UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

WINNIE PERISSINI BLASQUE

Doença de Parkinson prodrômica em pacientes com Tremor Essencial de início tardio e precoce em um ambulatório especializado

Ribeirão Preto

2019

WINNIE PERISSINI BLASQUE

Doença de Parkinson prodrômica em pacientes com Tremor Essencial de início tardio e precoce em um ambulatório especializado

Versão Corrigida

(Versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-graduação)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Vitor Tumas

Ribeirão Preto

2019

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Blasque, Winnie Perissini
Doença de Parkinson prodrômica em pacientes com Tremor Essencial de início tardio e precoce em um ambulatório especializado/ Winnie Perissini Blasque; Orientador, Vitor Tumas. Ribeirão Preto. - 2019.
97p.: 01il.; 30 cm

Dissertação (Mestrado) - Programa de Neurologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

1.Tremor Essencial. 2.Tremor Essencial de início precoce. 3.Tremor Essencial de início tardio. 4.Doença de Parkinson. 5.Doença de Parkinson prodrômica.

Aluno: BLASQUE, Winnie Perissini
Título: Doença de Parkinson prodrômica em pacientes com Tremor Essencial de início tardio e precoce em um ambulatório especializado

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Neurologia.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição_____

Julgamento_____
Assinatura_____

Prof. Dr. _____
Instituição_____

Julgamento_____
Assinatura_____

Prof. Dr. _____
Instituição_____

Julgamento_____
Assinatura_____

Prof. Dr. _____
Instituição_____

Julgamento_____
Assinatura_____

Aos meus pais e à minha irmã, pela longa história de incentivo e apoio que me trouxe até aqui. Vocês são o pilar de todas as minhas conquistas.

Ao meu esposo, que comigo compartilha, com paciência e afeto, dia a dia, essa e outras aventuras.

À minha avó Aidê, símbolo de infinita força, resiliência e generosidade.

Agradecimentos

Na figura de meu orientador, Professor Vitor Tumas, agradeço a todos meus mestres, do passado e do presente, pela generosidade e paciência inerentes à carreira e com os quais compartilho qualquer sucesso obtido em minha jornada.

A todos os membros da equipe de Distúrbios do Movimento pela participação, empenho e valorização desse projeto.

Aos funcionários do Balcão 3 do Ambulatório de Neurologia e do Centro de Procedimentos Ambulatoriais do HCRP pela colaboração nos momentos de maior necessidade durante a avaliação dos pacientes.

Às amigas Marília, Nayara e Drielle, pelo esforço coletivo, companheirismo e resiliência necessários à execução desse projeto.

Aos pacientes, agradeço a confiança depositada e o tempo dispensado, atitude generosa que foi ladrilho para a minha caminhada na graduação e pós-graduação.

RESUMO

BLASQUE, W. P. **Doença de Parkinson prodrômica em pacientes com Tremor Essencial de início tardio e precoce em um ambulatório especializado**. 2019. 98f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2019.

Tremor essencial é uma síndrome de tremor de ação de membros superiores com duração de ao menos 3 anos, que pode vir acompanhada de tremor em outras localizações e de outros sinais neurológicos sutis. Por muito tempo considerado benigno, sua associação a sintomas não motores e a doenças neurodegenerativas foi demonstrada na literatura. Ademais, ganha força a percepção de heterogeneidade no comportamento da doença, com características distintas entre pacientes com início do tremor precoce e tardio. É conhecido um aumento no risco de Doença de Parkinson entre os pacientes com Tremor Essencial. O diagnóstico da Doença de Parkinson é fundado em sintomas motores, sendo reconhecida uma fase prodrômica da doença, para a qual foram publicados critérios diagnósticos baseados em fatores de risco da doença e em marcadores prodrômicos. No entanto, carece na literatura maior exploração do comportamento da fase prodrômica da Doença de Parkinson e de seus sintomas em pacientes com Tremor Essencial. **Objetivo:** Avaliar e comparar a prevalência de fatores de risco e marcadores prodrômicos da Doença de Parkinson e realizar o diagnóstico de sua fase prodrômica em grupos de pacientes idosos com Tremor Essencial de início tardio e de início precoce, avaliando se pacientes com TE de início tardio apresentarão maior prevalência de sintomas e de Doença de Parkinson prodrômica. **Método:** Realizado estudo transversal analítico tipo caso-controle, no qual foram incluídos pacientes em seguimento no Ambulatório de Doenças Extrapiramidais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto com diagnóstico de Tremor Essencial e Tremor Essencial Plus com idade a partir dos 60 anos, sem parkinsonismo e com desempenho cognitivo dentro dos padrões normatizados no Mini Exame do Estado Mental. 43 pacientes foram divididos em dois grupos, um de pacientes com Tremor Essencial de início precoce (antes dos 60 anos) e outro de pacientes com início tardio dos sintomas (após os 60 anos). Os grupos foram compostos, respectivamente, por 30 e por 13 pacientes. Foi realizada avaliação para coleta de dados sociodemográficos, clínicos gerais e quanto à presença de fatores de risco e marcadores prodrômicos da Doença de Parkinson. Os dados foram posteriormente analisados quanto à presença de Doença de Parkinson prodrômica de acordo com metodologia proposta pela *Movement Disorders Society*. **Resultados:** O grupo de pacientes com Tremor Essencial de início tardio foi composto de pacientes mais velhos ($p=0,039$) com menor tempo de duração média do tremor ($p<0,001$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à prevalência dos fatores de risco e de marcadores prodrômicos da Doença de Parkinson. O diagnóstico de sua fase prodrômica foi possível em apenas um paciente com início precoce do Tremor Essencial. **Conclusão:** Observou-se que não houve diferença estatística em relação à prevalência de fatores de risco e marcadores prodrômicos da Doença de Parkinson entre os grupos. O diagnóstico de Doença de Parkinson prodrômica foi realizado em apenas um paciente. O exposto sugere a necessidade de estudo com amostras maiores e avaliação de todos os pacientes com

exames complementares como polissonografia e exames de imagem de avaliação dopaminérgica.

Palavras-chave: Tremor Essencial. Tremor Essencial de início precoce. Tremor Essencial de início tardio. Doença de Parkinson. Doença de Parkinson prodrômica.

ABSTRACT

BLASQUE, W. P. **Prodromal Parkinson´s disease in patients with early and late-onset Essential Tremor in a specialized outpatient clinic** 2019. 98f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2019.

Essential tremor is an action tremor syndrome of upper limbs lasting at least three years, which may be accompanied by tremor in other body parts and subtle neurological signs. For long considered benign, its association to non-motor symptoms and neurodegenerative diseases has been demonstrated in the literature. In addition, the perception of heterogeneity in the behaviour of the disease, with different characteristics between patients of early- and late-onset tremor, is strengthened. An increased risk of Parkinson's disease is known among patients diagnosed with Essential Tremor. The diagnosis of Parkinson's disease is based on motor symptoms, with a prodromal phase for which diagnostic criteria were published relying on risk factors of the disease and prodromal markers. However, in literature, there is a need for further exploration of the behaviour of the prodromal phase of Parkinson's disease and its symptoms in patients with Essential Tremor. **Objective:** To evaluate the prevalence of risk factors and prodromal markers of Parkinson's disease and to diagnose their prodromal phase in groups of elderly patients with Essential Tremor of late- and early-onset, assessing whether late-onset ET patients have a higher prevalence of symptoms and prodromal Parkinson's disease. **Methodology:** A cross-sectional, case-control study included patients with diagnosis of Essential Tremor and Essential Tremor Plus aged 60 or more, without parkinsonism and with cognitive performance within the norms standardized in the Mini Mental State Examination. These patients had their follow-up at the Extrapyramidal Diseases Outpatient Clinic of the Medical School of Ribeirão Preto. 43 patients were divided into two groups, one of patients with Essential Tremor of early-onset (before 60 years of age) and another of patients with late- onset of symptoms (after 60 years of age). The groups were composed respectively of 30 and 13 patients. All patients underwent an evaluation to collect sociodemographic, general clinical data and to assess the presence of risk factors and prodromal markers of Parkinson's disease. The data were later analyzed for the presence of prodromal Parkinson's disease according to the methodology proposed by the Movement Disorders Society. **Results:** The group of patients with late-onset Essential Tremor was composed of older patients ($p = 0.039$) with a shorter average duration of the tremor ($p < 0.001$). No statistically significant difference was observed between the groups regarding the frequency of risk factors and prodromal markers of Parkinson's disease. The diagnosis of prodromal Parkinson's disease was possible in only one patient with early-onset Essential Tremor. **Conclusion:** No statistically significant difference was observed between the groups regarding the frequency of risk factors and prodromal markers of Parkinson's disease. The diagnosis of prodromal Parkinson's disease was accomplished in one patient, suggesting the need for a study with larger samples that includes complementary evaluation of every patient with polysomnography and dopaminergic imaging.

