.00
<i>UPDRS Total Off</i> *	45.08	18.21	18.00	33.00	40.00	59.00	115.00
<i>H &amp; Y Off</i> **	2.16	0.38	1.50	2.00	2.00	2.50	3.00
<i>S &amp; E Off</i> ***	75.25	7.44	50.00	70.00	80.00	80.00	90.00

<sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Quartis inferior; <sup>3</sup>Quartis superior; \**Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; \*\*estágio da doença de *Hoehn & Yahr*; \*\*\*AVDs de *Schwab & England*.

**Tabela 4.** Análise descritiva das variáveis numéricas da *UPDRS*, *Hoehn & Yahr* e a escala de atividades diárias de *Schwab & England* período *On*.

Variável	Média	DP <sup>1</sup>	Mínimo	Q1 <sup>2</sup>	Mediana	Q3 <sup>3</sup>	Máximo
<i>UPDRS Motor On</i> *	15.21	11.17	4.00	7.00	13.00	21.00	71.00
<i>UPDRS Total On</i> *	22.74	15.32	5.00	12.00	18.00	31.00	94.00
<i>H &amp; Y On</i> **	1.62	0.55	1.00	1.00	2.00	2.00	3.00
<i>S &amp; E On</i> ***	85.25	6.73	60.00	80.00	90.00	90.00	90.00

<sup>1</sup>Desvio Padrão; <sup>2</sup>Quartis inferior; <sup>3</sup>Quartis superior; \**Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; \*\*estágio da doença *Hoehn & Yahr*; \*\*\*AVDs de *Schwab & England*.

**Tabela 5.** Número e porcentagem de pacientes segundo o estágio de *Hoehn & Yahr*.

Estágio de <i>Hoehn &amp; Yahr</i>	Número e porcentagem	
	<i>On</i>	<i>Off</i>
1.0	23 (37.70%)	-----
1.5	7 (11.48%)	6 (9.84%)
2.0	25 (40.98%)	35 (57.38%)
2.5	5 (8.20%)	15 (24.59%)
3.0	1 (1.64%)	5 (8.20%)

**Tabela 6.** Frequência e porcentagem de pacientes com DP de acordo com o Inventário de depressão de Beck.

<b>Escore</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem %</b>
<10 (sem depressão)	37	60.66
10-18 (depressão leve)	18	29.51
19-29 (depressão moderada)	6	9.84

**Tabela 7.** Frequência e porcentagem de pacientes com flutuações motoras e discinesias.

<b>Variável</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
<b>Flutuações*</b>	48	78.69*
Deterioração de fim de dose	35	72.90
Offs imprevisíveis	11	22.92
Flutuações paradoxais	6	12.50
<b>Discinesias**</b>	28	45.90**
Pico de dose	13	46.42
Difásica	4	14.28
Período Off	6	21.42
Distonia matutina	5	17.85

\*Exceto a porcentagem de pacientes que apresentaram flutuações motoras (FM) as quais foram calculadas pela porcentagem de todos os pacientes com DP; os tipos de FM foram calculados pelo percentual de pacientes que apresentaram FM. \*\*Exceto a porcentagem de pacientes que apresentaram discinesias as quais foram calculadas pela porcentagem de todos os pacientes com DP; os tipos de discinesias foram calculados pelo percentual de pacientes com DP que apresentaram discinesias.

**Tabela 8.** Questionário de *wearing-off* (deterioração de fim de dose).

<b>Variável</b>	<b>Pacientes (n)</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
Tremor	33	54.10
Dificuldade na fala	24	39.34
Ansiedade	15	24.59
Sudorese	2	3.28
Alterações do humor	15	24.59
Fraqueza	30	49.18
Desequilíbrio	13	21.31
Movimentos lentos	45	73.77
Dificuldade na agilidade	42	68.85
Dormência	5	8.20
Rigidez generalizada	23	37.70
Ataques de pânico	3	4.92
Lentificação de pensamento	9	14.75
Desconforto abdominal	3	4.92
Cãimbra	7	11.40
Dificuldade para levantar da cadeira	18	29.51
Sensação de quente e frio	4	6.56
Dor	13	21.31
Sensação dolorosa	15	24.59

As FM predominaram sobre as não motoras sendo as mais frequentes movimentos lentos, dificuldade na agilidade, tremor e fraqueza. As FNM foram ansiedade, alterações do humor, sensação dolorosa e dor. Entretanto, houve um total de 82 queixas não motoras, pois muitos pacientes apresentavam mais de uma queixa. Todos os pacientes referiram melhora dos sinais e sintomas, após o uso da LD.

A análise comparativa das variáveis categóricas: gênero, idade atual, tempo de tratamento com LD, Beck, *Hoehn & Yahr On e Off* e *Schwab & England On e Off* com FM (em Anexos).



Não houve associação entre FM e gênero nem entre FM e idade atual ( $p=0.342$  e  $p=0.724$ , respectivamente; teste exato de Fischer)

Observamos associação entre tempo de tratamento com LD maior ou igual a cinco anos ( $p=0.004$ ; teste do Qui-Quadrado).

Não houve associação entre FM e depressão pelo Inventário de depressão de Beck ( $p=0.799$ ; teste exato de Fischer). Nos períodos *On* e *Off* observamos associação entre FM e a gravidade da doença (Hoehn & Yahr) ( $p=0.006$  e  $p=0.004$ , respectivamente; teste exato de Fischer).

Encontramos correlação entre FM e incapacidade motora pela escala de AVDs de Schwab & England no período *Off* ( $p=0.015$ ; teste exato de Fischer). Houve um aumento das FM e incapacidade motora pela escala de AVDs de Schwab & England período *On*, porém não foi significativa ( $p=0.063$ ; teste exato de Fischer).

A análise comparativa das variáveis categóricas: gênero, idade atual, tempo de tratamento com LD, Beck, Hoehn & Yahr *On* e *Off* e Schwab & England *On* e *Off* com discinesias (em Anexos).

Não encontramos correlação entre discinesias e gênero ou idade atual ( $p=0.630$  e  $p=0.286$ , respectivamente; teste exato de Fischer) e apenas uma tendência com tempo de tratamento com LD maior ou igual a cinco anos e discinesias ( $p=0.053$ ; teste do Qui-Quadrado).

Não observamos correlação entre discinesias e depressão pelo Inventário de Depressão de Beck ( $p=1.000$ ; teste de exato de Fischer). Não houve associação entre discinesias e a gravidade de doença (Hoehn & Yahr) nos períodos *On* e *Off* ( $p=0.445$  e  $p=0.221$ , respectivamente; teste exato de Fischer).

Não houve associação entre discinesias e incapacidade motora pela escala de AVDs de Schwab & England no período *On* ( $p=0.645$ ). Houve apenas uma tendência entre discinesias e incapacidade motora no período *Off* ( $p=0.069$ ; teste de exato de Fischer).

**Tabela 9.** Diferenças entre pacientes com e sem flutuações motoras (média e desvio padrão).

Variável	Com (n=48)	Sem (n=13)	p-valor
Idade (anos)	64.83/8.01	63.38/9.40	$p=0.407$
Idade início (anos)	56.52/9.49	57.38/9.33	$p=0.937$
Tempo doença (anos)	8.31/4.13	6.00/2.27	$p=0.059$
Tempo LD (anos)	5.88/3.27	3.31/1.49	<b><math>p=0.004</math></b>
MEEM**	27.27/2.67	27.31/3.01	$p=0.849$
Beck***	9.35/6.05	8.92/5.88	$p=0.993$
Mobilidade $\alpha$	32.17/25.61	14.81/13.25	<b><math>p=0.020</math></b>
AVDS $\alpha$	31.07/25.15	14.42/11.36	<b><math>p=0.030</math></b>
BEEM $\alpha$	28.21/21.25	17.94/13.44	$p=0.124$
Estigma $\alpha$	22.44/29.80	15.39/22.63	$p=0.476$
Sup.Social $\alpha$	7.29/13.27	5.13/9.34	$p=0.822$
Cognição $\alpha$	23.44/17.03	12.60/15.10	<b><math>p=0.034</math></b>
Comunicação $\alpha$	19.96/17.84	14.74/18.68	$p=0.265$
Desc.Corporal $\alpha$	28.38/22.22	10.90/15.73	<b><math>p=0.010</math></b>
UPDRS motor off <sup>1</sup>	33.92/12.62	20.62/5.20	<b><math>p&lt;0.001</math></b>
UPDRS total off <sup>1</sup>	49.29/17.90	29.54/8.44	<b><math>p&lt;0.001</math></b>
Hoehn & Yahr off <sup>2</sup>	2.24/0.37	1.85/0.24	<b><math>p&lt;0.001</math></b>
Schwab & England off	73.75/7.33	80.77/4.94	<b><math>p=0.002</math></b>
UPDRS motor on <sup>1</sup>	17.44/11.57	7.00/2.68	<b><math>p&lt;0.001</math></b>
UPDRS total on <sup>1</sup>	25.88/15.72	11.15/4.56	<b><math>p&lt;0.001</math></b>
Hoehn & Yahr on <sup>2</sup>	1.75/0.54	1.15/0.32	<b><math>p&lt;0.001</math></b>
Schwab & England on	84.17/7.10	89.23/2.77	<b><math>p=0.009</math></b>

\*Valor-p referente ao teste de Mann-Whitney para comparação entre as flutuações (Sim vs Não); \*\*MEEM (Mini-Exame do Estado Mental); \*\*\*Beck (Inventário de Depressão de Beck);  $\alpha$ Parkinson's Disease Questionnaire of quality of life (PDQ-39); <sup>1</sup>Unified Parkinson's Disease Rating Scale; <sup>2</sup>Hoehn & Yahr (estágio da doença). O nível de significância adotado foi de 5% ( $p<0.05$ ).

Observamos associações entre FM e tempo de tratamento com LD e entre FM e QdV nos domínios – mobilidade, AVDs, cognição e desconforto corporal do PDQ-39 (teste de Mann – Whitney).

Encontramos associação entre FM e gravidade da doença (Hoehn & Yahr) e ainda correlação com a escala de AVDs (Schwab & England) (teste de Mann-Whitney).

Houve associação entre FM e UPDRS total e entre FM e UPDRS motor (teste de Mann-Whitney).

**Tabela 10.** Diferenças entre pacientes com e sem discinesias (média e desvio padrão).

Variável	Com (n=48)	Sem (n=13)	p-valor
Idade (anos)	62.89/8.47	65.91/7.95	$p=0.057$
Idade início (anos)	53.89/9.38	59.09/8.83	<b><math>p=0.021</math></b>
Tempo doença (anos)	9.00/3.73	6.82/3.84	<b><math>p=0.010</math></b>
Tempo LD (anos)	5.96/3.33	4.79/2.94	$p=0.119$
MEEM**	27.68/2.75	26.94/2.69	$p=0.212$
Beck***	9.25/6.56	9.27/5.52	$p=0.546$
Mobilidade $\square$	28.01/23.21	28.86/25.89	$p=0.942$
AVDS $\square$	30.95/22.03	24.62/25.24	$p=0.098$
BEEM $\square$	28.72/20.77	23.73/19.72	$p=0.282$
Estigma $\square$	25.07/27.61	17.42/29.01	$p=0.110$
Sup.Social $\square$	8.04/13.88	5.81/11.31	$p=0.731$
Cognição $\square$	22.74/15.88	19.76/18.21	$p=0.362$
Comunicação $\square$	20.53/20.09	17.42/16.18	$p=0.647$
Desc.Corporal $\square$	22.91/21.47	26.13/22.85	$p=0.567$
UPDRS motor off <sup>1</sup>	33.46/10.80	29.06/13.89	$p=0.062$
UPDRS total off <sup>1</sup>	49.00/15.69	41.76/19.73	<b><math>p=0.036</math></b>
Hoehn & Yahr off <sup>2</sup>	2.18/0.31	2.14/0.44	$p=0.480$
Schwab & England off	73.93/5.67	76.36/8.59	$p=0.081$
UPDRS motor on <sup>1</sup>	15.14/8.25	15.27/13.29	$p=0.438$
UPDRS total on <sup>1</sup>	22.89/11.03	22.61/18.36	$p=0.192$
Hoehn & Yahr on <sup>2</sup>	1.68/0.55	1.58/0.56	$p=0.516$
Schwab & England on	85.36/5.76	85.15/7.55	$p=0.769$

\*Valor-p referente ao teste de Mann-Whitney para comparação entre as discinesias (Sim vs Não); \*\*MEEM (Mini-Exame do Estado Mental); \*\*\*Beck (Inventário de Depressão de Beck);  $\square$ Parkinson's Disease Questionnaire of quality of life (PDQ-39); <sup>1</sup>Unified Parkinson's Disease Rating Scale; <sup>2</sup>Hoehn & Yahr (estágio da doença).O nível de significância adotado foi de 5% ( $p<0.05$ ).

Houve associações entre discinesias e idade de início, tempo de doença e ainda discinesias e comprometimento da escala UPDRS total no período Off (teste de Mann-Whitney). Observamos apenas uma tendência entre discinesias e comprometimento motor (teste de Mann-Whitney).