Keywords: Essential Tremor. Late-onset Essential Tremor. Early-onset Essential Tremor. Parkinson's Disease. Prodromal Parkinson's Disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma demonstrando recrutamento dos pacientes para a pesquisa.....26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da Doença de Parkinson do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido.....18

Tabela 2 - Dados sociodemográficos de uma amostra de pacientes com Tremor Essencial de início precoce e tardio.....37

Tabela 3 - Dados clínicos gerais de uma amostra de pacientes com Tremor Essencial de início precoce e tardio.....40

Tabela 4 - Fatores de risco para Doença de Parkinson em uma amostra de pacientes com Tremor Essencial de início precoce e tardio.....41

Tabela 5 - Marcadores prodrômicos da Doença de Parkinson em uma amostra de pacientes com Tremor Essencial de início precoce e tardio.....44

Tabela 6 - Doença de Parkinson prodrômica em uma amostra de pacientes com Tremor Essencial de início precoce e tardio.....47

Tabela 7 - Probabilidade de Doença de Parkinson prodrômica em uma amostra de pacientes com Tremor Essencial de início precoce e tardio.....48

Tabela 8 - Probabilidade de Doença de Parkinson prodrômica avaliada apenas por meio de marcadores prodrômicos em uma amostra de pacientes com Tremor Essencial de início precoce e tardio.....48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAN	*American Academy of Neurology*
BAI	Inventário de ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory*)
BDI	Inventário de depressão de Beck II (*Beck Depression Inventory II*)
DCL	Demência por Corpúsculos de Lewy
DP	Doença de Parkinson
DSM V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V)*
ESS	Escala de Sonolência de Epworth (*Epworth Sleepiness Scale*)
FTM	Escala de Fahn-Tolosa-Marin
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
LR	*Likelihood Ratio*
LR-	*Likelihood Ratio* negativo
LR+	*Likelihood Ratio* positivo
MDS	*International Parkinson and Movement Disorders Society*
MDS-UPDRS	*Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PET	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
PSG	Polissonografia
RBDSQ	*The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire*
SDE	Sonolência Diurna Excessiva
SN	*Substantia nigra*
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
SST	*Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test*
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCSREM	Transtorno Comportamental do Sono REM
TE	Tremor Essencial
TEP	Tremor Essencial Plus
UMSARS	*Unified Multiple System Atrophy Rating Scale*
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 15
1.1. Justificativa e hipótese do estudo.....23
2. OBJETIVOS.....24
2.1. Objetivo geral.....24
2.2. Objetivo específico 24
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....25
3.1. População 25
3.2. Avaliação inicial.....27
3.2.1. Instrumentos utilizados na avaliação inicial.....27
3.3. Segunda avaliação.....29
3.3.1. Instrumentos utilizados na segunda avaliação.....30
3.4 Avaliação complementar.....32
3.5. Definição de Doença de Parkinson prodrômica.....33
3.6. Análise estatística.....36
4. RESULTADOS.....37
4.1. Descrição sociodemográfica da amostra.....37
4.2. Descrição clínica geral da amostra 38
4.3. Análise dos fatores de risco para Doença de Parkinson.....40
4.4. Análise dos marcadores prodrômicos da Doença de Parkinson.....42
4.5. Análise da Doença de Parkinson prodrômica.....47
4.6. Análise da probabilidade de Doença de Parkinson prodrômica.....47
5. DISCUSSÃO 49
6. CONCLUSÕES.....55
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....56
8. ANEXOS 65

1. INTRODUÇÃO

Segundo definição proposta pela *International Parkinson and Movement Disorders Society* (MDS), tremor é um movimento involuntário, rítmico e oscilatório de uma parte do corpo (BHATIA et al., 2017). Resulta de contrações alternantes da musculatura agonista e antagonista. Fenomenologicamente pode ser classificado de acordo com condições de ativação em tremor de repouso e de ação, sendo incluídos neste último o tremor postural, isométrico e cinético (DEUSCHL; BAIN; BRIN, 2008).

Tremor é o distúrbio do movimento mais frequente na prática clínica. Em um estudo epidemiológico realizado na cidade de Bambuí, Minas Gerais, a prevalência de tremor na população idosa analisada foi de 17,4%. Por sua vez, o Tremor Essencial (TE) foi a principal causa de tremor na amostra avaliada, com prevalência de 7,4%. O mesmo estudo mostrou um aumento da prevalência do TE com a idade, chegando a 11,3% na faixa etária de pacientes com 80 anos de idade ou mais. Observou-se também que apenas 9% dos pacientes já tinham diagnóstico prévio de TE (BARBOSA et al., 2013).

O TE também costuma ser o tipo de tremor mais frequente no consultório médico. Estudo realizado em um ambulatório especializado em distúrbios do movimento do Marrocos demonstrou o diagnóstico de TE em 54,8% dos pacientes com tremor não parkinsoniano avaliados (REGRAGUI et al., 2014). Estudos realizados em serviços médicos podem representar apenas uma fração dos pacientes com TE, uma vez que somente uma pequena parcela dos pacientes chega a buscar atendimento médico (LOUIS et al., 1997).

O TE é caracterizado por uma síndrome de tremor de ação de membros superiores com duração de ao menos 3 anos, com ou sem a presença de tremor em outras localizações, na ausência de outros sinais neurológicos de relação incerta com o tremor. A síndrome é considerada Tremor Essencial Plus (TEP) quando ocorre na presença de outros sintomas neurológicos incertos, mas insuficientes para o diagnóstico de uma outra condição, como alteração da marcha em tandem, postura distônica questionável, alteração de memória, dente outros (BHATIA et al., 2017).

O tremor essencial tem como característica clínica marcante o tremor cinético com frequência entre 4 e 12Hz. O tremor cinético pode ser observado em atividades como escrita e alimentação. Pacientes com TE podem também apresentar um tremor postural observável ao estender os braços à frente do corpo (LOUIS, 2005).

Ao menos 95% dos pacientes com diagnóstico de TE apresentam tremor de membros superiores. A cabeça é acometida em ao menos 34% dos pacientes, ao passo que o rosto ou mento é acometido em cerca de 7% deles. Já o tremor vocal está presente em pelo menos 12% dos casos e os membros inferiores exibem tremor em cerca de 30% dos indivíduos (ELBLE, 2013).

Outra característica clínica marcante do TE é a agregação familiar, sugerindo em muitos casos um padrão de herança mendeliana autossômica dominante. Apesar de ser habitualmente difundida a ideia de que 50% dos pacientes com TE apresentam outro familiar afetado, há dados muito variáveis na literatura. Alguns estudos demonstraram apenas 17,4%, enquanto outros chegaram a demonstrar 100% de casos com outro familiar acometido (LOUIS; OTTMAN, 1996).

Algumas evidências sobre fisiopatologia do TE sugerem anormalidades no triângulo de Guillain-Mollaret (núcleo rubro, núcleo olivar e cerebelo), gerando o tremor por meio de oscilações intrínsecas anormais do núcleo olivar inferior com propagação pelas vias olivo-cerebelares. Há indícios clínicos que corroboram anormalidades da função cerebelar, como alterações de marcha e de motricidade ocular (LORENZ; DEUSCHL, 2007). Entretanto, análises neuropatológicas detectaram presença de corpos de Lewy atípicos em pacientes com TE, gerando discussão sobre características neurodegenerativas da doença (LOUIS et al., 2006).

Podem ser utilizadas medicações para reduzir o prejuízo funcional e o embaraço social gerados pelo TE. Propranolol e Primidona são as opções de primeira linha para tratamento farmacológico. Outras drogas, como Gabapentina, Topiramato e benzodiazepínicos como Alprazolam, foram avaliadas em estudos com eficácia variável. Não há indicação de tratamento de pacientes aos quais o tremor não gera qualquer incapacidade. Casos graves com tremor incapacitante ou refratários às medicações podem se beneficiar de tratamento cirúrgico. Deve ser ressaltado o papel do etanol como forma de tratamento não prescrito adotado por alguns pacientes, uma vez que diversos estudos já demonstraram a melhora do tremor com ingestão de álcool (LOUIS, 2005).

Existe uma parcela dos pacientes que não se beneficia de múltiplas drogas. Tal disparidade de resposta farmacológica pode ser reflexo da heterogeneidade da própria doença. Questiona-se se o TE pode não representar uma entidade única, mas sim um grupo de doenças (LOUIS, 2005). Alguns estudos já abordaram diferenças fenotípicas entre pacientes com TE baseadas na idade de início da doença. Um

estudo foi conduzido em Bangalore, Índia, com avaliação de 252 pacientes com diagnóstico de TE em seguimento em um ambulatório especializado em distúrbios do movimento. Foi demonstrado que pacientes com TE essencial de início precoce apresentavam mais tremor apendicular e que a probabilidade de apresentar tremor axial e sinais cerebelares aumentava com a idade de início de sintomas (PRASAD et al., 2019).

A heterogeneidade da doença também pode ser observada na progressão de sintomas. Um estudo demonstrou que pacientes com TE de início após os 60 anos apresentavam taxa de progressão do tremor mais rápida do que aqueles pacientes com início dos sintomas antes dos 60 anos. Tal associação se manteve mesmo após análise de regressão linear ajustada para duração da doença (LOUIS et al., 2009). Um estudo mais recente demonstrou que pacientes com TE de início tardio e de início precoce diferem não apenas nas taxas de progressão do tremor, mas que pacientes com TE de início precoce mais comumente apresentam história familiar positiva de tremor e resposta ao álcool (HOPFNER et al., 2016).

Outra questão em debate atual é quanto ao possível comportamento neurodegenerativo do TE. Historicamente considerado uma doença monossintomática e benigna, tal visão tem sido muito questionada por diversas razões. Deve ser levada em conta a natureza progressiva do TE e a incapacidade que a doença pode gerar (BENITO-LEÓN; LOUIS, 2007). Também são numerosos os estudos que vêm demonstrando a associação do TE com manifestações não motoras como déficits cognitivos, sintomas depressivos, disfunção olfatória leve e distúrbios do sono. Vários desses sintomas não motores estão presentes em doenças degenerativas como Doença de Parkinson (DP) e Doença de Huntington (BENITO-LEÓN, 2014).

Também foi demonstrada a associação do TE com doenças neurodegenerativas. Desde estudos demonstrando a coocorrência de TE e DP em famílias (YAHR; OROSZ; PUROHIT, 2003), assim como estudos demonstrando probabilidade 70% maior de pacientes com TE de início tardio (a partir dos 65 anos) apresentarem demência quando comparados a controles saudáveis (BENITO-LEON; LOUIS; BERMEJO-PAREJA, 2006).

A suspeita quanto a uma associação entre TE e DP já é estudada há muitos anos. O estudo NEDICES, um estudo populacional longitudinal que incluiu 3813 idosos (≥ 65 anos) de 3 comunidades da região central da Espanha, demonstrou que

o risco de desenvolver DP era 4,3 vezes maior nos pacientes com TE do que nos controles saudáveis pareados por idade (BENITO-LEON; LOUIS; BERMEJO-PAREJA, 2008). Outro estudo realizado em um centro terciário de Singapura demonstrou que 5,9% dos pacientes com DP apresentavam um diagnóstico prévio de TE contra 1,7% dos pacientes com Espasmo Hemifacial e 0,5% dos controles saudáveis (TAN et al., 2008).

A DP é uma das mais famosas doenças neurodegenerativas. Foi originalmente descrita em 1817 com a publicação do artigo "*An Essay on the Shaking Palsy*" por James Parkinson. A doença é caracterizada por morte proeminente de neurônios dopaminérgicos na *pars compacta* da *substantia nigra* (SN) do mesencéfalo. A deficiência dopaminérgica resultante nos núcleos da base leva a um distúrbio do movimento caracterizado por sintomas parkinsonianos clássicos. Tais sintomas parkinsonianos incluem bradicinesia, rigidez muscular, tremor de repouso, alteração de marcha e de postura (KALIA; LANG, 2015; POSTUMA et al., 2015). O marco patológico da doença é a deposição de alfa-sinucleína, uma proteína anormal, na forma de agregados intracelulares, formando os corpúsculos de Lewy (LOUIS, 2005). Para diagnóstico da doença são utilizados os critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido (HUGHES et al., 1992), descritos na tabela 1.

Tabela 1: Critérios diagnósticos da Doença de Parkinson do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido (continua).

a) diagnóstico de síndrome parkinsoniana: Bradicinesia e pelo menos um dos seguintes sintomas: - rigidez; - tremor de repouso; - instabilidade postural.
b) ausência dos seguintes critérios de exclusão: - história de acidente vascular cerebral de repetição; - história de traumatismo craniano de repetição; - história definida de encefalite; - crises oculogíricas; - tratamento com neurolépticos no início dos sintomas; - mais do que um familiar acometido; - remissão espontânea dos sintomas; - sintomas unilaterais após 3 anos; - paralisia supranuclear do olhar; - sinais cerebelares; - sinais autonômicos graves precoces;

Tabela 1: Critérios diagnósticos da Doença de Parkinson do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido (continuação).

b) ausência dos seguintes critérios de exclusão: - demência grave precoce com prejuízo da memória, linguagem e praxia; - sinal de Babinski; - presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante; - resposta negativa a altas doses de Levodopa na ausência de má absorção; - exposição ao 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP).
c) critérios de suporte para o diagnóstico de DP (três ou mais são necessários): - início unilateral; - presença de tremor de repouso; - doença progressiva; - persistência de assimetria afetando predominantemente lado de início dos sintomas; - excelente resposta à Levodopa; - discinesias induzidas por Levodopa; - resposta à Levodopa por 5 anos ou mais; - evolução clínica de 10 anos ou mais.

Fonte: HUGHES et al., 1992.

A DP não inicia de forma súbita, assim como outras doenças neurodegenerativas. Há progressão da doença ao longo de fases precoces, nas quais o processo neurodegenerativo já iniciou, mas não atingiu o ponto em que é possível realizar o diagnóstico. A perda celular e a depleção dopaminérgica nigro-estriatal já progrediram até um limiar de 40% antes do surgimento dos sintomas motores definidores da doença (BERG et al., 2015).

Em 2002 foram publicados os conceitos de estágios neuropatológicos da DP, confirmando que a presença de alfa-sinucleína pode ser demonstrada inicialmente no bulbo olfatório e na porção caudal do tronco encefálico, progredindo de forma rostral, envolvendo, por consequência, outros núcleos, sistemas e regiões corticais. Os estágios de Braak, como ficaram conhecidos, guardam relação com a progressão de sintomas na DP. Os dois primeiros estágios dizem respeito à fase pré motora da doença, com acometimento de estruturas como bulbo olfatório, núcleo olfatório anterior, núcleo motor dorsal do vago, núcleos da rafe, formação reticular, *locus ceruleus*. Nesses primeiros dois estágios, podem ser encontrados sintomas como disfunção olfatória, constipação intestinal, alterações de humor, alterações do ciclo sono-vigília (MAHLKNECHT; SEPPI; POEWE, 2015; BRAAK et al., 2002; ROSSO; NICARETTA; DE MATTOS, 2008).

O Transtorno Comportamental do Sono REM (TCSREM) é a condição prodrômica mais específica para a DP. Ele é caracterizado pela atuação de sonhos

durante o estágio REM do sono, em um contexto de perda da atonia muscular fisiológica do sono REM. A polissonografia (PSG) é necessária para seu diagnóstico definitivo (AL-QASSABI; FERESHTEHNEJAD; POSTUMA, 2017). A prevalência do TCSREM foi avaliada em um estudo populacional coreano, com amostra composta por indivíduos a partir de 60 anos. Um total de 348 pacientes foram avaliados e realizaram PSG. A prevalência de TCSREM ajustada para idade e sexo foi de 2,01% (KANG et al., 2013). Já a prevalência do TCSREM foi avaliada na DP em metanálises, com estimativas variando de 23,6 a 37% (ZHANG; XU; LIU, 2017; CHEN et al., 2015).

Outra alteração do sono também relacionada à DP e sua fase prodrômica é a sonolência diurna excessiva (SDE), que diz respeito a um aumento na propensão a cochilar em um contexto em que o sono não é desejado (BITTENCOURT et al., 2005). Trata-se de um sintoma presente em muitas doenças e muito comum na DP, com estimativas sugerindo um acometimento de 20 a 60% dos pacientes (CHAHINE; AMARA; VIDENOVIC, 2017). A melhor ferramenta disponível para sua avaliação é a aferição da latência média para o sono por meio do Teste de Latência Múltiplas do Sono, porém a ferramenta mais amplamente utilizada na prática clínica e em estudos científicos é a Escala de Sonolência de Epworth (ESS), tendo em vista a rapidez e facilidade na sua aplicação (SLATER; STEIER, 2012).

Sintomas autonômicos estão presentes em todas as fases da DP (JOST, 2017). Estudos inclusive já demonstraram que a disfunção autonômica pode ser uma das manifestações clínicas mais precoces da DP e que o acometimento do sistema nervoso entérico acontece nas fases mais prematuras da doença (POSTUMA et al., 2013; BRAAK; TREDICI, 2008). A constipação intestinal pode estar presente até mais de 15 anos antes do diagnóstico. Também já foi demonstrada a associação entre sintomas autonômicos e um aumento do risco de DP. Tal afirmativa é verdadeira em relação à presença de constipação intestinal, hipotensão ortostática, disfunção urinária e disfunção erétil (POSTUMA; BERG, 2016).

A disfunção olfatória é outro sintoma classicamente associado à fase pré motora da DP que corrobora a observação de acometimento precoce de estruturas do sistema olfatório pela alfa-sinucleína (MAHLKNECHT et al., 2015). Ela está presente em mais de 80% dos pacientes com diagnóstico de DP (POSTUMA et al., 2012b). Diferentes estudos prospectivos também já demonstraram sua associação a um aumento de risco de desenvolver DP de 3,5 a 7 vezes. Sua avaliação na prática clínica

é de fácil realização com testes como o *Sniffin' Sticks* (POSTUMA; BERG, 2016; HUMMEL et al., 1997).

As alterações de humor são comorbidades muito frequentes na DP, contribuindo para um prejuízo na qualidade de vida dos pacientes (POSTUMA et al., 2012b). Parecem também ter uma relação bifásica com a doença, de forma que já foi estabelecido que traços de personalidade ansiosa ("personalidade parkinsoniana") aumentariam o risco de DP, assim como sintomas de humor poderiam ser uma manifestação mais tardia da fase prodrômica da doença (ISHIHARA; BRAYNE, 2006; POSTUMA; BERG, 2016). Não há uma diferença em relação à forma de diagnóstico de transtornos depressivos e ansiosos na população geral e na DP, sendo utilizados os critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* [DSM V]) da Academia Americana de Psiquiatria (SCHRAG; TADDEI, 2017).

Como já exposto, o diagnóstico da DP envolve a presença de parkinsonismo definido. Não é possível considerar que, diferentemente dos sintomas não motores já descritos, os sintomas parkinsonianos não se iniciem de forma sutil e progressiva na fase prodrômica da DP (POSTUMA; BERG, 2016). Na verdade, já foi demonstrado que testes motores quantitativos alterados, mesmo na ausência de parkinsonismo definido por um examinador experiente, podem determinar um aumento no risco de DP. Tais testes podem incluir o *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* ou testes como *Timed Up and Go* (TUG) e *Purdue Pegboard* (POSTUMA et al., 2012a).

Também é considerado um marcador prodrômico a alteração de exames de imagem dopaminérgicos (BERG et al., 2015). Essa alteração pode ser demonstrada através de Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) ou Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET). A captação estriatal reduzida do transportador da dopamina demonstra alteração da neurotransmissão dopaminérgica, que é mais marcada no putâmen do que no núcleo caudado. Estudos já demonstraram que tal alteração está associada a outros marcadores prodrômicos da DP (como hiposmia) e a um aumento expressivo do risco para o desenvolvimento da doença (POSTUMA; BERG, 2016; MELES et al., 2017; JENNINGS et al., 2017; IRANZO et al., 2010).