**Tabela 11.** Análise de regressão logística univariada para flutuações motoras.

Variável *	Categorias	p-valor	OR**	IC 95%OR
Gênero	Masculino (ref.)		1.00	-----
	Feminino	0.279	2.18	0.53-8.98
Idade	50-59 anos (ref.)		1.00	-----
	60-69 anos	0.395	1.85	0.47-7.57
	≥ 70 anos	0.681	1.41	0.27-7.28
Idade	Variável contínua (anos)	0.573	1.022	0.947-1.104
Idade de início	Variável contínua (anos)	0.767	0.990	0.927-1057
Tempo de doença	Variável contínua (anos)	0.066	1.228	0.987-1.528
Tempo de LD	< 5 anos (ref.)	----	1.00	-----
	≥ 5 anos	<b>0.010</b>	8.40	1.67-42.16
Beck ***	<10 (ref.)		1.00	-----
	10-18	0.458	0.61	0.16-2.27
	19-29	0.896	1.17	0.12-11.62
Mobilidade****	Variável contínua (escore)	<b>0.036</b>	1.049	1.003-1096
AVDs****	Variável contínua (escore)	<b>0.040</b>	1.052	1.002-1.104
BEEM****	Variável contínua (escore)	0.111	1.031	0.993-1.071
Estigma****	Variável contínua (escore)	0.430	1.010	0.985-1.036
Sup Social****	Variável contínua (escore)	0.580	1.016	0.961-1.074
Cognição****	Variável contínua (escore)	<b>0.049</b>	1.047	1.001-1.097
Comunicação****	Variável contínua (escore)	0.354	1.018	0.980-1.057
Desc Corporal****	Variável contínua (escore)	<b>0.016</b>	1.053	1.009-1.098
UPDRS motor Off	Variável contínua (escore)	<b>0.003</b>	1.200	1.062-1.355
UPDRS total Off	Variável contínua (escore)	<b>0.003</b>	1.144	1.049-1.248
Hoehn/Yahr Off	1.5 (ref.)		1.00	-----
	2.0	0.064	5.78	0.90-37.08
	2.5	<b>&lt;0.001</b>	55.80	2.25-1386.31
	3.0	<b>0.029</b>	19.80	1.01-527.26
Schwab/England Off	80-90% (ref.)		1.00	-----
	50-70%	<b>0.014</b>	14.18	1.71-117.76
UPDRS motor On	Variável contínua (escore)	<b>0.008</b>	1.361	1.084-1.710
UPDRS total On	Variável contínua (escore)	<b>0.004</b>	1.226	1.066-1.409
Hoehn/Yahr On	1.0 (ref.)		1.00	-----
	1.5	0.485	1.92	0.31-12.05
	2.0	<b>0.008</b>	18.46	2.12-160.66
	2.5 ou 3.0	0.051	10.11	0.51-200.54
Schwab/England On	90% (ref.)		1.00	-----
	60-80%	<b>0.026</b>	11.04	1.33-91.68

\*sem flutuações (n=13); com flutuações (n=48). Ref: nível de referência; \*\*OR: razão de referência para flutuações; IC 95% OR: intervalo de confiança para OR (Odds Ratio), \*\*\* Inventário de depressão de Beck; \*\*\*\* Questionário de qualidade de vida específico para DP.

**Tabela 12.** Análise de regressão logística multivariada para flutuações motoras.

Variável*	Categorias	p-valor	OR**	IC95% OR
UPDRS motor On <sup>1</sup>	Variável contínua (escore)	<b>0.012</b>	1.639	1.116 - 2.406
Tempo de LD	<5anos	----	1.000	-----
	≥5 anos	<b>0.005</b>	77.97	3.79 - 999.99
Desc Corporal	Variável contínua (escore)	<b>0.016</b>	1.115	1.021 – 1.218

\*sem flutuações (n = 13); com flutuações (n = 48). Ref: nível de referência; \*\*OR: razão de referência para flutuações; IC 95% OR: intervalo de confiança para OR (Odds Ratio); <sup>1</sup>Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Pelos resultados obtidos da análise multivariada com critério *Stepwise* de seleção de variáveis, observamos que as variáveis da escala da *UPDRS* motora período *On*, o tempo de tratamento com LD e desconforto corporal foram selecionadas como significativamente associadas às FM. Os pacientes com maior risco de FM são os que possuem os maiores valores da escala *UPDRS* motora *On* (a cada ponto, o risco de Flutuações aumenta 64.9%), o tempo tratamento com LD maior ou igual a cinco anos (o risco é 78.0 vezes maior) e com maiores valores de desconforto corporal (a cada ponto, o risco aumenta 11.5%).

**Tabela 13.** Análise de regressão logística univariada para discinesias.

Variável *	Categorias	p-valor	OR**	IC 95%OR
Gênero	Masculino (ref.)		1.00	-----
	Feminino	0.630	1.29	0.45-3.69
Idade	≥ 70 anos (ref.)		1.00	-----
	60-69 anos	0.722	1.27	0.34-4.75
	50-59 anos	0.159	2.83	0.67-12.02
Idade	Variável contínua (anos)	0.159	0.954	0.894-1.018
Idade de início	Variável contínua (anos)	<b>0.035</b>	0.938	0.883-0.996
Tempo de doença	Variável contínua (anos)	<b>0.037</b>	1.170	1.009-1.357
Tempo de LD	< 5 anos (ref.)		1.00	-----
	≥ 5 anos	0.055	2.77	0.98-7.85
Beck ***	≤ 10 (ref.)		1.00	-----
	10-18	0.916	0.94	0.30-2.92
	19-29	0.854	1.18	0.21-6.61
Mobilidade****	Variável contínua (escore)	0.891	0.999	0.978-1.020
AVDs****	Variável contínua (escore)	0.302	1.011	0.990-1.034
BEEM****	Variável contínua (escore)	0.337	1.013	0.987-1039
Estigma****	Variável contínua (escore)	0.297	1.010	0.991-1.028
Sup Social****	Variável contínua (escore)	0.487	1.015	0.974-1.057
Cognição****	Variável contínua (escore)	0.496	1.010	0.981-1.041
Comunicação****	Variável contínua (escore)	0.499	1.010	0.982-1.039
Desc Corporal****	Variável contínua (escore)	0.569	0.993	0.970-1.017
<i>UPDRS</i> motor <i>Off</i>	Variável contínua (escore)	0.183	1.029	0.986-1.074
<i>UPDRS</i> total <i>Off</i>	Variável contínua (escore)	0.129	1.024	0.993-1.055
<i>Hoehn/Yahr Off</i>	1.5 (ref.)		1.00	-----
	2.0	0.176	4.72	0.50-44.66
	2.5	0.097	7.50	0.69-81.23
	3.0	0.887	1.25	0.06-26.86
<i>Schwab/England Off</i>	80-90% (ref.)		1.00	-----
	50-70%	0.065	2.67	0.94-7.55
<i>UPDRS</i> motor <i>On</i>	Variável contínua (escore)	0.964	0.999	0.955-1.045
<i>UPDRS</i> total <i>On</i>	Variável contínua (escore)	0.941	1.001	0.969-1.035
<i>Hoehn/Yahr On</i>	1.0 (ref.)		1.00	-----
	1.5	0.860	1.17	0.21-6.48
	2.0	0.245	1.98	0.63-6.26
	2.5 ou 3.0	0.795	0.78	0.12-5.16
<i>Schwab/England On</i>	90% (ref.)		1.00	-----
	60-80%	0.605	1.31	0.47-3.68

\*sem discinesias (n=33); com discinesias (n=28). Ref: nível de referência; \*\*OR: razão de referência para flutuações; IC 95% OR: intervalo de confiança para OR (Odds Ratio)

**Tabela 14.** Análise de regressão logística multivariada para discinesias.

Variáveis selecionadas*	Categorias	p-valor	OR**	IC95% OR
<b>Tempo de doença</b>	Variável contínua (anos)	<b>0.037</b>	1.170	1.009-1.377

\*sem discinesias (n=33); com discinesias (n=28), Ref: nível de referência; \*\*OR: razão de referência para discinesias; IC 95% OR: intervalo de confiança para OR (Odds Ratio); <sup>1</sup>*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

Pelos resultados da análise multivariada com critério *Stepwise* de seleção de variáveis, observamos que a variável tempo de doença foi selecionada, como sendo significativamente associada às discinesias. Os pacientes com DP com maior risco de discinesias são: os com maior tempo de doença (a cada ano o risco de discinesias aumenta 17%).

## **5. Discussão**

---





## 5.1 Flutuações Motoras e não motoras

Neste estudo observamos que 78.6% dos pacientes com DP apresentaram FM. A média do tempo de tratamento com a LD nos pacientes com FM foi de 5.8 anos, podendo explicar a alta taxa de FM. Encontramos FM em 60.4% dos pacientes, após um período de cinco anos ou mais de LD.

Aproximadamente 19 a 80% dos pacientes com DP apresentam FM dentro de cinco a seis anos de tratamento (Branann e Yahr, 1995; Poewe et al., 1986). Outros estudos referem FM em torno de 50 a 80 % dos pacientes com DP, após cinco a 10 anos de tratamento com LD (Marsden e Parkes, 1977). Dupont et al. (1996), num estudo prospectivo, observaram FM em torno de 60 % dos pacientes com DP após cinco anos de tratamento.

Nossa casuística demonstrou a associação entre FM e tempo de tratamento com LD maior ou igual a cinco anos, estando consoante com a literatura (Brannam e Yahr, 1995; Poewe et al., 1986).

Não encontramos correlação entre FM e idade de início da DP. Complicações motoras ocorrem mais frequentemente em pacientes mais jovens (Kostic et al., 1991; Schrag et al., 1998). Em nossa casuística, a média de idade de início da DP foi de 57 anos.

Observamos um aumento das FM quanto maior o tempo de doença nos nossos pacientes com DP, mas essa relação não foi estatisticamente significativa. Schrag e Quinn (2000) demonstraram uma forte associação entre FM e tempo de doença. Vários estudos têm demonstrado que quanto maior o tempo de doença, maior a frequência de complicações motoras (FM e discinesias) (Lesser et al., 1979; Tanner et al., 1985).

Nossa amostra mostrou que as FM proporcionaram um prejuízo da qualidade de vida nos pacientes com DP. A mobilidade, AVDs, a cognição, e o desconforto corporal foram os domínios mais comprometidos pelo PDQ-39. Chapuis et al. (2005) também observaram associação entre FM e mobilidade e AVDs. Entretanto, esses autores não encontraram relação entre FM e cognição ou desconforto corporal. Souza et al. (2007) encontraram um declínio da qualidade de vida nos pacientes com DP e FM,

principalmente com relação à mobilidade e AVDs. Schrag et al. (2000) não observaram correlações significantes entre complicações motoras e QdV.

Não observamos relação entre FM e depressão. Conforme Schrag (2006), a depressão segue um padrão bimodal, com aumento das taxas de depressão no início e na fase tardia da DP. No nosso caso, os pacientes com FM tinham uma média de tempo de doença de 8.31 anos não contemplando o padrão bimodal referido pelo esse autor. Além disso, encontramos um predomínio de pacientes com FM no estágio 2 de *Hoehn & Yahr*. Neste estágio a doença é minimamente incapacitante (Hoehn & Yahr, 1967), podendo também explicar a não associação das FM com depressão. Um dos fatores de risco para depressão na DP está relacionado com maior escore do estágio de *Hoehn & Yahr* (Cummings, 1992).

Observamos associação entre FM e o aumento da pontuação da *UPDRS* total e, também, da escala motora da *UPDRS*, demonstrando que pacientes parkinsonianos, na vigência de FM possuem maior incapacidade.

Observamos associação entre a gravidade da doença pelo estágio de *Hoehn & Yahr* e FM, conforme encontrado na literatura (Lesser et al., 1979; Parkinson Study Group, 2000; Schrag et al., 2000; Tanner et al., 1985).

Houve associação entre FM e a escala de AVDs de *Schwab & England*. Schrag e Quinn (2000) também encontraram essa relação.

A análise multivariada para FM mostrou que a maior pontuação da escala motora da *UPDRS*, o tempo de tratamento com LD e o desconforto corporal (PDQ39) foram os principais fatores associados às FM na nossa amostra.

As FM predominaram durante a aplicação do cartão questionário de *wearing-off* (deterioração de fim de dose), estando de acordo com a literatura (Melo et al., 2010; Santens et al., 2006). As FM lentidão de movimentos, redução da agilidade e tremor foram as mais comuns do que as FNM (ansiedade, alterações do humor, sensação dolorosa e dor). Embora as FM predominassem sobre as FNM observamos 82 queixas não motoras. Muitos pacientes apresentavam mais de uma queixa. As queixas não motoras, geralmente, não são comentadas pelos pacientes, passando despercebidas durante a consulta médica, podendo, por vezes, serem aliviadas pelo aumento de drogas dopaminérgicas. Além de poupar o paciente a procedimentos de investigação

desnecessários. No presente estudo todos os pacientes melhoraram dos sinais e sintomas não motores. Vários trabalhos têm demonstrado a presença de deterioração de fim de dose não motora (Machteld e Sage, 1996; Raudino, 2001; Santens et al., 2006).

No nosso estudo as FNM apareceram concomitantemente com as motoras, como já observado em outros estudos (Melo et al., 2010, Witjas et al., 2002). Na nossa casuística as FNM foram menos incapacitantes do que as motoras, tendo se observado o oposto disto em alguns relatos da literatura (Martinez-Martin et al., 2011).