Atualmente não há meios de diagnosticar a DP prodrômica com 100% de certeza. Uma força tarefa da MDS publicou em 2015 critérios para diagnóstico da fase prodrômica da DP que incorporam estimativas de risco baseadas em fatores de risco

conhecidos da doença associados a marcadores de neurodegeneração. Tais critérios definiram a DP prodrômica provável como uma alta probabilidade (acima de 80%) da presença de tal condição (BERG et al., 2015).

A avaliação da DP prodrômica é realizada por meio de metodologia inserida no contexto de *Machine Learning*, que utiliza um algoritmo conhecido como *Naive Bayes* (OBERMEYER; EMANUEL, 2016; BERG et al., 2015). Tal algoritmo é uma técnica de classificação baseada na suposição da independência de variáveis. No caso da DP prodrômica, a partir de uma probabilidade pré-teste (a probabilidade de um indivíduo de certa idade desenvolver DP prodrômica), são adicionados resultado de novos testes diagnósticos para chegar a uma possibilidade pós-teste. Resultados de diagnósticos adicionais podem ir se somando sequencialmente, para refinar a probabilidade da doença (LANGARIZADEH; MOGHBELI, 2016; BERG et al., 2015). O cálculo é realizado utilizando Razão de Verossimilhança ou *Likelihood Ratio* (LR). Um *Likelihood Ratio* positivo (LR+) indica o quanto um teste positivo aumenta a chance da doença. Um *Likelihood Ratio* negativo (LR-) indica o quanto um teste negativo reduz a probabilidade da doença (BERG et al., 2015).

Para a avaliação de DP prodrômica, a força tarefa da MDS realizou revisão da literatura em busca de estudos prospectivos sobre marcadores da DP prodrômica e selecionou fatores considerados independentes. Foram selecionados fatores de risco já estabelecidos da doença como: sexo masculino, exposição regular a pesticidas, exposição ocupacional a solventes, não consumo de cafeína, não tabagismo, fatores genéticos (presença de mutações genéticas conhecidas ou história familiar de DP) e hiperecogenicidade de SN na ultrassonografia de mesencéfalo. Foram selecionados também marcadores prodrômicos da doença como TCSREM, disfunção olfatória, constipação intestinal, SDE, hipotensão ortostática sintomática, disfunção erétil, disfunção urinária, diagnóstico de depressão, possível parkinsonismo sublimiar e SPECT ou PET com captação anormal do traçador no sistema dopaminérgico pré-sináptico (BERG et al., 2015).

Os critérios já foram aplicados em alguns estudos. Em uma coorte de pacientes com TCSREM com tempo de seguimento de 1 a 12 anos, dos 121 pacientes em seguimento, 48 converteram para DP ou Demência por corpúsculos de Lewy (DCL). Os critérios para DP prodrômica foram aplicados retrospectivamente nas avaliações anuais realizadas. Foi demonstrado que os critérios de DP prodrômica tiveram 81,3% de sensibilidade e 67,9% de especificidade para conversão em DP/DCL em um

período de 4 anos de seguimento. No ano anterior à conversão, a sensibilidade dos critérios chegou a 100% (FERESHTEHNEJAD et al., 2017).

A aplicação dos critérios de DP prodrômica também já foi feita em um estudo populacional em Bruneck, Itália. Os critérios foram avaliados de forma retrospectiva em 539 pacientes de 55 a 94 anos. Foi demonstrado que a maioria dos marcadores de DP prodrômica era mais frequente nos pacientes que tiveram diagnóstico de DP durante o acompanhamento em comparação aos pacientes que se mantiveram sem a doença, sendo que a significância estatística foi alcançada para os seguintes marcadores: história familiar positiva, hiperecogenicidade da SN, parkinsonismo sublimiar, disfunção olfatória e hipotensão sintomática (MAHLKNECHT et al., 2016).

Os critérios diagnósticos de DP prodrômica são promissores e carregam expectativas tanto quanto a sua importância para desenvolvimento de estudos que abordem medidas de neuroproteção como para a prática clínica. Ainda carecem maior exploração científica e até o momento não foram publicados estudos que abordassem o diagnóstico da fase prodrômica da DP em pacientes com TE, doença já associada um aumento no risco de desenvolver DP.

1.1 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE DO ESTUDO

Apesar da ampla discussão atual quanto à heterogeneidade do TE, ainda é necessário ampliar a investigação sobre o diferente comportamento clínico da doença a depender de sua idade de início. Já foi demonstrado que pacientes com TE de início tardio apresentam maior probabilidade de desenvolver demência, sendo possível questionar se o risco em relação à DP seria similar.

A publicação dos critérios diagnósticos de DP prodrômica é recente, tratando-se de uma área de conhecimento ainda pouco explorada e promissora. Estudos já os aplicaram a coortes de pacientes com TCSREM e estudos populacionais, porém não foi realizada sua avaliação em amostras de pacientes com TE. De tal forma, a análise de sintomas prodrômicos da DP em uma amostra de pacientes com TE de início precoce e tardio seria relevante.

A hipótese do estudo é que é provável que os sintomas prodrômicos da DP sejam observados com maior frequência em pacientes com TE de início tardio (após os 60 anos), assim como que a frequência da DP prodrômica seja maior nesse grupo de pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se os pacientes com TE de início tardio (após os 60 anos) apresentam maior prevalência de fatores de risco e marcadores prodrômicos presentes na DP prodrômica quando comparados a pacientes com TE de início precoce.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Avaliar se os pacientes com TE de início tardio têm maior prevalência de DP prodrômica em comparação a pacientes com TE de início precoce.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Estudo transversal analítico tipo caso-controle. Conduzido de abril de 2017 a março de 2018 em um centro terciário especializado no tratamento de pacientes com distúrbios de movimento na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo.

3.1 POPULAÇÃO

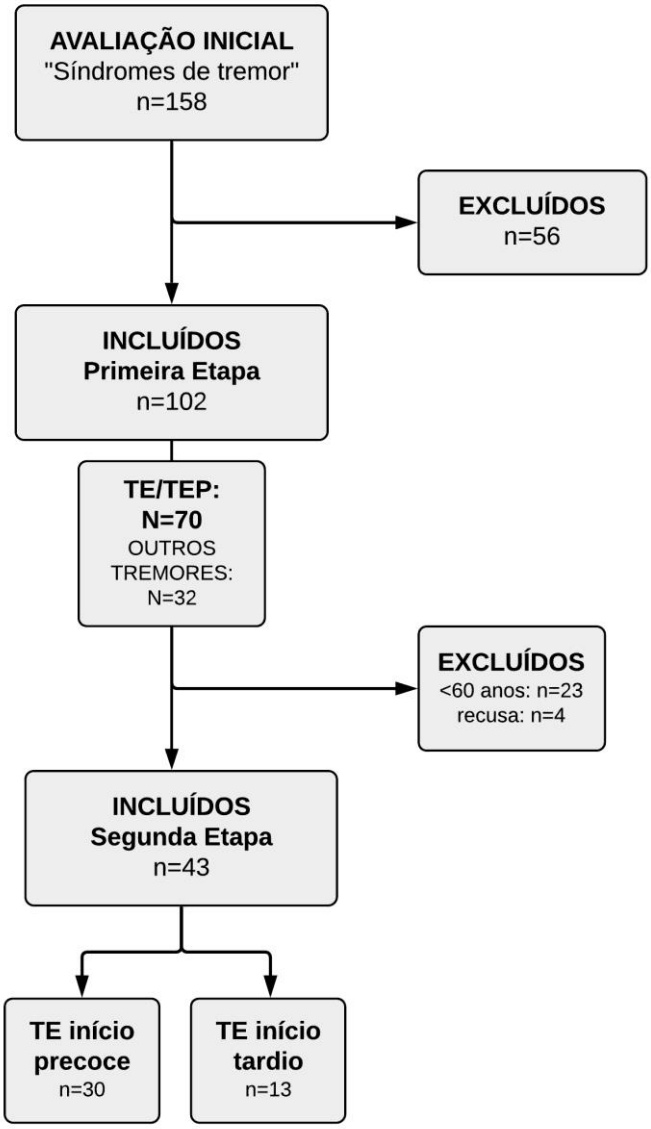
No período de abril de 2017 a março de 2018, foram recrutados sequencialmente os pacientes que se apresentavam para atendimento de rotina nos Ambulatórios de Distúrbio do Movimento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) com tremor não parkinsoniano como síndrome clínica principal para um estudo inicial de caracterização de “síndromes de tremor”. A identificação do tremor foi realizada por neurologista especialista em distúrbios do movimento. Foram incluídos apenas pacientes maiores de 18 anos. Foram excluídos pacientes que não aceitaram participar ou não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que apresentaram condição clínica que comprometesse a avaliação e colaboração, que apresentaram baixos valores de desempenho cognitivo segundo os valores normativos baseados na escolaridade no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e que apresentaram parkinsonismo definido pelos critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido (HUGHES et al., 1992). Nesta fase inicial, foram avaliados 158 pacientes, dos quais 56 foram excluídos (7 pacientes por recusa ou colaboração inadequada, 3 pacientes por comorbidades que prejudicaram colaboração, 10 pacientes por baixo desempenho cognitivo no MEEM, 33 pacientes pela identificação de parkinsonismo e 3 pacientes por ausência de tremor na data de avaliação).

A segunda fase da seleção incluiu, a partir da amostra inicial, pacientes com diagnóstico de TE ou TEP de acordo com os critérios diagnósticos do consenso de especialistas da MDS (BHATIA et al., 2017), com idade igual ou maior a 60 anos, que consentiram em permanecer para uma avaliação adicional. A proposta inicial envolvia a formação de dois grupos, pareados por idade, compostos por 20 pacientes com início precoce de sintomas (antes dos 60 anos) e 20 pacientes com início tardio (após os 60 anos), com o objetivo de avaliar os critérios diagnósticos de DP prodrômica em tal amostra.

Dos 102 pacientes incluídos na primeira fase do estudo, 70 apresentavam diagnóstico de TE ou TEP, dos quais 47 tinham idade igual ou superior a 60 anos. Ao final da seleção, foi possível formar dois grupos, com conformação diferente da proposta inicial: um composto por 30 pacientes com início precoce de sintomas e o outro por apenas 13 pacientes com início da doença após os 60 anos. A figura 1 traz o fluxograma do recrutamento para a pesquisa.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCFMRP-USP, Processo nº 2.183.148. Todos os indivíduos receberam as informações necessárias e assinaram o TCLE para participação na pesquisa.

Figura 1- Fluxograma demonstrando recrutamento dos pacientes para a pesquisa.



3.2 AVALIAÇÃO INICIAL

Os pacientes participantes do estudo foram avaliados no dia de sua consulta de rotina no ambulatório. A avaliação foi realizada por uma equipe composta por neurologistas especialistas em distúrbios do movimento, psicóloga e enfermeira especializada em distúrbios do movimento.

Inicialmente foi realizada conferência de critérios de inclusão e exclusão do estudo. Em seguida, foi aplicado o MEEM para avaliação cognitiva breve. A escala motora da *Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) - parte III foi utilizada para avaliação de parkinsonismo e o tremor foi avaliado pela escala Fahn-Tolosa-Marin (FTM). Foi também aplicado um questionário para caracterização clínica e demográfica da amostra. A avaliação clínica inicial tinha duração de 30 a 45 minutos.

3.2.1 INSTRUMENTOS UTILIZADOS NA AVALIAÇÃO INICIAL

- Questionário para caracterização clínica e demográfica: Formulário elaborado para a pesquisa com objetivo de caracterização de dados demográficos e clínicos dos pacientes. A maioria das perguntas eram objetivas e exigiam respostas pré-definidas de forma categórica (p. ex. "sim", "não", "não sei"), outras perguntas exigiam respostas descritivas, porém também apresentavam caráter objetivo (por exemplo, "número total de familiares acometidos pelo tremor", "doenças frequentes na família" e "medicações e doses em uso"). O questionário abordava questões como: idade, estado civil, escolaridade, início e evolução dos sintomas, tratamentos realizados, história familiar (de tremor, DP e outras doenças frequentes), melhora do tremor com álcool, fatores de melhora e piora do tremor.
- Mini Exame do Estado Mental (MEEM): Escala publicada em 1974 e validada para a população brasileira em 1994. Trata-se se instrumento para avaliação cognitiva global cuja interpretação depende da escolaridade do sujeito avaliado. É composta por 11 questões com pontuação máxima de 30 (FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; McHUGH, 1975; BERTOLUCCI et al., 1994; BRUCKI et al., 2003).
- *Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) – parte III (avaliação motora): Escala desenvolvida na década de 80 com revisão publicada pela MDS em 2008. Trata-se da escala mais amplamente utilizada para avaliação de pacientes com DP. A MDS-UPDRS é constituída por 50

itens divididos em quatro partes: I. aspectos não motores da vida diária; II. aspectos motores da vida diária; III. avaliação motora, e IV. complicações motoras. No presente estudo foi utilizada a parte III, que consiste em um exame motor estruturado. Essa seção avalia a presença e intensidade de rigidez, bradicinesia e tremor em diferentes regiões corporais. A avaliação de rigidez inclui os quatro membros e a região cervical. A bradicinesia é avaliada em membros superiores através do bater dos dedos das mãos (movimento de pinça), de movimentos de abrir e fechar as mãos e de pronação/supinação; em membros inferiores é avaliada por meio do bater dos dedos dos pés e de movimentos de batida dos pés no chão. A escala também avalia fala, expressão facial, marcha e estabilidade postural. É composta ao todo por 18 itens. Cada item tem pontuação possível de 0 (normal) a 4 (grave), sendo que cada item é acompanhado de uma legenda para caracterizar a pontuação (a pontuação do tremor é determinada de acordo com sua amplitude em centímetros e a pontuação de bradicinesia leva em conta aspectos como ritmo, lentidão, amplitude e interrupções do movimento) (FAHN et al., 1987; GOETZ et al., 2008; GOETZ; STEBBINS; TILLEY, 2012).

- Escala de avaliação clínica do Tremor de Fahn-Tolosa-Marin (FTM): Escala de avaliação de tremor desenvolvida em 1988 e adaptada para aplicação no Brasil em 1997. É uma escala muito usada em pesquisas e na prática clínica, pois avalia tremor de repouso, postural e ação, além do tremor vocal, ortostático e aquele associado a tarefas específicas (como escrita, por exemplo). Também avalia o impacto do tremor sobre as atividades diárias do paciente. Ela é subdividida em três partes, descritas abaixo. A pontuação máxima da escala de tremor de FTM para a parte A é de 88, 36 para a parte B e 32 para a parte C. O escore máximo total é 156. Quanto maior o escore, maior a gravidade e o impacto do tremor.

- Parte A – Localização do tremor/ classificação da gravidade (itens 1-10): Quantifica o tremor (de repouso, postura e intencional) em nove segmentos corporais com pontuações de 0 a 4 de acordo com a presença e amplitude do tremor em centímetros Algumas partes do corpo não têm tremor avaliado em todas as três circunstâncias, por exemplo, o tremor vocal só é pontuado durante a ação. Face, língua, cabeça e tronco têm tremor avaliado apenas em repouso e durante manutenção de postura. O tremor ortostático é considerado um tremor postural e é avaliado somente em tal situação.

• Parte B – Tarefas motoras específicas (itens 11-15): Quantifica o tremor de ação em tarefas específicas como escrita com a mão dominante, desenho da espiral de Arquimedes com ambas as mãos, desenho de linhas retas entre dois limites estreitos e entornar a água contida em um copo em outro.

• Parte C – Incapacidade funcional resultante do tremor (itens 16-23). O examinador avalia a gravidade do tremor durante a fala no primeiro item. O paciente pontua os demais itens de acordo com a presença e interferência gerada pelo tremor em situações do dia a dia (alimentação, higiene, escrita, vestir, trabalho e atividades sociais) (FAHN; TOLOSA; CONCEPPCION, 1993; NICARETTA; PEREIRA; PIMENTEL, 1997; ELBLE et al., 2013).

3.3 SEGUNDA AVALIAÇÃO

Os pacientes idosos com diagnóstico de TE e TEP que concordavam em participar da segunda parte do estudo eram submetidos a uma avaliação clínica adicional no mesmo dia de sua consulta de rotina no ambulatório, logo após a avaliação inicial. O objetivo da segunda avaliação era reunir informação sobre a presença de sinais e sintomas utilizados para avaliação da DP prodrômica.

Inicialmente eram administrados os questionários autoaplicáveis: Questionário sobre exposição a tabaco, cafeína, pesticidas e solventes; *The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire* (RBDSQ); ESS; questões referente a sintomas urinários, constipação intestinal e tontura ao se levantar integrantes da parte I (aspectos não motores da vida diária) da MDS-UPDRS; questão sobre disfunção sexual da *Unified Multiple System Atrophy Rating Scale* (UMSARS); Inventário de ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory* – BAI); Inventário de depressão de Beck II (*Beck Depression Inventory II* – BDI). Caso o paciente apresentasse dificuldade em responder o questionário, um examinador treinado o auxiliava na leitura.

Após, os pacientes eram submetidos a avaliação de olfato com o *Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test (*SST). Também era avaliada a presença de fatores que prejudicariam a avaliação olfatória, como infecção de vias aéreas em atividade e antecedente de traumatismo cranioencefálico com alteração de consciência. Por fim era realizada avaliação da pressão arterial do paciente sentado e após 3 minutos em ortostase. O tempo total de avaliação era de 60 a 90 minutos.

3.2.1 INSTRUMENTOS UTILIZADOS NA SEGUNDA AVALIAÇÃO

- Questionário sobre exposição a tabaco, cafeína, pesticidas e solventes: Formulário elaborado para a pesquisa com objetivo de caracterização de uso de tabago, ingestão de cafeína (avaliado consumo de café e chá), exposição ocupacional e no domicílio a pesticidas e exposição ocupacional a solventes. As perguntas eram objetivas e exigiam respostas pré-definidas em relação ao uso de tabaco ao longo da vida (incluindo tempo de tabagismo e quantidade de cigarros fumados por dia), caracterização em número de dias e anos de exposição a solventes ou pesticidas, consumo de cafeína em número de xícaras de café e chá e tempo de consumo em anos. Todas as perguntas tinham como objetivo caracterizar a frequência da exposição à substância em questão.

- *The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire* (RBDSQ): O diagnóstico de TCSREM atualmente requer a confirmação com PSG, porém, pela dificuldade muitas vezes encontrada em realizar o exame, foram desenvolvidas ferramentas para diagnóstico clínico. A RBDSQ é uma escala autoaplicável composta por 10 itens (escore máximo de 13 pontos) sobre características clínicas do TCSREM. A escala foi traduzida e validada para o português. O estudo brasileiro demonstrou um cut-off de 4 como aquele com melhor equilíbrio entre sensibilidade (84%) e especificidade (57,9%). É possível também a avaliação através da positividade em subitens da escala (subitens 1+2+6.2 ou 2+6.1 ou 6.1+6.2), determinando um aumento de sua especificidade para 94,7%. (STIASNY-KOLSTER et al., 2007; PEREIRA, 2015).

- Escala de Sonolência de Epworth (*Epworth Sleepiness Scale* - ESS): É um questionário autoaplicável que avalia a probabilidade de adormecer em oito situações do dia a dia, algumas reconhecidamente soporíficas. Seu escore global varia de 0 a 24, sendo que um escore acima de 10 é compatível com o diagnóstico de sonolência diurna excessiva. Foi validada para a população brasileira em 2009. (JOHNS, 1991; BERTOLAZI et al., 2009).