## 5.2 Discinesias

No presente estudo, 45.9% dos pacientes apresentaram discinesias. Em geral, acredita-se que as FM e as discinesias desenvolvem-se em torno de 50%, após cinco anos de tratamento com LD (Lang e Lozano, 1998). Encontramos discinesias em 64.29% dos parkinsonianos em tratamento com LD por um período maior ou igual a cinco anos.

Observamos um aumento das discinesias paralelamente ao tempo de tratamento com LD, maior ou igual a cinco anos, mas essa relação não foi estatisticamente significativa. Grandas et al. (1999) observaram um aumento da frequência das discinesias, em torno de 10% ao ano, num período de sete anos de tratamento com LD. O estudo CALM Cohort (2009) comparou a presença de FM e discinesias em dois grupos de pacientes, um inicialmente tratado com pramipexol (agonista dopaminérgico) e o outro com LD, dando continuidade ao estudo CALM-PD com o objetivo de avaliar estas duas drogas no longo prazo (Parkinson's Study Group, 2000 e Parkinson's Study Group CALM Cohort Investigators, 2009). Ao final do estudo, o grupo com LD apresentou mais discinesias e FM do tipo *wearing-off*. No nosso estudo o tempo de tratamento com LD não foi o fator preditor para o aparecimento das discinesias. Segundo Fahn e Bressman (1984), a relação entre discinesias e tempo de tratamento com LD não é clara. O mecanismo fisiopatológico das discinesias, ainda não foi totalmente esclarecido, embora a perda progressiva de neurônios dopaminérgicos aliada à estimulação intermitente pela LD de meia vida curta tenham um papel importante (Encarnacion e Hauser, 2008; Olanow et al., 2000; Thanvi e Lo, 2004). A meia vida curta (em torno de 90 minutos) da LD causa uma estimulação intermitente (pulsátil) dos receptores dopaminérgicos estriatais (Olanow et al; 2000; Chase, 1998b). A estimulação intermitente e crônica altera a sinalização

celular no neurônio espinhal dopaminérgico no *striatum*, potencializando as eferências gabaérgicas, principalmente dos receptores glutamatérgicos NMDA (Chase, 1998a; Chase, 1998b; Encarnacion e Hauser, 2008; Oh et al., 1998). A sensibilização estriatal pelo glutamato resulta numa estimulação não fisiológica, dando início a uma cascata de eventos. Este mecanismo produz padrões anormais de disparos nos gânglios da base, resultando em discinesias (Encarnacion e Hauser, 2008; Obeso et al., 2000; Olanow et al., 2000).

O nosso estudo correlacionou o aumento das discinesias com idade de início precoce e o tempo de doença. Estudos anteriores referem que a idade de início e o tempo de doença podem aumentar a prevalência das discinesias na DP (De Jong et al., 1987; Schrag e Quinn, 2000).

Não observamos associação entre a presença de discinesias e QdV na nossa casuística. A qualidade de vida em pacientes com DP é mais comprometida que a de idosos saudáveis (Karlsen et al., 1999) e de pacientes com doenças crônicas (Gage et al., 2003). Contudo, o prejuízo das discinesias na QdV permanece controverso (Encarnacion e Hauser, 2008). Alguns estudos relataram um impacto significativo das discinesias na QdV (Pechevis et al., 2005; Chapuis et al., 2005). Contrariamente, outros estudos não observaram essa relação (Hely et al., 2005; Schrag et al., 2000; Van Gerpen et al., 2006). Encontramos uma frequência maior de discinesias de “pico de dose”, podendo estar relacionada à eficácia terapêutica (Chapuis et al., 2005). Discinesias de “pico de dose” aparecem no melhor período *On* de resposta motora, talvez isso possa ser um dos fatores para as discinesias não terem se correlacionado à QdV.

Hung et al. (2010) demonstraram que 83% dos pacientes com DP que apresentaram FM e discinesias preferiam seu estado discinético ao período *Off*. Muitos pacientes preferem as discinesias do tipo leve a moderada, ao período *Off*, no qual encontram dificuldade de se mobilizarem, tornando-se mais restritos. Contudo, quando as discinesias são intensas, podem levar a um prejuízo da capacidade funcional e ao desconforto nos pacientes (Encarnacion e Hauser, 2008; Hametner e Seppi, 2010).

Não encontramos associação entre discinesias e depressão. Segundo Pechevis et al. (2005), as discinesias, quando intensas podem se relacionar à depressão. Wichowicz et al. (2006) encontraram relação entre discinesias e depressão. Como relatado anteriormente, em nossa casuística houve um predomínio de discinesias de pico de dose.

Talvez isso possa explicar a não associação com depressão, pois neste caso os pacientes apresentam melhora dos sintomas parkinsonianos, tornando-se mais ativos e, inclusive, com melhora do humor.

Observamos associação entre discinesias e o aumento da pontuação da *UPDRS* total no período *Off*. De acordo com vários estudos (De Jong et al. 1987; Encarnacion e Hauser, 2008; Schrag e Quinn, 2000), quanto maior o tempo de doença, maior a frequência de discinesias. Assim sendo, à medida que a DP evolui, temos a piora nas atividades diárias, comprometimento motor e ainda do estado mental e do humor, que expressam a parte II, III e I, respectivamente da *UPDRS* total *Off*, podendo talvez explicar a relação entre essa variável e as discinesias. Apesar disso, não encontramos correlação entre discinesias e gravidade da doença pelo estágio *Hoehn & Yahr*, e a associação encontrada entre discinesias e a escala motora da *UPDRS* não foi significativa. Pederzoli et al. (1983); De Jong et al. (1987); Parkinson Study Group, (2000), Lyons et al. (1998) e Schrag e Quinn (2000) demonstraram a relação entre discinesias e estágio da doença.

Nosso estudo não demonstrou associação entre discinesias e a escala de atividades de vida diária de *Schwab & England*, estando em consenso com os resultados obtidos com a avaliação da percepção da QdV (PDQ-39). Contudo, Schrag e Quinn (2000) encontraram uma relação entre discinesias e a escala de *Schwab & England*.

A análise multivariada mostrou que o tempo de doença foi um fator preditor para o aparecimento das discinesias na nossa casuística. O tempo de doença é um dos fatores de risco para o aparecimento das discinesias na DP (Encarnacion e Hauser, 2008).

O pequeno número de pacientes em estágios mais avançados da DP, não permitiu avaliar adequadamente a presença de depressão, FM e discinesias.

O reconhecimento das FM, das FNM e das discinesias é importante para avaliar a progressão da doença, ajudando a determinar estratégias de tratamento na DP e, desse modo, melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DP.



## **6. Conclusão**

---





As FM ocorreram em 78.6% e as discinesias em 45.9% dos pacientes desta casuística. Após um período de cinco anos ou mais de LD a incidência de FM foi de 60.4% e a de discinesias foi de 64.2%.

1. Os fatores relacionados à presença de FM foram:
  - tempo de tratamento com LD maior ou igual a cinco anos,
  - piora da percepção da QdV nas dimensões mobilidade, AVDs, cognição e desconforto corporal do PDQ-39,
  - maior pontuação da UPDRS total,
  - comprometimento motor (escala da UPDRS motora),
  - gravidade da doença (Hoehn & Yahr),
  - maior grau de incapacidade avaliado pela escala de atividades de vida diária de *Schwab & England*.
2. As FM não se relacionaram:
  - à idade de início da doença,
  - ao tempo de doença,
  - à depressão.
3. Os principais fatores de risco para FM foram:
  - comprometimento motor (UPDRS motora),
  - tempo de LD maior ou igual a cinco anos,
4. As FM estão associadas com maior desconforto corporal
5. As FM de deterioração de fim de dose predominaram em relação as não motoras
6. As FNM ocorreram simultaneamente às motoras.
7. As discinesias se relacionaram:
  - à idade de início mais precoce,
  - ao tempo de doença,

- à maior pontuação da *UPDRS* total no período *Off*.

8. As discinesias não se relacionaram:

- ao tempo de tratamento com LD maior ou igual a cinco anos,
- a pior percepção da QdV,
- à depressão,
- à gravidade da doença (Hoehn & Yahr),
- à escala de atividades de vida diária (Schwab & England).

9. O principal fator de risco para discinesias foi o tempo de doença.

## **7. Referências Bibliográficas**

---



Ahmed I, Bose SK, Pavese N, Anil R, Federico T, et al. Glutamate NMDA receptor dysregulation in Parkinson's disease with dyskinesias. *Brain*. 2011; 134:979-86.

Alves G, Forsa AEB, Pedersen KF, Gjerstad MD, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008; 255 (Suppl 5):18-32.

Arai N, Isaji M, Kojima M, Mizuta E, Kuno S. Combined effects of cabergoline and levodopa on parkinsonism in MPTP-treated cynomolgus monkeys. *J Neural Transm*. 1996; 103: 1307-16.

Baas H. The Clinical Picture: motor disturbances in advanced stages. In: JOST W. The treatment of Advanced Parkinson's disease. Bremen: UNI-MED-Verlag AG.; 2008. p.16-22.

Ballard PA, Tetrad JW, Langston JW. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-phenyl- 1,2,3,6- tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology*. 1985; 35:949-956.

Bamford NS, Robinson S, Palmiter RD, Joyce JA, Moore C, Meshul CK. Dopamine modulates release from corticostriatal terminals. *J Neurosci*. 2004; 24: 9541-52.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Moc J, Erbaugh G. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatric*. 1961; 4:53-63.

Blin J, Bonnet AM, Agid Y. Does levodopa aggravate Parkinson's disease? *Neurology*. 1988; 38:1410-16.

Boyce S, Clarke CE, Luquin R, Peggs D, Robertson R G, Mitchell IJ, et al. Induction of chorea and dystonia in parkinsonian primates. *Mov Disord*. 1990b; 5:3-7.

Boyce S, Rupniak NM, Steventon MJ, Iversen SD. Nigro-striatal damage is required for induction of dyskinesias by L-Dopa in squirrel monkeys. *Clin Neuropharmacol*. 1990a; 13:448-58.

Brannam T, Yahr MD. Comparative study of selegiline plus L-dopa-carbidopa versus L-dopa-carbidopa alone in the treatment of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 37:95-8.

Calabresi P, Di Filippo M., Ghiglieri V, Picconi B. Molecular mechanisms underlying levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord.* 2008; 23(Suppl 3): 570-79.

Cardoso F. Complicações motoras e não motoras da levodopaterapia em doença de Parkinson. In Meneses M.S., TEIVE H.A.G. *Doença de Parkinson.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 208-209.

Carlssone A, Lindquist M, Magnusson T. 3, 4-Dihydrox-phenilalanine and 5-hidroxytryptaphan as reverie antagonists. *Nature.* 1957; 180: 1200-1.

Carod-Artal FJ, Martinez-Martin P, VARGAS A.P. Independent validation of SCOPA- psychosocial and metric properties of the PDQ-39 Brazilian Version. *Mov Disord.* 2007; 22(1):91-8.

Chan-Palay V, Asan E. Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of Alzheimer type and Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol.* 1989; 287: 373-92.

Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's Disease on the quality of life. *Mov Disord.* 2005; 20(Suppl 2):224-30.

Chase TN. Levodopa therapy: consequences of the nonphysiologic replacement of dopamine. *Neurology.* 1998b; 50(Suppl):17-25.

Chase TN. The signifance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Drugs.* 1998a; 55:1-9.

Chase TN, Oh J.D. Striatal dopamine and glutamate-mediated dysregulation in experimental parkinsonism. *Trends Neurosci.* 2000; 23(Suppl10): 589-91.

Clarke C, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 69:590-94.

Conn PJ, Battaglia G, Marino MJ, Niccoletti F. Metabotropic glutamate receptors in the basal ganglia motor circuit. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6:787-98.

Contin M, Riva R, Martinelli P, Cortelli P, Albani F, Baruzzi A. Concentration-effect relationship of levodopa–benserazide dispersible formulation versus standard form in the treatment of complicated motor response fluctuations in Parkinson’s disease. *Clin Neuropharmacol.* 1999, 22:351-55.

Cornella CL, Goetz CG. Akathisia in Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 1994; 9:545-49.

Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N England J Med.* 1967a; 276: 374-79.

Cotzias GC, Papavalious PS, Gellene R. Modification of parkinsonism. *N England J Med.* 1967b; 280:337-45.

Cummings JL. Depression and Parkinson’s disease: a review. *Am J Psych.* 1992; 149:443-54.

Damiano AM, Mcgrath MM, Willian MK., Snyder C, Lewitt P, Reyes P, et al. Evaluation of a measurement strategy-drug induced: assessing patient health-related quality of life. *Res.* 2000; 9:87-100.

De Jong GJ, Meerwaldt JD, Schimitz PL. Factors that influence the occurrence of response variations in Parkinson’s disease. *Ann Neurol.* 1987; 22: 4-7.

Djaldetti R, Baron J, Ziv I., Melamed E. Gastric emptying in Parkinson’s disease: patients with and without response fluctuations. *Neurology.* 1996, 46:1051-54.

Djaldetti R., Shifrin A., Rogowisk Z, Sprecher E, Melaned E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson’s disease. *Neurology.* 2004; 62:2171-75.

Dodel R, Berger K, Oertel W. Health–related quality of life and healthcare utilization in patients with Parkinson’s disease. *Pharmacoeconomics.* 2001; 19:1013-18.

Dowding CH, Shenton CL, Salek SS. A review of the health: related quality of life and economic impact of Parkinson’s disease. *Drugs Aging.* 2006; 23(9):693-721.

Dupont E, Andersen A, Boas J, Boisen E, Borgmann R, Helgetveit AC, et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 14-20.

Ehringer H., Hornykiewicz O. Verteilung von noradrenalin und Dopamin (3-hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin Wochenschr.* 1960; (38):1236-39.

Encarnacion EV, Hauser RA. Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: etiology, impact on quality of life, and treatments. *Eur Neurol* 2008; 60:57-66.

Fahn S. Adverse effects of levodopa. In: Olanow CW, Lieberman AN, (Eds). *The scientific basis for the treatment of Parkinson's disease.* Carnforth (UK): Parthenon Publishing Group. 1992. p.89-112.

Fahn S. Parkinson's disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. *Arch Neurol.* 1999; 56:529-35.

Fahn S, Bresman SB. Should levodopa therapy for parkinsonism be started early or late? Evidence against early treatment. *Can J Neurol Sci.* 1984; 11(Suppl 1):200-05.

Fahn S, Dakes D, Shoulsons I, Kieburtz K, Rudolf A, Lang Lan, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351(4):2498-508.

Fahn S, Elton RL and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB. (Eds). *Recent development in Parkinson's disease.* New Jersey: Florham Park; 1987. p.153-63.

Fahn S., Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2005; 252 (Suppl 4):37-42.

Ferraguti F, Shigemoto R. Metabotropic glutamate receptors. *Cell Tissue Res.* 2006; 326:483-504.



Ferre S, Agnati LF, Ciruela F, LUIS C, Woods AS, Fuxe K., et al. Neurotransmitter receptor heteromers and their integrative role in "local modules": the striatal spine module. *Brain Res Rev.* 2007; 55: 55-67.

Folstein MF, Folstein SF, Mchugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res.* 1975; 12:189-98.

Friedenberg DL, Cummings JL. Parkinson's disease, depression, and the on-off phenomenon. *Psychosomatics.* 1989; 30: 94-9.

Fuxe F, Marcellino D, Rivera A, Diaz-Cabiale Z, Filip M, Gago B, et al. Receptor-receptor interactions within receptor mosaics: impact on neuropsychopharmacology. *Brain Res Rev.* 2008; 58:415-52.

Gage H, Hendricks A, Zhang S, Kazis L. The relative health related quality of life of veterans with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74:163-69.

Grandas F, Galiano ML, Tabernero C. Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1999; 246:1127-33.

Gubelini P, Eusebio A, Queslati A, Melon C, Kerkerian LE, Goff L, Salin P. Chronic high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus and L-DOPA treatment in experimental parkinsonism: effects on motor behavior and striatal glutamate transmission. *Eur J Neurosci.* 2006; 24: 1802-14.

Hametner E, Seppi PW. The clinical spectrum of levodopa-induced motor complications. *J Neurol.* 2010; 257(Suppl 2): 268-75.

Hauser R, Mcdermont M, Messing S. Factors associated with development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2006, 63:1756-60.

Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate study at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190-99.

Hillen ME, Sage JL. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 1996; 47:1180-83

Hintermann S, Vranesic I, Allgeier H, Brulisauer A, Hoyer D, Lemaire M, et al. ABP688, a novel selective and high affinity ligand for the labeling of mGlu 5 receptors: identification, in vitro pharmacology, pharmacokinetic and biodistribution studies. *Bioorg Med Chem*. 2007; 903-14.

Hoehn MM, YAHR MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967; 17:427-42.

Hoehn M. The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neuro Clin*. 1992; 10: 311-39.

Holloway R, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, LANG A, Marek K, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol*. 2004; 61:1044-53.

Homayoun H, Moghaddam B. Bursting of prefrontal cortex neurons in awake rats is regulated by metabotropic glutamate 5 (mGlu5) receptors: rate-dependent influence and interaction with NMDA receptors. *Cereb Cortex*. 2006;16: 93-105.

Homayoun H, Stefani MR, Adams BW, Tamagan GD, Moghaddam B. Functional interaction between NMDA and mGlu5 receptors: effects on working memory, instrumental learning, motor behaviors, and dopamine release. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29: 1259-69.

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55: 181-84.

Hung S, Adeli G, Arenovitch T, Fox S, Lang A. Patient perception of dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:1112-15.

Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease? *Neurology*. 1980; 30: 1326-30.

Jost W. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010, 289: 69-73.

Karlsen K, Tandberg E, Arslan D, Larsen J. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69:584-89.

Kisch S, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease: pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med*. 1988; 318:876-80.

Koller WC, TSE W. Unmet medical needs in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004; 62(Suppl):1-8.

Konradi C, Westin JE, Carta M, Eaton ME, Young AB, Schwarzschild MA. Transcriptome analysis in a rat model of L-DOPA induced dyskinesia. *Neurobiol Dis*. 2004; 17: 219-36.

Koplas PA, Gans HB, Wisely MP, Kuchibhatla M, Cutson TM, Gold DT. Quality of life and Parkinson's disease. *J Gerontol*. 1999; 54:M197-202.

Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesia and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology*. 1991; 41:202-05.

Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. [Review]. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1130-43.

Lang AJ, JOHNSON K. Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 1987; 37: 477-481.

Leenders KL, Poewe WA, Palmer AJ, Brenton DP, Frackowick RS. Inhibition of L- [<sup>18</sup> F] fluorodopa uptake into human brain by amino acids demonstrated by positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1986; 20: 258-62.

Lees A. A sustained-release formulation of L-dopa (Madopar HBS) in the treatment of nocturnal and early: morning disabilities in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 1987; 27:126-34.

Lesser RP, Fahn S, Snider SR, Cote LJ, Isgreen WP, Barret RE. Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology*. 1979, 29:1253-60.

Luquin M, Scipioni O, Vaamonde J, Gershanik O, Obeso J. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord*. 1992; 7:117-24.

Machteld EH, Sage JL. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1996; 47:1180-83.

Marconi R, Lefebvre-Caparros D, Bonnet A, Vidailhet M, Dubois B, Agid Y. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease phenomenology and pathophysiology. *Mov Disord*. 1994; 9:2-12.

Maricle RA, Nutt JG, Carter JH. Mood and anxiety fluctuations in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: preliminary findings. *Mov Disord*. 1995; 10:329-32.

Markham CH, Diamond SG. Long-term follow-up of early L-dopa treatment in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1986; 19:365-72.

Marras C, Lang A, Krahn M, Tomlinson G, Naglie G. The Parkinson Study Group. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord*. 2004; 19:22-28.

Marsden CD, Parkes JD. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet*. 1977; 1: 345-49.

Marsden C. Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57:672-81.

Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Mac Phee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting: study using non motor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord*. 2007; 22:1623-29.

Mayeux R, Stern Y, Cote L, Williams JBW. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34: 642-46.

Melamed E. Early-morning dystonia: a late side effects of long-term levodopa therapy for Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1979; 57:672-81.

Melamed E. Initiation of levodopa therapy in parkinsonian patients should be delayed until the advanced stages of the disease. *Arch Neurol.* 1986; 43:402-05.

Melo LM, Chien HF, Barbosa ER. Identification of Wearing-off Manifestations (reduction of levodopa effect) in Parkinson's disease using specific questionnaire and comparison of the results with routine ambulatory evaluation. *Arq Neuropsiquiatric.* 2010; 68(4):506-10.

Nissebaum H, Quinn NP, Brown RG, Toone B, Gothan A M, Marsden CD. Mood swing associated with the "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med.* 1987; 17:899-04.

Nutt G, Carter JH. Sensory symptoms in parkinsonism related central dopaminergic function. *Lancet.* 1984; 2:456-57.

Nutt J. Levodopa-induced dyskinesia: review, observations and speculations. *Neurology.* 1990; 40:340-45.

Nutt J, Woodward W. Levodopa pharmacokinetics and phamacodynamics in fluctuating Parkinsonian patients. *Neurology.* 1986; 36: 739-44.

Nutt J, Wooten G. Clinical practice: diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2005; 353:1021-27.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Delong MR, Olanow CW. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current mode. *Ann Neurol.* 2000; 47(Suppl):22-32.

Oh JD, Russel DS, Vaughan CL, Chase TN. Enhanced tyrosine phosphorylation of striatal NMDA receptor subunits: effect of dopaminergic denervation and L-DOPA administration. *Brain* 2000; 123: 2297-305.

Olanow C, Agid Y, Myzuno Y, Albanese A, Bonucelli U, Damier P, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord.* 2004; 19:997-1005.

Olanow W., Schapira AH, Rascol O. Continuous dopamine receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2000; 23(Suppl): 117-26.

Pacchetti C, Albani G, Martignoni E, Godi L, Alfonsi E, Nappi G. "Off" painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum toxin. *Mov Disord.* 1995; 10:333-36.

Paci C, Thomas A, Onofrj M. Amantadine for dyskinesia in patients affected by severe Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2001; 22:75-6.

Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia: the cortical-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev.* 1995; 20:91-127.

Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000; 284:1931-38.

Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term Effect of Initiating Pramipexole vs Levodopa in Early Parkinson's Disease. *Arch Neurol.* 2009; 66 (5):563-70.

Pechevis M, Clarke CE, Vieregge P, Khoshnood B, Deschaseaux-Voinet C, Berdeaux G, et al. On behalf of the Trial Study Group: effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health: related costs: a prospective study. *Eur J Neurol.* 2005; 12:956-63.

Picconi B, Centazone D, Hakansson K, Bernadi G, Greegard P, Fisone G, et al. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci.* 2003; 6:501-06.

Pierantozzi M, Pietrosuti A, Brusa L, Galati S, Stefani A, Lunardi G, et al. Helicobacter pylori eradication and L-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology.* 2006; 66:1824-29.

Poewe W, Lees A, Stern G. Dystonia in Parkinson's disease: clinical and pharmacological features. *Ann Neurol.* 1988; 23:73-8.

Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology.* 1986; 36:1528-30.

Quattara B, Belkir S, Morisseti M, Dridi M, Samadi P, Gregoire L, et al. Implication of NMDA receptors in the antidyskinetic activity of cabergoline, CI-1041, and Ro 61-8048 in MPTP monkeys with levodopa-induced dyskinesias. *J Mol Neurosci*. 2009; 38:128-42.

Quattara B, Gregoire L, Morisseti M, Gasparini F, Vranesic I, Bilbe G. Metabotropic glutamate receptor type 5 in levodopa-induced motor complications. *Neurobiol Aging*. 2011; 32:1286-95.

Racette BA, Hartlein JM, Hershey T, Mink JW, Perlamuter JS, Black KJ. Clinical features and comorbidity of mood fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002; 14:438-42.

Rajput A. Levodopa prolongs life expectancy and is non-neurotoxic to substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001; 8:95-100.

Rascol O, Lozano A, Stern M, Poewe W. Milestones in Parkinson's disease therapeutics. *Mov Disord*. 2011; 26(6):1072-81.

Raudino F. Non motor off in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2001; 104:312-15.

Richard IH, Just AW, Kurlan R. Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001; 13:35-41.

Roos RA, Vredevogd CB, Van Der Velde EA. Response fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40:1344-46.

Routh LC, Black JL, Ahlskog JE. Parkinson's disease complicated by anxiety. *Mov Clin Proc* .1987; 62:733-35.

Santens P, De Noordhout AM, Belgian E. ODWO Study Group. Detection of motor and non-motor symptoms of end-of-dose wearing-off in Parkinson's disease using a dedicated questionnaire: a Belgian multicenter survey. *Acta Neurol Belg*. 2006; 106(3):137-41.

Sasa N, Munekiyo K, Ikeda H, Takaori S. Noradrenaline-mediated inhibition by locus ceruleus of spinal trigeminal neurons. *Brain Res*. 1974; 80:443-60.

Schneider JS. Levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys: relationship to extent of nigrostriatal damage. *Pharmacol Biochem Behav.* 1989; 34:193-96.

Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006; 248(1-2):151-57.

Schrag A, Ben-Shlomo, Brown R, Marsden C, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited: clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord.* 1998; 13: 885-94.

Schrag A, Jahanshahi 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; 15:1112-18.

Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community-based study. *Brain.* 2000; 123:2297-05.

Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluate neurosurgery in Parkinson's disease. In: Gillingham FJ, Donaldson IML. (Eds.). *Third Symposium on Parkinson's disease.* Edinburgh: Ed. Livingston; 1969. p.52-69.

Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response: clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonism patients. *Neurology* 1975; 25:1144-48.

Sidiropoulou K, Lu FM, Fowler MA, Xiao R, Phillips C, Ozkan ED, et al. Dopamine modulates an mGluR5-mediated depolarization underlying prefrontal persistent activity. *Nat Neurosci.* 2009; 12:190-99.

Snow B, MacDonald L, McAuley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol.* 2000; 23:82-85.