- Avaliação de sintomas autonômicos: Sintomas autonômicos como constipação intestinal, disfunção urinária, disfunção sexual e hipotensão ortostática foram avaliados por meio de questões estruturadas que já fazem parte de questionários desenvolvidos pela MDS. A presença de disfunção sexual foi avaliada através de questão que consta na parte I da UMSARS. Trata-se da questão 11 da escala, que aborda diretamente a função sexual e tem pontuação possível de 0 a 4

(0: sem limitação, 1:limitação mínima, 2:limitação moderada, 3: limitação grave, 4: nenhuma atividade sexual é possível) (WENNING et al., 2004). A escala foi aplicada em pacientes do sexo masculino. A avaliação de DP prodrômica proposta pela MDS considera apenas disfunção erétil com sintomas graves que exigem intervenção médica para engajar em atividade sexual (BERG et al., 2015). Por tal motivo, no presente estudo foi considerada a função erétil com alteração grave nos pacientes com pontuação de 4 na escala.

Disfunção urinária, constipação intestinal e sintomas de hipotensão ortostática foram avaliados, respectivamente, por meio das questões 1.10, 1.11 e 1.12 da parte I (aspectos não motores da vida diária) da MDS-UPDRS. Como descrito anteriormente, trata-se de escala desenvolvida para avaliação de pacientes com DP que é composta de 4 partes, tendo sido utilizadas 3 questões integrantes da porção da escala respondida pelo próprio paciente. As questões permitem pontuação de 0 a 4. A pontuação 0 corresponde à ausência do sintoma e pontuações de 1 a 4 demonstram sua presença com impacto progressiva nas atividades do dia a dia (FAHN et al., 1987; GOETZ et al., 2008; GOETZ; STEBBINS; TILLEY, 2012). A disfunção urinária foi caracterizada como presente em pontuações de 1 a 4, porém foi optada pela avaliação apenas em pacientes do sexo masculino no cálculo da DP prodrômica, tendo em vista a dificuldade de excluir a contribuição de incontinência urinária de esforço nos sintomas reportados pelas pacientes idosas do sexo feminino avaliadas. A presença de constipação intestinal e de sintomas de hipotensão postural foi considerada presente naqueles pacientes com pontuação de 1 a 4.

- Inventário de ansiedade de Beck (*Beck Anxiety Inventory* – BAI): Trata-se de inventário utilizado para avaliação de sintomas de ansiedade. Foi desenvolvido em 1988 e validado para o português em 2001. Consiste em 21 itens com pontuação de 0 a 3. O escore total varia de 0 a 63. Escore de 8 a 15 indica ansiedade leve; de 16 a 25, ansiedade moderada e acima de 25, ansiedade grave (BECK et al., 1988; CUNHA, 2001)

- Inventário de Depressão de Beck II (*Beck Depression Inventory II* – BDI): Trata-se de inventário autoaplicável com sua segunda versão validada para o português em 2012. É utilizada para a avaliação de sintomas depressivos. Composta por 21 questões de múltipla escolha com pontuação de 0 a 3. O escore total varia de 0 a 63. Os sintomas depressivos são classificados como mínimos ou ausentes de 0 a 13, depressão leve de 14 a 19, depressão moderada de 20 a 28, e depressão grave

de 29 a 63 (BECK, 1961; BECK; STEER; BROWN, 1996; GOMES-OLIVEIRA et al., 2012).

- *Sniffin' Sticks Olfatory Identification Test* (SST): É um teste de avaliação de olfato portátil e reutilizável desenvolvido em 1997. É composto de 3 subtestes que podem ser adquiridos e avaliados separadamente. No presente estudo foi utilizado o subteste de identificação, que é composto por 16 canetas cujas pontas são impregnadas com 4ml de fluido odorante. Durante o teste, cada caneta é apresentada apenas uma vez com um intervalo de ao menos 30 segundos entre cada caneta. O indivíduo deve realizar uma escolha forçada dentre uma lista escrita de 4 odores possíveis para cada caneta. O escore total corresponde ao número de odores corretamente identificados (HUMMEL et al., 1997; RUMEAU; NGUYEN; JANKOWSKI, 2016). Foi utilizada a versão traduzida e culturalmente adaptada para a população brasileira (SILVEIRA-MORIYAMA et al., 2008).
- Avaliação da pressão arterial: Avaliação da pressão arterial foi realizada com esfigmomanômetro aneróide calibrado pelo método auscultatório. A primeira aferição foi realizada após pelo menos 5 minutos de repouso na posição sentada e a segunda aferição foi realizada após 3 minutos de ortostase. Ambas as medidas foram realizadas no mesmo membro. Foi considerada hipotensão postural a queda da pressão arterial sistólica (PAS) de pelo menos 20 mmHg ou queda da pressão arterial diastólica (PAD) de pelo menos 10 mmHg conforme definição adotada em consenso da *American Autonomic Society* e *American Academy of Neurology* (AAN) publicado em 1996.

3.4 AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

Uma parte dos pacientes avaliados, sendo 4 de cada grupo, foi convocada através de telefonema para realização de exame de SPECT com utilização de TRODAT marcado com Tecnécio^{99}. A seleção dos pacientes foi feita de acordo com disponibilidade para comparecer na data prevista para o exame.

O TRODAT é um traçador que cruza a barreira hematoencefálica e possui elevada afinidade pelo transportador da dopamina (SHIH et al., 2006). A aquisição das imagens foi realizada 4 horas após a administração endovenosa do radiofármaco. A avaliação do exame foi realizada pelo serviço de Medicina Nuclear do HCFMRP-USP.

3.5 DEFINIÇÃO DE DOENÇA DE PARKINSON PRODRÔMICA

A DP prodrômica é definida por critérios desenvolvidos pela MDS e publicados em 2015, que exigem a avaliação de fatores de risco conhecidos para a doença, além de marcadores prodrômicos (BERG et al., 2015).

Os fatores de risco compreendem:

- Sexo: Indivíduos do sexo masculino apresentam risco 1,5 vezes maior para DP. Os LR possíveis são: 1,2 para homens e 0,8 para mulheres.
- Exposição ocupacional regular a pesticidas (ou > 100 episódios de exposição não ocupacional): Foi avaliada por meio de questionário que caracterizou a frequência e regularidade da exposição no trabalho e no domicílio. Somente se aplica LR em caso de exposição: 1,5.
- Exposição ocupacional a solventes: Foi avaliada com questionário que caracterizou a frequência e regularidade da exposição a solventes no trabalho. Também somente se aplica LR em caso de exposição: 1,5.
- Não consumo de cafeína: Definida como ingestão menor que 3 xícaras de café ou 6 xícaras de chá por semana. Foi avaliada por questionário que caracterizou a frequência do consumo de cafeína e a quantidade em xícaras de café ou chá consumidas. Os LR possíveis são: 1,35 para o não consumo e 0,88 para o consumo.
- Não tabagismo: Avaliado por questionário que caracterizou hábito de fumar, sua frequência, duração e a quantidade de cigarros consumida por dia. São possíveis três LR: tabagista atual com LR 0,45, ex-tabagista (carga tabágica de ao menos 1 ano-maço) com LR de 0,8 e nunca fumou com LR de 1,25.
- Genética: Pode ser avaliada uma história familiar positiva ou a presença de uma mutação genética conhecida. No presente estudo foi avaliada apenas a história familiar. Em relação à história familiar, é possível aplicar um LR de 7,5 em caso de irmão com início da DP antes dos 50 anos ou de 2,5 em caso de outro familiar de primeiro grau com DP ou de irmão com início da doença após os 50 anos. Não há LR aplicável em caso de outros familiares com DP.
- Hiperecogenicidade da SN: Avaliada pela ultrassonografia de mesencéfalo. É considerada um marcador de risco pois não apresenta progressão na DP e por já ter sido observada em jovens saudáveis. Necessita adequado treinamento do examinador para ser considerado. No presente estudo não foi realizada a avaliação de hiperecogenicidade de SN e, portanto, a tal fator não foi atribuído LR.

Os marcadores prodrômicos compreendem:

- TCSREM idiopático: Diagnosticado por de PSG com LR+ de 130 e LR- de 0,62. Não pode ser atribuído a medicações ou secundário a narcolepsia. Pode ser utilizado também um questionário de screening de TCSREM (com especificidade documentada de 80 a 99%) com aplicação de LR+ 2,3 ou LR-0,76. No presente estudo, o TCSREM foi avaliado pelo RBDSQ, questionário que tem versão validada para o Brasil. Um escore de 4 determina sensibilidade de 84% e especificidade de 57,9%. Tendo em vista a necessidade de aumento de especificidade, foi optada pela análise de positividade de grupos de subitens do questionário (1+2+6.2, 2+6.1, e 6.1+6.2), que tem especificidade documentada de 94,7%.
- Disfunção olfatória em teste padronizado objetivo ajustado para idade e sexo: Em caso de disfunção olfatória, aplica-se um LR+ de 4,0. Em caso de olfato considerado normal, aplica-se um LR- de 0,43. A análise de olfato foi realizada por meio do SST. O corte utilizado (≤8) foi baseado naquele encontrado em estudo com amostra composta por indivíduos brasileiros, que avaliou o SST para diferenciar pacientes com DP e controles saudáveis.
- Constipação intestinal: Definida como evacuação espontânea com frequência inferior a uma vez a cada 2 dias ou necessitando tratamento mais de uma vez por semana. A constipação intestinal no estudo foi avaliada por questionário que não caracteriza tais parâmetros, portanto foi optada pela aplicação apenas do LR- de 0,8 em caso de pacientes que negaram constipação intestinal na questão 1.11 do MDS-UPDRS parte I.
- Sonolência diurna excessiva: Avaliada no presente estudo pela ESS, determinando a presença do sintoma com escore a partir de 10 pontos (com aplicação de LR+ 2,2). O LR- de 0,88 foi aplicado aos pacientes com pontuação na ESS abaixo de 10.
- Hipotensão ortostática sintomática: A definição de hipotensão ortostática foi determinada como a queda de pelo menos 20 mmHg na PAS ou queda da PAD de pelo menos 10 mmHg após 3 minutos de ortostase. A presença de sintomas foi determinada por escore de 1 a 4 na questão 1.12 do MDS-UPDRS parte I. Aos pacientes com hipotensão ortostática e que apresentavam sintomas, segundo a questão do MDS-UPDR, foi atribuído LR+ de 2,2. Não foi atribuído LR+ em caso de tratamento excessivo com anti-hipertensivos, considerado no presente estudo como

o uso de 3 ou mais anti-hipertensivos. O LR- foi atribuído apenas aos pacientes sem sinais de hipotensão ortostática ao exame.