Souza RG, Borges V, Silva SMCA, FERRAZ HB. 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, Bowron A, Gutman M, Hauser R, Hughes K., Larsen JP, et al. Identification of Motor and Non motor Wearing-Off In Parkinson's disease: Comparasion of a Patient Questionnaire versus a Clinician Assessment. *Mov Disord.* 2005; 20(6): 726-33.

Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde T. W. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry.* 1990; 147:217- 20.

Stocchi F, Jenner P, Obeso JA. When do levodopa motor fluctuations: first appear in Parkinson's disease? *Eur Neurol.* 2010; 63:257-66.

Stocchi F, Tagliati M, Olanow CW. Treatment of levodopa-induced motor complications. *Mov Disord.* 2008; 23(Suppl 3): 599-612.

Surmier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W. D1 and D2 dopamine receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci* 2007; 30:228-35.

Tanner CM, Kinoril, Goetz CG, Carvey PM, Klawans HL. Age at onset and clinical outcome in idiopathic Parkinson's disease [Abstract]. *Neurology* 1985; 35(Suppl1):275.

Thanvi BR, Lo TCN. Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies. *Postgrad Med J.* 2004; 80:452-58.

Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, Weinged S, Ahlskog JE. Levodopa associated dyskinesia risk among Parkinson's disease patients in Olmsted Country, Minesota, 1976-1990. *Arch Neurol* 2006; 63: 205-303.

Vaserman-Lehuédé N, Vérin-M. Shoulder pain in patients with Parkinson's disease. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999; 66(4): 220-23.

Veiga BA, Borges V, Silva SM, Goulart FO, Cenderoglo MS, Ferraz HB. Depression in Parkinson's disease: clinical epidemiological correlates and comparison with a controlled group of non-parkinsonian geriatric patients. *Rev Bras Psiquiatr* 2009; 31(1): 39-42.

Verhagen L. Depression in Parkinson: epidemiology and clinical features. In: Wolters EC, Berendese HW, Stam CJ, (Eds). *Mental dysfunction in Parkinson's disease.* Amsterdam: VU University Press; 2006; 3:176-88.

Weiner WJ. The initial treatment of Parkinson's disease should begin with levodopa. [Review]. *Mov Disord.* 1999; 14:716-24.

Wichowicz HM, Slawek J, Derejko M., Cubala WJ. Factors associated with depression in Parkinson's disease: a cross sectional study in Polish population. *Eur Psychiatry.* 2006; 21:516-20.

Witjas T, Kaphan E, Azulay J, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology.* 2002; 59: 408-13.

Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G, Schwinnenschuh P, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25(10): 1357-63.

Zach M, Friedman A, Slawek J, Derejko M. Quality-of-life in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 2004; 59: 103-8.

## **8. Anexos**

---



## **Anexo I**

Termo de Consentimento

Instituição: Universidade Estadual de Campinas

Departamento de Neurologia:

Título do Projeto: Complicações motoras e não motoras da levodopaterapia na doença de Parkinson.

Pesquisadora responsável: Grace Helena Letro

### **Introdução**

Este termo de consentimento que você está recebendo descreve o estudo de pesquisa clínica, incluindo os riscos e seu papel como paciente do estudo. Este termo de consentimento pode ter palavras que você não entende. A médica responsável pelo estudo responderá a qualquer pergunta que tiver sobre este termo de consentimento e sobre o estudo. Você pode levar uma cópia não assinada deste termo de consentimento para casa para pensar ou discutir com a sua família ou amigos sobre sua participação no estudo, antes de tomar a decisão. A apresentação do termo de consentimento e a obtenção do consentimento serão feitas pela médica pesquisadora

### **Descrição e Objetivo do Estudo**

Você foi convidado (a) para participar deste estudo porque você toma um medicamento chamado levodopa (ou um medicamento que contém levodopa) para tratar a doença de Parkinson. Os pacientes que usam a levodopa, depois de algum tempo passam a apresentar problemas relacionados com a falta de efeito desta medicação. Isto é muitas vezes chamado como seu estado diário "desligado". Esses problemas podem ser de complicações motoras (movimentos do seu corpo) ou mudanças em como você se mexe ou ainda de complicações não motoras (como sensações de calor, frio, dor, ansiedade, depressão, dormência).

Este estudo vai fazer uma pesquisa destas complicações motoras e não motoras causadas pela falta de efeito da levodopa, com a finalidade de avaliar as complicações mais frequentes dos pacientes.

### **Procedimento do Estudo**

Após ter assinado (a) o termo de consentimento. Será marcada uma data para você ser avaliado (a) antes e após ter tomado a levodopa. O estudo será feito por meio de perguntas que tem o objetivo de avaliar a sua memória, as complicações causadas pela levodopa. Você também será avaliado quanto o estadiamento da doença de Parkinson.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Rubrica do paciente \_\_\_\_\_

Rubrica da Pesquisadora \_\_\_\_\_

### **Riscos ou Desconfortos**

Não há riscos previsíveis ou desconfortos, pois a sua medicação não será alterada.

### **Benefícios do Estudo**

O estudo que você estará participando não promoverá de imediato um benefício, mas posteriormente você poderá ser beneficiado por meio de um ajuste na sua medicação (levodopa) ou pela introdução de outro medicamento.

### **Métodos Alternativos**

Para estudar as complicações causadas pela perda do efeito da levodopa há necessidade que você esteja usando esta medicação. Se você não quiser participar do estudo, você não vai perder nenhum benefício que tenha direito.

### **Reembolso de Despesas**

Você não será reembolsado (a) para participar deste estudo, pois você não terá gasto. As avaliações serão marcadas no dia da sua consulta.

### **Confidencialidade**

É necessário que a sua participação no estudo seja anotada em registros médicos. Todas as anotações serão coletadas durante este estudo. Seu nome não vai ser identificado em nenhum registro ou publicação do estudo.

Você pode deixar o estudo a qualquer momento e isso não vai interferir em seu atendimento no ambulatório de Distúrbio do Movimento.

### **Pessoa para contato**

Para qualquer esclarecimento, antes, durante ou após o término do estudo você pode procurar a pesquisadora responsável Grace Helena Letro no ambulatório de Neurologia, telefone: 19-3521-77-44,

E-mail: [gracehl3 @ bol.com. br](mailto:gracehl3@bol.com.br)

Se você tiver perguntas sobre os seus direitos como uma pessoa que participa na pesquisa, favor contatar: O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. Caixa Postal 6111 CEP: 13084-971 – Campinas SP

E-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br) telefone: 3521-89-36.

### **Consentimento**

Li ou alguém leu para mim as informações que estão neste termo de consentimento. Concordo de minha própria vontade em participar deste estudo.

Eu autorizo o uso e a divulgação de informações sobre a minha saúde.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Rubrica do paciente \_\_\_\_\_

Rubrica da Pesquisadora \_\_\_\_\_

Assinado este termo de consentimento autorizo o uso e a divulgação de informações sobre a minha saúde, sabendo que a minha identificação será mantida sob sigilo. Após a assinatura do termo de consentimento você ficará com uma cópia.

Nome do Paciente \_\_\_\_\_

Assinatura do (a) paciente \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Assinatura do representante legal do paciente  
ou testemunha \_\_\_\_\_

Há necessidade de testemunha se o paciente for incapaz de ler (exemplo cego). Se houver necessidade de testemunha, esta deve permanecer em todo processo de consentimento para garantir que a informação do termo de consentimento tenha sido explicada e entendida pelo paciente ou representante legal e para garantir que o consentimento foi dado da própria vontade, pelo paciente ou representante legal.

As informações presentes neste termo de consentimento foram totalmente e cuidadosamente explicadas ao paciente do estudo.

Nome da pessoa que conduziu a Discussão \_\_\_\_\_  
do termo de consentimento

Assinatura da pessoa que conduziu a Discussão  
do termo de consentimento \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Termo de consentimento Livre e Esclarecido

Rubrica do paciente

Rubrica do pesquisador

## ANEXO II

### MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

N.º - \_\_\_\_\_ HC - \_\_\_\_\_ Data - \_\_\_\_ \ \_\_\_\_ \

Nome - \_\_\_\_\_ ESCOLARIDADE:-

data de nascimento-

<b><u>Orientação Temporal</u></b>	<b><u>Dia da semana</u></b>	
	<b><u>Dia do mês</u></b>	
	<b><u>Mês</u></b>	
	<b><u>Ano</u></b>	
<b><u>Orientação Espacial</u></b>	<b><u>Hora aproximada</u></b>	
	<b><u>Local específico (apartamento ou setor )</u></b>	
	<b><u>Local genérico (hospital, residência, clínica )</u></b>	
<b><u>Memória Imediata</u></b>	<b><u>Bairro ou rua próxima</u></b>	
<b><u>Atenção e Cálculo</u></b>	<b><u>Cidade</u></b>	
<b><u>Memória de Evocação</u></b>	<b><u>Estado</u></b>	
<b><u>Linguagem</u></b>	<b><u>Fale 3 palavras não relacionadas</u></b>	
	<b><u>100-7 sucessivos</u></b>	
	<b><u>Recordar as 3 palavras</u></b>	
	<b><u>Nomear um relógio e uma caneta</u></b>	
	<b><u>Repetir: “Nem aqui, nem ali, nem lá”.</u></b>	
	<b><u>Comando: “Pegue este papel com sua mão direita, dobre ao meio e coloque no chão”</u></b>	
	<b><u>Ler e obedecer: “Feche os olhos”.</u></b>	
	<b><u>Escrever uma frase</u></b>	
	<b><u>Copiar um desenho</u></b>	
<b><u>Escore</u></b>		



## ANEXO III

### UPDRS

#### SUBESCALA I Estado Mental , Comportamento . Humor

##### **1.Comprometimento Intelectual**

0 = Nenhum

1= Leve: Esquecimento, com lembrança parcial dos eventos; sem outras dificuldades.

2 = Perda moderada da memória, com desorientação e dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Leve dificuldade para realizar funções domésticas, com necessidade de auxílio ocasional.

3 = Perda acentuada da memória, com desorientação temporo espacial. Comprometimento sério para resolver problemas

4 = Perda acentuada da memória, só conservando a auto-orientação .Incapaz de julgar e de resolver problemas. Requer muita ajuda com seus cuidados pessoais, não podendo ser deixado sozinho.

##### **2 Distúrbios do pensamento**

0 =Nenhum

1 =Sonhos vívidos

2 =Alucinações “benignas”, estando a crítica preservada

3 =Alucinações ou delírios raros a freqüentes, sem crítica, podendo interferir com as atividades diárias

4 =Alucinações, delírios ou psicose persistente, Não tem capacidade de cuidar de si próprio.

##### **3 Depressão**

0 =Ausente

1 =Períodos de tristeza ou culpa maiores que o normal, nunca se estendendo por dias ou semanas.

2 = Depressão prolongada (1 semana ou mais)

3 =Depressão prolongada com sintomas neurovegetativos (insônia, anorexia, perda de peso,).

4 =Depressão prolongada com sintomas neurovegetativos e idéias suicidas

##### **4 Motivação e iniciativa**

0 =Normal

1 =Menos assertivo que o normal; mais passivo.

2 =Perda da iniciativa ou desinteresse por atividades não rotineiras

3 =Perda de iniciativa ou interesse nas atividades rotineiras

4 = Perda total da motivação

#### SUBESCALA II – Atividades da Vida Diária (determinadas em “ON” e “OFF” )

##### **5- Fala**

0 = Normal

1 = Levemente comprometida, ainda sem dificuldades de ser entendido

2 = Moderadamente afetada; algumas vezes é solicitado a repetir frases.

3 = Intensamente afetada; freqüentemente precisa repetir o que falou

4 =Fala ininteligível na maior parte do tempo

##### **6 - Salivação**

0 = Normal

1 = Leve excesso de saliva, às vezes escorre da boca, à noite ao deitar.

2 = Excesso moderado de saliva; pode escorrer um pouco durante o dia.

3 = Excesso de saliva evidente, escorre da boca.

4 = Escorrimento constante; usa lenço com freqüência.

##### **7 - Deglutição**

0 = Normal

1 = Raros engasgos

2 = Engasgos ocasionais

3 = Há necessidade de comida pastosa

4 = Necessita sonda nasogástrica ou alimentação por gastrostomia

##### **8- Escrita à mão**

0 = Normal

1 = Discretamente pequena ou lenta

2 = Moderadamente pequena ou lenta; todas as palavras são legíveis.

3 = Intensamente afetada; nem todas as palavras são legíveis.

4 = A maioria das palavras não são legíveis

**9- Cortando Alimentos e Segurando Utensílios**

0 = Normal

1 = Algo lento e desajeitado; ajuda não é necessária.

2 = Pode cortar a maioria dos alimentos, apesar de lento e desajeitado; alguma ajuda é necessária

3 = Os alimentos devem ser cortados por alguém; entretanto pode se alimentar sozinho.

4 = Necessita ser alimentado

**10- Vestir**

0 = Normal

1 = Algo lento, mas não precisa de ajuda

2 = Necessita de ajuda ocasionalmente para abotoar e colocar os braços nas mangas

3 = Necessita de ajuda considerável, mas pode fazer coisas sozinho

4 = Precisa de ajuda

**11- Higiene**

0 = Normal

1 = Algo lento, mas não precisa de ajuda

2 = Precisa de ajuda no chuveiro ou no banho: muito lento nos cuidados de higiene

3 = Precisa de ajuda para se lavar, escovar os dentes pentear e ir ao banheiro

4 = Precisa de cateter de Foley ou outras ajudas mecânicas

**12- Deitar e Ajustar as Roupas de Cama**

0 = Normal

1 = Algo lento e desajeitado; ajuda não é necessária.

2 = Pode deitar sozinho e ajustar os lençóis, mas com grande dificuldade

3 = Pode iniciar, mas não consegue deitar ou ajustar os lençóis sozinho

4 = Necessita de ajuda

**13- Queda**

0 = Normal

1 = Quedas raras

2 = Quedas ocasionais, menos de uma vez ao dia

3 = Quedas em média de uma vez ao dia

4 = Quedas em média de mais de uma vez ao dia

**14- Paradas ao andar**

0 = Nenhuma

1 = Raras paradas ao andar; pode iniciar hesitações.

2 = Paradas ocasionais ao andar

3 = Paradas freqüentes; quedas ocasionais devido as paradas.

4 = Quedas freqüentes devido às paradas

**15- Andar**

0 = Nenhuma

1 = discreta dificuldade; pode não balançar os braços ou tende a arrasta os pés.

2 = Dificuldade moderada, pode requerer pequena ou nenhuma ajuda.

3 = Intenso distúrbio ao andar; necessita de ajuda.

4 = Não consegue andar, mesmo com ajuda.

**16- Tremor**

0 = Ausente.

1 = Discreto ou nenhum; não incomoda o paciente.

2 = Moderado; incomoda o paciente.

3 = Intenso; interfere com muitas atividades.

4 = Marcante; interfere com maioria das atividades.

**17- Queixas Sensoriais Relacionadas ao Parkinson**

0 = Ausentes

1 = Ocasionalmente apresenta torpor formigamento e dor leve

2 = Freqüentemente tem torpor, formigamento e dor; sem incomodar

3 = Sensações freqüentes de dor

4 = Dores atormentantes

**SUBESCALA III****18- Fala**

0 = Normal

1 = Discreta perda de expressão, dicção e/ou volume.

2 = Monótono, arrastado mas é entendido; ligeiramente prejudicado

3 = Intensamente alterado; difícil de entender.

4 = Sem possibilidade de ser entendido

#### **19- Expressão Facial**

0 = Normal

1 = Leve hipomímia; pode ser normal “face de pôquer”

2 = Leve mas definitivamente há diminuição da expressão facial

3 = Hipomímia moderada; lábios separados algum tempo.

4 = Face com máscara ou fixa; intensa ou total perda da expressão facial.

#### **20= Tremor em Repouso**

0 = Ausente

1 = Leve ou infrequente

2 = Amplitude moderada e persistente, ou moderada amplitude e intermitente.

3 = Amplitude moderada e presente na maioria do tempo

4 = Marcante amplitude e presente na maior parte do tempo

#### **21- Tremor das mãos de Ação ou Postura**

0 = Ausente

1 = Leve; presente em ação.

2 = Amplitude moderada, presente na ação.

3 = Amplitude moderada; presente na postura fixa, bem como na ação

4 = Grande amplitude; interfere com a alimentação.

#### **22- Rigidez**

(avaliada nos movimentos passivos, nas grandes articulações com paciente sentado e relaxado)

0 = Ausente

1 = Leve ou visível apenas quando ativada pelo espelho ou outros movimentos

2 = Leve ou moderada

3 = Intensa, mas em média a maioria dos movimentos são possíveis.

4 = Intensa; maioria dos movimentos é difícil.

#### **23- Toque de dedos**

0 = Normal

1 = Ligeiramente devagar e/ou redução de amplitude

2 = Moderadamente afetada; limitado e cansativo, pode interromper o movimento

3 = Intensamente alterado; hesita frequentemente em iniciar os movimentos ou

pode deter os movimentos em andamento

4 = Difícilmente pode fazer o requerido

#### **24- Movimentos com as mãos**

(abrir e fechar as mãos rapidamente e sucessivamente, com a maior amplitude possível, cada mão em separado)

0 = Normal

1 = Ligeiramente devagar e/ou redução da amplitude

2 = Moderadamente afetado, limitado e cansativo, pode descansar durante movimento

3 = Intensamente afetado; hesitação frequente ao iniciar o movimento ou descansa aos movimentos seguidos.

4 = Difícilmente podem fazer o requerido

#### **25= Movimentos rápidos alternando as mãos**

(movimentos de supinação e pronação com as mãos, verticalmente ou horizontalmente; com a máxima amplitude possível, com as duas mãos simultaneamente.)

0 = Normal

1 = Levemente devagar e/ou redução da amplitude

2 = Moderadamente afetada; limitado e cansativo pode interromper o movimento.

3 = Intensamente afetado; hesita frequentemente em iniciar os movimentos.

ou pode deter os movimentos em andamento

4 = Difícilmente pode fazer o requerido

#### **26- Agilidade com as pernas**

(o paciente levanta a perna do chão em sucessões rápidas, levantando totalmente a perna; amplitude deve ser de três polegadas )

0 = Normal

1 = Levemente devagar e/ou redução da amplitude

2 = Moderadamente afetada; limitado e cansativo pode interromper durante o movimento

3 = Intensamente afetado; hesita frequentemente ao iniciar o movimento ou descansa aos movimentos seguidos.

4 = Difícilmente pode fazer o requerido

#### **27- Levantando da cadeira**

(paciente levantará da cadeira de madeira ou aço com os braços cruzados no tórax).

0 = Normal

- 1 = Devagar, ou precisa de mais uma tentativa para conseguir.
- 2 = Puxa a si próprio pelos braços da cadeira
- 3 = Tende a cair de costas e tem que tentar mais de uma vez para conseguir, mas consegue sem ajuda
- 4 = Incapacitado de conseguir sem ajuda

#### **28- Postura**

- 0 = Ereta normal
- 1 = Não totalmente ereta, ligeiramente inclinada; pode ser normal para pessoa idosa
- 2 = Postura ligeiramente inclinada, anormal; pode tender para um lado.
- 3 = Intensamente inclinada com cifose; pode tender moderadamente para um dos lados
- 4 = Flexão marcante, com extrema anormalidade postural

#### **29- Passo**

- 0 = Normal
- 1 = Anda devagar; pode arrastar os pés, com pequenos passos, mas sem propulsão e sem pressa.
- 2 = Anda com dificuldade, mas necessita pouca ou nenhuma ajuda; pode ter alguma pressa, passos curtos ou propulsão
- 3 = Alterações intensas no passo, necessita de ajuda.
- 4 = Não consegue andar de maneira alguma, mesmo com ajuda.

#### **30- Estabilidade postural**

(resposta para súbito deslocamento produzido com puxão nos ombros enquanto o paciente esta ereto, com os olhos abertos e pernas ligeiramente separadas, o paciente é preparado)

- 0 = Normal
- 1 = Retropulsão, mas recupera sem ajuda.
- 2 = Ausência de resposta postural; pode cair se não amparado pelo examinador.
- 3 = Muito instável; tende a perder o equilíbrio espontaneamente.
- 4 = Impossibilitado se manter de pé sem ajuda

#### **31= Bradicinesia corporal e hipocinesia**

(combinação lenta, hesitante, redução do balanço diminuído dos braços, pequena amplitude e pobreza dos movimentos em geral).

- 0 = Nenhuma
- 1 = Mínima lentidão, dando aos movimentos a lentidão característica; pode ser normal para algumas pessoas; amplitude pode estar reduzida.
- 2 = Leve grau de lentidão e pobreza dos movimentos que são definidos como anormais; alternativamente alguma redução de amplitude
- 3 = Moderadamente lento; pobreza ou pequena amplitude dos movimentos.
- 4 = Lentidão marcante; pobreza ou pequena amplitude dos movimentos.

### **SUBESCALA IV**

#### **IV - Complicações do tratamento**

##### **A - Discinesias**

#### **32- Duração: Qual a proporção do dia acordado, que as discinesias estão presentes?**

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

#### **33- Quão desabilitantes são as discinesias?**

( histórico: pode ser alterada no exame do consultório).

- 0 = Não desabilitantes
- 1 = Levemente desabilitantes
- 2 = Moderadamente desabilitantes
- 3 = Intensamente desabilitantes
- 4 = Completamente desabilitantes

#### **34- Discinesias dolorosa: Quão dolorosas são as discinesias?**

- 0 = Sem dor
- 1 = Levemente
- 2 = Moderadamente

3 = Intensamente  
4 = Marcante

**35- Presença de distonia matinal (histórico).**

0 = Não  
1 = Sim

**B - Flutuações clínicas**

**36- Há algum período “off” previsível no prazo após a dose do medicamento?**

0 = Não  
1 = Sim

**37- Há algum período “off” não previsível no prazo após a dose do medicamento?**

0 = Não  
1 = Sim

## ANEXO IV

### SUBESCALA V

#### **V - Estágios Modificados de HOEHN e YAHR.**

Estagio 0 = Sem sinais de doença.

Estagio 1 = Doença unilateral

Estagio 1,5 = Envolvimento axial e unilateral

Estagio 2 = Doença bilateral sem alterações do balanço

Estagio 2,5 = Doença leve bilateral com recuperação nos testes

Estagio 3 = Doença leve e moderada bilateral; alguma instabilidade postural; independência física.

Estagio 4 = Incapacidade grave; ainda capaz de andar e levantar sem ajuda.

Estagio 5 = Cadeira de rodas a menos que ajudado.

## ANEXO V

### ESCALA DE SCHWAB & ENGLAND PARA ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

N.º - \_\_\_\_\_ H.C. - \_\_\_\_\_ Data - \_\_\_\_

Nome - \_\_\_\_\_

100% Complemente independente. Capaz de realizar todas as atividades sem lentidão ou dificuldade.

90% Completamente independente. Capaz de realizar todas as atividades com algum grau de lentidão e dificuldade. Pode levar o dobro do tempo para realizar as atividades. Começa aperceber as dificuldades

80% Completamente independente na maior parte das atividades. Leva o dobro do tempo. Ciente das dificuldades e da lentidão.

70% Não completamente independente. Mais dificuldades em algumas tarefas. Pode levar de 3 a 4 vezes do tempo habitual. Pode perder a maior parte do dia nas atividades da vida diária.

60% Algum grau de independência. Ainda pode fazer a maior parte das atividades, mas excessivamente lento e com muito esforço. Algumas tarefas são impossíveis.

50% Maior grau de dependência. Dificuldade em todas as tarefas.

40% Muito dependente. Pode fazer suas atividades; poucas sem auxílio.

30% Com esforço, e de vez em quando, consegue fazer algumas atividades. Necessita de muito auxílio.

20% Nada conseguem sem auxílio. Pode necessitar pouco auxílio em algumas atividades. Seramente inválido.

10% Totalmente dependente. Completamente inválido.

0% Não mantém funções vegetativas como, deglutir, controle vesical e intestinal. Confinado na cama.

## ANEXO VI

### Anamnese: Complicações motoras e não motoras da levodopaterapia na Doença de Parkinson:

1- Nome:

2- Idade:

Sexo:

raça:

3- Nível escolar:

Mini mental:

4- Tempo de doença:

5- idade de início:

6- Quais desses sinais /sintomas iniciaram primeiro:

Dor ( )

Acinesia ( )

Rigidez ( )

Tremor de repouso ( )

Depressão ( )

7- Presença de dor:

Não possui: sim ( ) não ( )

Ocorre no período *Off* período de exacerbação dos sintomas ( )

Melhora com medicação: sim ( ) Não ( )

8- Que medicação melhora a dor?

Droga dopaminérgica: sim ( ) não ( )

Anticolinérgico: sim ( ) não ( )

Anti-inflamatório: sim ( ) não ( )

Analgésico: sim ( ) não ( )

Anti-depressivo : sim ( ) não ( )

9- Apresenta distonia: sim ( ) não ( )

10- Usa levodopa: sim ( ) não ( )

11 – Há quanto tempo usa levodopa: sim ( ) não ( )

12- Quais medicações que está fazendo uso para DP e quais os horários?

13 - Que outras doenças faz tratamento:

diabetes ( )

hipertensão arterial ( )

cardiopatia ( )

artropatias ( ) ( ) outras

nenhuma ( )

14- Medicações usadas para as patologias acima:

---

---

15- Tem depressão: sim ( ) não ( )

16- Qual a medicação para depressão?