- Disfunção erétil de gravidade suficiente para requerer intervenção médica para engajar em atividade sexual: Os critérios de DP prodrômica consideram apenas a presença de sintomas muito graves com um LR+ de 2,0. Determinam também que o LR- só deve ser aplicado se a função erétil é considerada normal. Esse sintoma foi avaliado pela questão 11 do UMSARS parte I de forma bastante conservadora, sendo considerada alterada a função erétil do paciente com pontuação máxima (4) na questão. Foi aplicado LR- aos pacientes com pontuação de 0.
- Disfunção urinária: Não devem ser incluídos sintomas de incontinência urinária de esforço de longa data (mais de 10 anos) em mulheres. Os sintomas urinários foram avaliados pela questão 1.10 da MDS-UPDRS parte I. Tendo em vista a impossibilidade de diferenciar sintomas urinários atribuíveis a incontinência urinária de esforço em mulheres, optou-se por pontuação de LR+ apenas em homens com escore na questão de 1 a 4. O LR- foi atribuído a pacientes com pontuação de 0 na questão. Nos demais casos não foi atribuído LR.
- Diagnóstico de depressão: Foi avaliado pelo relato do paciente de diagnóstico de depressão nos últimos 5 anos ou por pontuação na BDI compatível com depressão (escore ≥14). O LR+ é de 1,8. O LR- de 0,85 só foi aplicada aos pacientes que não apresentavam escore na BAI sugestiva de ansiedade.
- Possível parkinsonismo sublimiar em avaliação por especialista: Definido por escore > 3 no UPDRS (versão 1987) excluindo tremor de ação ou escore >6 na versão mais recente MDS-UPDRS excluindo tremor postural e de ação. A avaliação deve ser feita por um examinador com experiência na avaliação de DP e deve levar em conta possíveis fatores confundidores, que devem ser removidos do escore total para a aplicação do LR+. Por outro lado, o LR- negativo deve ser aplicado apenas se o escore for <3 incluindo quaisquer confundidores. O LR+ é de 10 e o LR- é de 0,7. A avaliação motora também pode ser realizada com testes motores quantitativos padronizados como o TUG, porém tal avaliação não foi realizada nesse estudo.
- Captação pré-sináptica anormal do traçador no sistema dopaminérgico avaliada por SPECT ou PET: Determinada por avaliação quantitativa com demonstração de captação anormal (ao menos 2 desvios padrão abaixo da média). A alteração determinada permite aplicação de LR+ de 40. O exame compatível com a

normalidade possibilita a aplicação de um LR- de 0,65. No presente estudo não foi possível realizar a avaliação complementar para todos os pacientes, sendo realizada apenas para 4 pacientes do grupo de TE de início precoce e 4 pacientes do grupo de TE de início tardio.

Após a determinação dos fatores de riscos e marcadores prodrômicos, foi atribuído o LR correspondente a cada item (quando possível a avaliação) para todos os pacientes. Foi optada por uma abordagem conservadora, com atribuição de LR+ de acordo com as situações descritas acima. Em caso de dúvida ou incerteza, foi optada pela não atribuição de LR. Ao final, todos os LR obtidos eram multiplicados e o resultado era comparado a uma tabela com LR necessário para determinação de DP prodrômica de acordo com a idade.

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada com o programa estatístico SPSS versão 25. A comparação entre os dois grupos foi realizada utilizando testes não paramétricos. Variáveis categóricas foram comparadas através do teste do Qui-Quadrado para duas amostras independentes. A comparação entre as variáveis numéricas foi realizada utilizando teste de Mann-Whitney. Adotou-se como nível de significância $p \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DA AMOSTRA

Foram avaliados 102 pacientes com diagnóstico de TE ou TEP, dos quais 47 eram idosos. Os pacientes com idade maior ou igual a 60 anos foram convidados a realizar a segunda etapa desse estudo, sendo que 43 consentiram em completar a avaliação. A amostra total obtida foi de 43 pacientes, dos quais 30 apresentavam início dos sintomas antes dos 60 anos (TE de início precoce) e 13 apresentavam início dos sintomas após os 60 anos (TE de início tardio). A tabela 2 descreve as características sociodemográficas dos dois grupos.

O grupo TE de início precoce foi composto por 30 pacientes, dos quais 12 eram do sexo masculino e 18 do sexo feminino. A idade média dos pacientes foi de 71,66 anos (mínimo 60 e máximo 85) e eles apresentavam, em média, 4,86 anos de estudo (mínimo 0 e Máximo 18). Eram, em sua maioria, casados (50%) e aposentados por tempo de serviço (30%).

O grupo TE de início tardio foi composto por 13 pacientes, sendo em sua maioria homens (61,5%). As mulheres representavam 38,5% do grupo. A idade média foi de 77,46 anos (mínimo 67 e máximo 89) e os pacientes apresentavam, em média, 3 anos de estudo (mínimo 0 e máximo 10). A maior parte dos pacientes informou ser viúva (53,8%) e aposentada por tempo de serviço (61,5%).

Quanto à comparação das características sociodemográficas dos grupos, houve diferença com significância estatística (p=0,039) apenas em relação à idade. O grupo de pacientes com TE de início tardio é composto por indivíduos mais velhos.

Tabela 2 – Dados sociodemográficos de uma amostra de pacientes com TE de início precoce e tardio (continua).

	TE precoce	**TE tardio**	**P**
N	30	13	
Sexo (M/F)	12/18 (40%/60%)	8/5 (61,5%/38,5%)	0,193
Idade média (desvio padrão)	71,66(7,74)	77,46(6,49)	0,039*
Idade mínima-máxima	60-85	67-89	
Estado civil	Casado: 15 (50%) Solteiro:0 Viúvo: 11 (34,7%) Separado: 4 (13,3%)	Casado: 5 (38,5%) Solteiro:1 (7,7%) Viúvo: 7 (53,8%) Separado: 0	0,176

Tabela 2 – Dados sociodemográficos de uma amostra de pacientes com TE de início precoce e tardio (continuação).

	TE precoce	TE tardio	P
Média de anos de estudo (desvio padrão)	4,86 (4,74)	3 (3,21)	0,265
Anos de estudo mínimo-máximo	0-18	0-10	
Atividade profissional atual	Autônomo: 5 (16,7%) Empregado(a): 1 (3,3%) Do lar: 7 (23,3%) Desempregado(a): 1 (3,3%) Aposentado(a) por tempo de serviço: 9 (30%)	Autônomo: 2 (15,4%) Empregado(a): 1 (7,7%) Do lar: 1 (7,7%) Desempregado(a): 0 Aposentado(a) por tempo de serviço: 8 (61,5%)	0,570
	Aposentado(a) por invalidez: 5 (16,7%) Afastado(a) por doença: 1 (3,3%) Outro: 1 (3,3%)	Aposentado(a) por invalidez: 5 (16,7%) Afastado(a) por doença: 1 (7,7%) Outro: 0	

TE: Tremor Essencial; **M:** Sexo masculino; **F:** Sexo feminino

4.2 DESCRIÇÃO CLÍNICA GERAL DA AMOSTRA

O grupo de TE de início precoce foi composto por 20 pacientes com diagnóstico de TEP (66,7%), sendo os demais com diagnóstico de TE. A idade média de início do tremor foi de 36,06 anos (mínimo 8 e máximo 58), com tempo de duração de doença médio de 35,56 anos. A percepção de melhora do tremor com álcool foi relatada por 6 pacientes (20%). Do total de pacientes do grupo, 28 (93,3%) relataram já ter feito uso de Propranolol para tratamento do tremor, dos quais 23 (76,6%) informaram notar efeito benéfico da medicação no controle do sintoma. Estavam em tratamento atual do tremor 25 pacientes (83,3%), sendo Propranolol e Primidona as drogas mais utilizadas, respectivamente por 66,6% e 50% dos pacientes. 52% dos pacientes utilizavam apenas uma medicação para tratamento e 48% utilizavam duas medicações diferentes. A história familiar de tremor foi relatada por 20 pacientes

(66,7%). O escore médio total (parte A+B+C) na escala FTM foi de 40,16 pontos e no MEEM foi de 25,5 pontos.

O grupo de TE de início tardio compreende 11 pacientes (84,6%) com diagnóstico de TEP e 2 pacientes com diagnóstico de TE. Os indivíduos apresentavam uma idade média de início do tremor de 65,69 anos (mínimo 60 e máximo 77) e um tempo médio de duração dos sintomas de 11,85 anos. A resposta do tremor ao uso de álcool foi relatada apenas por 2 pacientes (15,4%). Do total de 13 pacientes, 7 (53,8%) relataram já ter feito uso de Propranolol, dos quais 4 (30,8%) relataram benefício com o uso da medicação. 11 (84,6%) pacientes encontravam-se em tratamento atual da doença, sendo Primidona a medicação mais utilizada (53,8%) seguida do Propranolol (30,8%). A maioria dos pacientes encontrava-se em uso apenas de uma medicação (91%). A história familiar de tremor foi relatada apenas por 5 pacientes (38,5%). O escore médio total (parte A+B+C) na escala FTM foi de 33,92 pontos e no MEEM foi de 23,54 pontos.