## Anexo VII

### INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO BECK

Nº : \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_

DATA:

NOME:

Avalia os sintomas de Depressão

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Por favor, leia cuidadosamente cada um deles. A seguir, selecione a afirmativa em cada grupo que melhor descrever como você se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo em torno do número ao lado da afirmativa que houver selecionado. Se várias afirmações no grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Certifique de ler todas as afirmativas de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

**1.**

- 0 Não me sinto triste.
- 1 Sinto-me triste
- 2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disso
- 3 Estou muito triste e tão infeliz que não posso mais agüentar

**2**

- 0 Não estou particularmente desencorajado (a) quanto ao futuro
- 1 Sinto-me desencorajado (a) quanto ao futuro
- 2 Sinto-me que não tenho mais nada por esperar
- 3 Sinto que o futuro é tão sem esperança que as coisas não podem melhorar

**3.**

- 0 Não me sinto fracassado (a)
- 1 Sinto que falhei mais que o indivíduo médio
- 2 Quando olho para trás em minha vida, tudo o que vejo é uma porção de fracassos
- 3 Sinto que sou um fracasso completo como pessoa

**4.**

- 0 Sinto-me satisfeito (a) com as coisas como sempre me senti
- 1 Não gosto das coisas como gostava antes
- 2 Não consigo sentir satisfação real com coisa alguma
- 3 Estou insatisfeito(a) ou aborrecido(a) com tudo

**5.**

- 0 Não me sinto particularmente culpado (a)
- 1 Sinto-me culpado (a) boa parte do tempo
- 2 Sinto-me muito culpado (a) maior parte do tempo
- 3 Sinto-me culpado (a) o tempo todo

**6.**

- 0 Não sinto que esteja sendo punido (a)
- 1 Sinto que posso ser punido (a)
- 2 Espero ser punido
- 3 Sinto que estou sendo punido (a)

**7.**

- 0 Não me sinto desapontado (a) comigo mesmo (a)
- 1 Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo (a)
- 2 Sinto-me aborrecido comigo mesmo (a)
- 3 Eu me odeio

**8.**

- 0 Não acho que sou pior que os outros
- 1 Critico-me por minhas fraquezas ou erros
- 2 Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas
- 3 Culpo-me por todas as coisas ruins que me acontecem

**9.**

- 0 Não penso nunca em me matar.
- 1 As vezes penso em me matar, mas não levo isso a diante
- 2 Gostaria de me matar
- 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade

**10.**

- 0 Não costumo chorar mais do que o normal
- 1 Choro mais do que antes
- 2 Atualmente choro o tempo todo
- 3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, mesmo querendo

**11.**

- 0 Agora as coisas não me irritam mais do que antes
- 1 Fico chateado(a) ou irritado (a) mais facilmente do que costumava
- 2 Atualmente sinto-me irritado o tempo todo
- 3 Já não irritado mais com as coisas como antes

**12.**

- 0 Não perdi o interesse nas outras coisas ou pessoas
- 1 Interesse-me menos do que antes pelas as outras pessoas
- 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas
- 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas

**13.**

- 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem quanto antes
- 1 Adio minhas decisões mais do que antes
- 2 Tenho muito mais dificuldades em tomar decisões do que antes
- 3 Não consigo mais tomar decisões alguma

**14.**

- 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que antes
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos
- 2 Sinto que mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecerem sem atrativos
- 3 Considero-me feio (a)

**15.**

- 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes
- 1 Preciso de mais força para começar qualquer coisa
- 2 Tenho que me esforçar demais para fazer qualquer coisa
- 3 Não consigo fazer nenhum trabalho

**16.**

- 0 Durmo tão bem quanto de costume
- 1 Não durmo tão bem quanto costumava
- 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que costume e tenho dificuldade de voltar a dormir
- 3 Acordo varias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir

**17.**

- 0 Não fico mais cansado (a) como costumava
- 1 Fico cansado (a) com mais facilidade do que antes
- 2 Sinto-me cansado (a) ao fazer qualquer coisa
- 3 Estou cansado (a) demais para fazer qualquer coisa

**18.**

- 0 Meu apetite continua como de costume
- 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser
- 2 Meu apetite está muito pior agora
- 3 Não tenho mais nenhum apetite

**19.**

- 0 Não tenho perdido peso ultimamente
- 1 Emagreci mais de 2,5 kg
- 2 Emagreci mais de 5 kg
- 3 Emagreci mais de 7 kg

**20.**

- 0 Não tenho maiores preocupações com a minha saúde
- 1 Problemas físicos (dores de cabeça, estômago, prisão de ventre, etc.) me preocupam
- 2 Estou preocupado (a) com problemas físicos e isto me dificulta a pensar em outras coisas
- 3 Estou muito ocupado com meus problemas físicos e isso me impede de pensar em outras coisas

**21.**

- 0 Ultimamente não tenho observado mudanças em meu interesse sexual
- 1 Estou menos interessado (a) em sexo do que costumava
- 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente
- 3 Perdi completamente o interesse sexual

**ESCORE**

EXAMINADOR:

**Anexo VIII**  
**PDQ-39**

Devido a ter doença de Parkinson,  
durante o último mês com que frequência ...*Por favor, assinale uma caixa em cada questão:*

	Nunca	Ocasionalmente	Às vezes	Freqüentemente	Sempre ou não posso de todo fazer
1 teve dificuldade ao participar em atividades recreativas que gostaria de fazer ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 teve dificuldade ao cuidar da sua casa,ex:arrumar a casa , cozinhar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 teve dificuldade em carregar sacos de compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 teve problemas ao andar um quilômetro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 teve problemas ao andar 100 metros.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 teve problemas ao se movimentar em casa tão facilmente como gostaria.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7teve dificuldades ao se movimentar em locais públicos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 necessitou de alguém para o acompanhar quando saiu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 sentiu-se assustado ou preocupado acerca de cair em público ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por favor, verifique se assinalou uma caixa por cada questão, antes de passar à página seguinte.					

Devido a ter doença de Parkinson,  
durante o último mês com que frequência ...*Por favor, assinale uma caixa em cada questão:*

	Nunca	Ocasionalmente	Às vezes	Freqüentemente	Sempre ou não posso de todo fazer
10 esteve confinado a casa mais do que gostaria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 teve dificuldade ao lavar-se?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 teve dificuldade em vestir-se?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 teve dificuldades ao abotoar roupas ou amarrar sapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 teve problemas em escrever legivelmente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 teve dificuldade ao cortar a comida ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16 teve dificuldade em pegar numa bebida sem a entornar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17 sentiu-se deprimido?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18 sentiu-se isolado ou só?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19 sentiu-se lacrimoso ou choroso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor,verifique se assinalou uma caixa para cada questão, antes de passar à página seguinte.

Devido a ter doença de Parkinson,  
durante o último mês com que frequência ...*Por favor, assinale uma caixa em cada questão:*

	Nunca	Ocasionalmente	Às vezes	Freqüentemente	Sempre
20 sentiu-se zangado ou amargurado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21 sentiu-se ansioso?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22 sentiu-se preocupado acerca de seu futuro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23 sentiu que teve que ocultar a doença de Parkinson de outras pessoas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24 evitou situações que envolviam comer ou beber em público?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25 sentiu-se embaraçado em público devido a ter doença de Parkinson?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26 sentiu-se preocupado com as reações de outras pessoas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27teve problemas de relacionamento com as pessoas mais chegadas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28 faltou-lhe o suporte da maneira que precisava da parte de seu esposo ou companheiro (a) ? <i>Se não tem esposo(a) ou companheiro(a),por favor, assinale nesta caixa</i> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29 faltou-lhe o suporte da maneira que precisava da parte da família ou amigos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor ,verifique se assinalou uma caixa por cada questão ,antes de passar à página seguinte.

Devido a ter doença de Parkinson,  
durante o último mês com que frequência ...*Por favor, assinale uma caixa em cada questão:*

	Nunca	Ocasionalmente	Às vezes	Freqüentemente	Sempre
30 adormeceu inesperadamente durante o dia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31 teve problemas de concentração ,ex ao ler ou ao ver televisão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32 sentiu que a sua memória era má?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33 teve sonhos perturbadores ou alucinações?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34 teve dificuldades com a sua fala ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35 sentiu-se incapaz de se comunicar devidamente com pessoas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36 sentiu-se ignorado pelas outras pessoas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37 teve câimbras musculares dolorosas ou espasmos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38 teve dores nas articulações ou noutras partes do corpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39 sentiu-se desconfortavelmente quente ou frio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Anexo IX

### Cartão Questionário de *wearing-off*

Marque com um X nos quadrados da coluna 1 qualquer sintoma que você apresente atualmente durante um dia normal. Marque nos quadrados da coluna 2 se esse sintoma geralmente melhora ou desaparece depois de uma dose da sua medicação para a doença de Parkinson.

	Sintomas presentes	Melhora após a próxima dose
1-tremor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2-dificuldade p/falar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-ansiedade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4-sudorese excessiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5-alterações do humor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6-fraqueza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7-desequilíbrio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8-movimentos lentos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9-redução da agilidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10-dormência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11-rigidez generalizada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12-ataques de pânico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13-pensamento lentificado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14-desconforto abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15-câimbras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16--dificuldade p/ levantar da cadeira.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17-sensação de calor e frio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18-dor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19- região dolorida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## Anexo III Tabelas

**Tabela 1.** Análise comparativa das variáveis categóricas entre flutuações.

Sexo	IdadeAtual	TempoLevo																																																																																																																																																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Flutuacoes</th> <th>Frequency,</th> <th>Col Pct</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>3</td> <td>19</td> <td>22</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>23.08</td> <td>39.58</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>M</td> <td>10</td> <td>29</td> <td>39</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>76.92</td> <td>60.42</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>13</td> <td>48</td> <td>61</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">TESTE EXATO DE FISHER: P=0.342</td> </tr> </tbody> </table>	Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total							F	3	19	22				23.08	39.58				M	10	29	39				76.92	60.42				Total	13	48	61			TESTE EXATO DE FISHER: P=0.342						<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Flutuacoes</th> <th>Frequency,</th> <th>Col Pct</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>50-59</td> <td>5</td> <td>13</td> <td>18</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>38.46</td> <td>27.08</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>60-69</td> <td>5</td> <td>24</td> <td>29</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>38.46</td> <td>50.00</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&gt;=70</td> <td>3</td> <td>11</td> <td>14</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>23.08</td> <td>22.92</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>13</td> <td>48</td> <td>61</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">TESTE EXATO DE FISHER: P=0.724</td> </tr> </tbody> </table>	Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total							50-59	5	13	18				38.46	27.08				60-69	5	24	29				38.46	50.00				>=70	3	11	14				23.08	22.92				Total	13	48	61			TESTE EXATO DE FISHER: P=0.724						<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Flutuacoes</th> <th>Frequency,</th> <th>Col Pct</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&lt;5</td> <td>11</td> <td>19</td> <td>30</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>84.62</td> <td>39.58</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&gt;=5</td> <td>2</td> <td>29</td> <td>31</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>15.38</td> <td>60.42</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>13</td> <td>48</td> <td>61</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">TESTE QUI-QUADRADO: X2=8.30; GL=1; P=0.004</td> </tr> </tbody> </table>	Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total							<5	11	19	30				84.62	39.58				>=5	2	29	31				15.38	60.42				Total	13	48	61			TESTE QUI-QUADRADO: X2=8.30; GL=1; P=0.004					
Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total																																																																																																																																																									
F	3	19	22																																																																																																																																																											
	23.08	39.58																																																																																																																																																												
M	10	29	39																																																																																																																																																											
	76.92	60.42																																																																																																																																																												
Total	13	48	61																																																																																																																																																											
TESTE EXATO DE FISHER: P=0.342																																																																																																																																																														
Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total																																																																																																																																																									
50-59	5	13	18																																																																																																																																																											
	38.46	27.08																																																																																																																																																												
60-69	5	24	29																																																																																																																																																											
	38.46	50.00																																																																																																																																																												
>=70	3	11	14																																																																																																																																																											
	23.08	22.92																																																																																																																																																												
Total	13	48	61																																																																																																																																																											
TESTE EXATO DE FISHER: P=0.724																																																																																																																																																														
Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total																																																																																																																																																									
<5	11	19	30																																																																																																																																																											
	84.62	39.58																																																																																																																																																												
>=5	2	29	31																																																																																																																																																											
	15.38	60.42																																																																																																																																																												
Total	13	48	61																																																																																																																																																											
TESTE QUI-QUADRADO: X2=8.30; GL=1; P=0.004																																																																																																																																																														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Raca</th> <th>Flutuacoes</th> <th>Frequency,</th> <th>Col Pct</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Br</td> <td>12</td> <td>45</td> <td>57</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>92.31</td> <td>93.75</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>4</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>7.69</td> <td>6.25</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>13</td> <td>48</td> <td>61</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">TESTE EXATO DE FISHER: P=1.000</td> </tr> </tbody> </table>	Raca	Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total								Br	12	45	57					92.31	93.75					N	1	3	4					7.69	6.25					Total	13	48	61				TESTE EXATO DE FISHER: P=1.000																																																																																																												
Raca	Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total																																																																																																																																																								
Br	12	45	57																																																																																																																																																											
	92.31	93.75																																																																																																																																																												
N	1	3	4																																																																																																																																																											
	7.69	6.25																																																																																																																																																												
Total	13	48	61																																																																																																																																																											
TESTE EXATO DE FISHER: P=1.000																																																																																																																																																														

**Tabela 1 (cont).** Análise comparativa das variáveis categóricas entre flutuações.

Beck	HoehnOff	HoehnOn																																																																																																																																																																																																																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Flutuacoes</th> <th>Frequency,</th> <th>Col Pct</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&lt;10</td> <td>7</td> <td>30</td> <td>37</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>53.85</td> <td>62.50</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>10-18</td> <td>5</td> <td>13</td> <td>18</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>38.46</td> <td>27.08</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>19-29</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>6</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>7.69</td> <td>10.42</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>13</td> <td>48</td> <td>61</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">TESTE EXATO DE FISHER: P=0.799</td> </tr> </tbody> </table>	Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total							<10	7	30	37				53.85	62.50				10-18	5	13	18				38.46	27.08				19-29	1	5	6				7.69	10.42				Total	13	48	61			TESTE EXATO DE FISHER: P=0.799						<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Flutuacoes</th> <th>Frequency,</th> <th>Col Pct</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>6</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>30.77</td> <td>4.17</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>9</td> <td>26</td> <td>35</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>69.23</td> <td>54.17</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2.5</td> <td>0</td> <td>15</td> <td>15</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.00</td> <td>31.25</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>5</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.00</td> <td>10.42</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>13</td> <td>48</td> <td>61</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">TESTE EXATO DE FISHER: P=0.004</td> </tr> </tbody> </table>	Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total							1.5	4	2	6				30.77	4.17				2	9	26	35				69.23	54.17				2.5	0	15	15				0.00	31.25				3	0	5	5				0.00	10.42				Total	13	48	61			TESTE EXATO DE FISHER: P=0.004						<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Flutuacoes</th> <th>Frequency,</th> <th>Col Pct</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>10</td> <td>13</td> <td>23</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>76.92</td> <td>27.08</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>7</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>15.38</td> <td>10.42</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1</td> <td>24</td> <td>25</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>7.69</td> <td>50.00</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2.5</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>5</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.00</td> <td>10.42</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.00</td> <td>2.08</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>13</td> <td>48</td> <td>61</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">TESTE EXATO DE FISHER: P=0.006</td> </tr> </tbody> </table>	Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total							1	10	13	23				76.92	27.08				1.5	2	5	7				15.38	10.42				2	1	24	25				7.69	50.00				2.5	0	5	5				0.00	10.42				3	0	1	1				0.00	2.08				Total	13	48	61			TESTE EXATO DE FISHER: P=0.006					
Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total																																																																																																																																																																																																																					
<10	7	30	37																																																																																																																																																																																																																							
	53.85	62.50																																																																																																																																																																																																																								
10-18	5	13	18																																																																																																																																																																																																																							
	38.46	27.08																																																																																																																																																																																																																								
19-29	1	5	6																																																																																																																																																																																																																							
	7.69	10.42																																																																																																																																																																																																																								
Total	13	48	61																																																																																																																																																																																																																							
TESTE EXATO DE FISHER: P=0.799																																																																																																																																																																																																																										
Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total																																																																																																																																																																																																																					
1.5	4	2	6																																																																																																																																																																																																																							
	30.77	4.17																																																																																																																																																																																																																								
2	9	26	35																																																																																																																																																																																																																							
	69.23	54.17																																																																																																																																																																																																																								
2.5	0	15	15																																																																																																																																																																																																																							
	0.00	31.25																																																																																																																																																																																																																								
3	0	5	5																																																																																																																																																																																																																							
	0.00	10.42																																																																																																																																																																																																																								
Total	13	48	61																																																																																																																																																																																																																							
TESTE EXATO DE FISHER: P=0.004																																																																																																																																																																																																																										
Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total																																																																																																																																																																																																																					
1	10	13	23																																																																																																																																																																																																																							
	76.92	27.08																																																																																																																																																																																																																								
1.5	2	5	7																																																																																																																																																																																																																							
	15.38	10.42																																																																																																																																																																																																																								
2	1	24	25																																																																																																																																																																																																																							
	7.69	50.00																																																																																																																																																																																																																								
2.5	0	5	5																																																																																																																																																																																																																							
	0.00	10.42																																																																																																																																																																																																																								
3	0	1	1																																																																																																																																																																																																																							
	0.00	2.08																																																																																																																																																																																																																								
Total	13	48	61																																																																																																																																																																																																																							
TESTE EXATO DE FISHER: P=0.006																																																																																																																																																																																																																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Discinesia</th> <th>Flutuacoes</th> <th>Frequency,</th> <th>Col Pct</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>9</td> <td>24</td> <td>33</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>69.23</td> <td>50.00</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>S</td> <td>4</td> <td>24</td> <td>28</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>30.77</td> <td>50.00</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>13</td> <td>48</td> <td>61</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">TESTE QUI-QUADRADO: X2=1.52; GL=1; P=0.217</td> </tr> </tbody> </table>	Discinesia	Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total								N	9	24	33					69.23	50.00					S	4	24	28					30.77	50.00					Total	13	48	61				TESTE QUI-QUADRADO: X2=1.52; GL=1; P=0.217							<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Flutuacoes</th> <th>Frequency,</th> <th>Col Pct</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.00</td> <td>2.08</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.00</td> <td>6.25</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>70</td> <td>1</td> <td>22</td> <td>23</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>7.69</td> <td>45.83</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>80</td> <td>10</td> <td>21</td> <td>31</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>76.92</td> <td>43.75</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>15.38</td> <td>2.08</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>13</td> <td>48</td> <td>61</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">TESTE EXATO DE FISHER: P=0.015</td> </tr> </tbody> </table>	Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total							50	0	1	1				0.00	2.08				60	0	3	3				0.00	6.25				70	1	22	23				7.69	45.83				80	10	21	31				76.92	43.75				90	2	1	3				15.38	2.08				Total	13	48	61			TESTE EXATO DE FISHER: P=0.015						<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Flutuacoes</th> <th>Frequency,</th> <th>Col Pct</th> <th>N</th> <th>S</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.00</td> <td>2.08</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>70</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.00</td> <td>6.25</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>80</td> <td>1</td> <td>19</td> <td>20</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>7.69</td> <td>39.58</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>12</td> <td>25</td> <td>37</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>92.31</td> <td>52.08</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>13</td> <td>48</td> <td>61</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">TESTE EXATO DE FISHER: P=0.063</td> </tr> </tbody> </table>	Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total							60	0	1	1				0.00	2.08				70	0	3	3				0.00	6.25				80	1	19	20				7.69	39.58				90	12	25	37				92.31	52.08				Total	13	48	61			TESTE EXATO DE FISHER: P=0.063									
Discinesia	Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total																																																																																																																																																																																																																				
N	9	24	33																																																																																																																																																																																																																							
	69.23	50.00																																																																																																																																																																																																																								
S	4	24	28																																																																																																																																																																																																																							
	30.77	50.00																																																																																																																																																																																																																								
Total	13	48	61																																																																																																																																																																																																																							
TESTE QUI-QUADRADO: X2=1.52; GL=1; P=0.217																																																																																																																																																																																																																										
Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total																																																																																																																																																																																																																					
50	0	1	1																																																																																																																																																																																																																							
	0.00	2.08																																																																																																																																																																																																																								
60	0	3	3																																																																																																																																																																																																																							
	0.00	6.25																																																																																																																																																																																																																								
70	1	22	23																																																																																																																																																																																																																							
	7.69	45.83																																																																																																																																																																																																																								
80	10	21	31																																																																																																																																																																																																																							
	76.92	43.75																																																																																																																																																																																																																								
90	2	1	3																																																																																																																																																																																																																							
	15.38	2.08																																																																																																																																																																																																																								
Total	13	48	61																																																																																																																																																																																																																							
TESTE EXATO DE FISHER: P=0.015																																																																																																																																																																																																																										
Flutuacoes	Frequency,	Col Pct	N	S	Total																																																																																																																																																																																																																					
60	0	1	1																																																																																																																																																																																																																							
	0.00	2.08																																																																																																																																																																																																																								
70	0	3	3																																																																																																																																																																																																																							
	0.00	6.25																																																																																																																																																																																																																								
80	1	19	20																																																																																																																																																																																																																							
	7.69	39.58																																																																																																																																																																																																																								
90	12	25	37																																																																																																																																																																																																																							
	92.31	52.08																																																																																																																																																																																																																								
Total	13	48	61																																																																																																																																																																																																																							
TESTE EXATO DE FISHER: P=0.063																																																																																																																																																																																																																										

**Tabela 2. Análise comparativa das variáveis categóricas entre discinesias.**

<p>Sexo Discinesia</p> <p>Frequency, Col Pct ,N ,S , Total</p> <hr/> <p>F , 11 , 11 , 22</p> <p>, 33.33 , 39.29 ,</p> <hr/> <p>M , 22 , 17 , 39</p> <p>, 66.67 , 60.71 ,</p> <hr/> <p>Total 33 28 61</p> <p>TESTE QUI-QUADRADO: X2=0.23; GL=1; P=0.630</p>				<p>Beck Discinesia</p> <p>Frequency, Col Pct ,N ,S , Total</p> <hr/> <p>&lt;10 , 20 , 17 , 37</p> <p>, 60.61 , 60.71 ,</p> <hr/> <p>10-18 , 10 , 8 , 18</p> <p>, 30.30 , 28.57 ,</p> <hr/> <p>19-29 , 3 , 3 , 6</p> <p>, 9.09 , 10.71 ,</p> <hr/> <p>Total 33 28 61</p> <p>TESTE EXATO DE FISHER: P=1.000</p>				<p>HoehnOn Discinesia</p> <p>Frequency, Col Pct ,N ,S , Total</p> <hr/> <p>1 , 14 , 9 , 23</p> <p>, 42.42 , 32.14 ,</p> <hr/> <p>1.5 , 4 , 3 , 7</p> <p>, 12.12 , 10.71 ,</p> <hr/> <p>2 , 11 , 14 , 25</p> <p>, 33.33 , 50.00 ,</p> <hr/> <p>2.5 , 4 , 1 , 5</p> <p>, 12.12 , 3.57 ,</p> <hr/> <p>3 , 0 , 1 , 1</p> <p>, 0.00 , 3.57 ,</p> <hr/> <p>Total 33 28 61</p> <p>TESTE EXATO DE FISHER: P=0.435</p>			
<p>Raca Discinesia</p> <p>Frequency, Col Pct ,N ,S , Total</p> <hr/> <p>Br , 32 , 25 , 57</p> <p>, 96.97 , 89.29 ,</p> <hr/> <p>N , 1 , 3 , 4</p> <p>, 3.03 , 10.71 ,</p> <hr/> <p>Total 33 28 61</p> <p>TESTE EXATO DE FISHER: P=0.325</p>				<p>HoehnOff Discinesia</p> <p>Frequency, Col Pct ,N ,S , Total</p> <hr/> <p>1.5 , 5 , 1 , 6</p> <p>, 15.15 , 3.57 ,</p> <hr/> <p>2 , 18 , 17 , 35</p> <p>, 54.55 , 60.71 ,</p> <hr/> <p>2.5 , 6 , 9 , 15</p> <p>, 18.18 , 32.14 ,</p> <hr/> <p>3 , 4 , 1 , 5</p> <p>, 12.12 , 3.57 ,</p> <hr/> <p>Total 33 28 61</p> <p>TESTE EXATO DE FISHER: P=0.221</p>				<p>SchwabOn Discinesia</p> <p>Frequency, Col Pct ,N ,S , Total</p> <hr/> <p>60 , 1 , 0 , 1</p> <p>, 3.03 , 0.00 ,</p> <hr/> <p>70 , 2 , 1 , 3</p> <p>, 6.06 , 3.57 ,</p> <hr/> <p>80 , 9 , 11 , 20</p> <p>, 27.27 , 39.29 ,</p> <hr/> <p>90 , 21 , 16 , 37</p> <p>, 63.64 , 57.14 ,</p> <hr/> <p>Total 33 28 61</p> <p>TESTE EXATO DE FISHER: P=0.645</p>			
<p>IdadeAtual Discinesia</p> <p>Frequency, Col Pct ,N ,S , Total</p> <hr/> <p>50-59 , 7 , 11 , 18</p> <p>, 21.21 , 39.29 ,</p> <hr/> <p>60-69 , 17 , 12 , 29</p> <p>, 51.52 , 42.86 ,</p> <hr/> <p>&gt;=70 , 9 , 5 , 14</p> <p>, 27.27 , 17.86 ,</p> <hr/> <p>Total 33 28 61</p> <p>TESTE QUI-QUADRADO: X2=2.50; GL=2; P=0.286</p>				<p>SchwabOff Discinesia</p> <p>Frequency, Col Pct ,N ,S , Total</p> <hr/> <p>50 , 1 , 0 , 1</p> <p>, 3.03 , 0.00 ,</p> <hr/> <p>60 , 2 , 1 , 3</p> <p>, 6.06 , 3.57 ,</p> <hr/> <p>70 , 8 , 15 , 23</p> <p>, 24.24 , 53.57 ,</p> <hr/> <p>80 , 19 , 12 , 31</p> <p>, 57.58 , 42.86 ,</p> <hr/> <p>90 , 3 , 0 , 3</p> <p>, 9.09 , 0.00 ,</p> <hr/> <p>Total 33 28 61</p> <p>TESTE EXATO DE FISHER: P=0.069</p>							
<p>TempoLevo Discinesia</p> <p>Frequency, Col Pct ,N ,S , Total</p> <hr/> <p>&lt;5 , 20 , 10 , 30</p> <p>, 60.61 , 35.71 ,</p> <hr/> <p>&gt;=5 , 13 , 18 , 31</p> <p>, 39.39 , 64.29 ,</p> <hr/> <p>Total 33 28 61</p> <p>TESTE QUI-QUADRADO: X2=3.76; GL=1; P=0.053</p>											