Quanto à comparação entre os grupos, conforme esperado, observou-se que a duração da doença é mais longa nos pacientes com TE de início precoce ($p<0,001$), uma vez que estes eram significantemente mais jovens no início dos sintomas ($p<0,001$). Observou-se também que um número maior de pacientes do grupo de início precoce já tinha feito uso de Propranolol ($p=0,002$) e relatava melhora do tremor com a medicação ($p=0,004$). Uma porcentagem maior de pacientes com início precoce do TE encontrava-se em uso de Propranolol no momento da avaliação ($p=0,029$). Os grupos diferiram também no desempenho no MEEM. Os pacientes com TE de início precoce tiveram desempenho superior ($p=0,042$) aos pacientes com TE de início tardio. As demais características clínicas não atingiram diferença com significância estatística, incluindo proporção de pacientes com TEP ($p=0,228$), resposta ao álcool ($p=0,737$) e história familiar de tremor ($p=0,085$). A tabela 3 demonstra os dados clínicos descritos acima.

Tabela 3 – Dados clínicos gerais de uma amostra de pacientes com TE de início precoce e tardio.

	TE precoce	**TE tardio**	**P**
Diagnóstico de TEP	20 (66,7%)	11 (84,6%)	0,228
Idade de início dos sintomas			
Idade média de início dos sintomas (desvio padrão)	36,06 (17,54)	65,69 (6,07)	<0,001*
Idade mínima-máxima	8-58	60-77	
Duração média do tremor em anos (desvio padrão)	35,36 (19,46)	11,85 (8,98)	<0,001*
Resposta ao álcool	6 (20%)	2 (15,4%)	0,737
Resposta ao Propranolol	23 (76,6%)	4 (30,8%)	0,004*
Uso prévio Propranolol	28 (93,3%)	7 (53,8%)	0,002*
Pacientes em tratamento do tremor	25 (83,3%)	11 (84,6%)	0,917
Medicações utilizadas	Propranolol: 20 (66,6%)	Propranolol: 4 (30,8%)	0,029*
	Primidona: 15 (50%)	Primidona: 7 (53,8%)	0,817
	Topiramato: 2 (6,7%)	Topiramato: 1 (7,7%)	0,903
Número de medicações utilizadas	Uma medicação: 13 (52%)	Uma medicação: 10 (91%)	
	Duas medicações:12 (48%)	Duas medicações:1 (9%)	0,093
	Três ou mais: 0	Três ou mais: 0	
História familiar de tremor	20 (66,7%)	5 (38,5%)	0,085
Escore total FTM (A+B+C) médio (desvio padrão)	40,16 (18,87)	33,92 (18,45)	0,574
Escore médio MEEM (desvio padrão)	25,5 (3,10)	23,54 (2,47)	0,042*

TE: Tremor Essencial; **TEP:** Tremor Essencial Plus; **FTM:** Escala de Fahn-Tolosa-Marin; **MEEM:** Mini Exame do Estado Mental

4.3 ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO PARA DOENÇA DE PARKINSON

O grupo de pacientes com TE de início precoce foi composto por 40% de indivíduos do sexo masculino. Foi relatada exposição ocupacional ou domiciliar muito

frequente a pesticidas por 43,3% dos pacientes. No caso de exposição a solventes, ela foi observada em 10% dos pacientes. Do total de 30 pacientes, 8 (26,7%) relataram não consumir cafeína. A maioria dos pacientes nunca fumou (56,7%), 12 pacientes (40%) informaram tabagismo prévio e 1 paciente (3,3%) reportou tabagismo atual. A história familiar era positiva para DP em dois pacientes do grupo de TE de início precoce, porém em nenhum dos casos tratava-se de parente de primeiro grau.

O grupo de pacientes com TE de início tardio foi composto em sua maioria (61,5%) por homens. A exposição a pesticidas foi identificada em 46,2% e a solventes em 15,4% dos pacientes. Apenas um paciente (7,7%) do grupo negou consumo de cafeína. A maior parte dos pacientes nunca fumou (61,5%). Relataram tabagismo prévio 4 pacientes (30,8%) e 1 paciente (7,7%) informou tabagismo atual. Nenhum paciente apresenta história familiar de DP.

Quanto aos fatores de risco para DP avaliados, não se observou diferença estatisticamente significativa na sua frequência entre os grupos. Observou-se que o grupo de pacientes com TE tardio apresentou uma tendência a ser composto proporcionalmente por mais homens (p=0,193). Observou-se também que uma maior proporção dos pacientes com TE precoce não consumia cafeína (p=0,160).

Tabela 4 – Fatores de risco para Doença de Parkinson em uma amostra de pacientes com Tremor Essencial de início precoce e tardio (continua).

	TE precoce	**TE tardio**	**P**
Sexo masculino	12(40%)	8(61,5%)	0,193
Exposição a Pesticidas	13 (43,3%)	6 (46,2%)	0,864
Exposição a Solventes	3 (10%)	2 (15,4%)	0,613
Não ingesta cafeína	8 (26,7%)	1 (7,7%)	0,160
Tabagismo	Nunca fumou: 17 (56,7%) Ex-tabagista: 12 (40%) Tabagista:1 (3,3%)	Nunca fumou: 8 (61,5%) Ex-tabagista: 4 (30,8%) Tabagista:1 (7,7%)	0,735

Tabela 4 – Fatores de risco para Doença de Parkinson em uma amostra de pacientes com Tremor Essencial de início precoce e tardio (continuação).

	TE precoce	TE tardio	P
HF positiva para DP	2 (6,7%)	0	0,340
Quais familiares	Irmão < 50 anos: 0 Primeiro grau ou irmão > 50 anos: 0 Outros: 2 (6,7%)	0	

DP: Doença de Parkinson; **TE:** Tremor Essencial; HF: história familiar

4.4 ANÁLISE DOS MARCADORES PRODRÔMICOS DA DOENÇA DE PARKINSON

Com relação aos marcadores prodrômicos da DP, observou-se que o escore médio no RBDSQ foi de 2,83 (desvio padrão 2,24) no grupo TE precoce e de 3,31 (desvio padrão 3,38) no grupo TE tardio. A prevalência de TCSREM determinada pela ferramenta foi de 16,7% (n=5) e 15,4% (n=2) nos grupos de pacientes com TE de início precoce e tardio, respectivamente. Não houve diferença com significância estatística entre os grupos com relação ao escore médio na escala (p=0,872) e à frequência deste marcador (p=0,723). Em relação a outro distúrbio do sono, a SDE, observou-se que a pontuação média na ESS entre os pacientes do grupo de TE de início precoce foi de 8,47 (desvio padrão=5,07) e a prevalência do sintoma determinada pela escala foi de 43,3% (n=13). O grupo de pacientes com TE de início tardio pontuou na ESS, em média, 9,08 (desvio padrão=5,31) e a prevalência do sintoma foi de 38,5% (n=5). Não foi alcançada significância estatística (p=0,565) na diferença de prevalência entre os grupos.

Quanto à avaliação de olfato, os pacientes com TE de início precoce pontuaram, em média, 8,26 (desvio padrão 2,61) no SST. Já os pacientes com TE de início tardio, tiveram pontuação média de 7,83 (desvio padrão 2,37). A prevalência de disfunção olfatória determinada pela ferramenta foi de 40% (n=12) nos pacientes com TE de início precoce e 53,8% (n=7) nos pacientes com TE de início tardio. Não houve

diferença estatisticamente significativa em relação à prevalência nos dois grupos (p=0,732).

Em relação aos sintomas autonômicos, observou-se que a prevalência de constipação intestinal foi de 26,7% (n=8) no grupo de pacientes com TE de início precoce e de 46,1% (n=46,1%) no grupo de TE de início tardio. Não houve diferença entre os grupos (p=0,210). A avaliação clínica de hipotensão ortostática demonstrou alteração em apenas um paciente de cada grupo (correspondendo a 3,3% do grupo de TE de início precoce e 7,7% do grupo de TE de início tardio), porém apenas o paciente do grupo de TE de início tardio apresenta sintomas. Dessa forma, a prevalência de hipotensão ortostática sintomática foi de 0 no grupo de pacientes com TE de início precoce e de 7,7% (n=1) no grupo de TE de início tardio, não sendo observada diferença entre os grupos (p=0,124). A prevalência de disfunção erétil foi de 50% entre os homens de cada grupo (n=6 e n=4, respectivamente, para os grupos de TE precoce e tardio), não havendo diferença entre eles (p=0,443). A presença de disfunção erétil de maior gravidade (escore 4 na questão 11 da UMSARS) foi observada em 2 pacientes (16,7%) do grupo TE precoce e em 1 paciente (12,5%) do grupo TE tardio. A disfunção urinária foi avaliada pela questão 1.10 MDS-UPDRS, sendo presente em 38,9% (n=7) das mulheres com TE de início precoce e 40% (n=2) daquelas com início tardio dos sintomas. Foi optada por analisar a prevalência separadamente para o sexo masculino e feminino, pois a presença de incontinência urinária de esforço é comum na faixa etária das pacientes incluídas no estudo. A prevalência de disfunção urinária entre os homens foi de 41,7% (n=5) e 75% (n=6) nos grupos de TE de início precoce e tardio, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, seja na prevalência de disfunção urinária entre as mulheres (p=0,965) ou entre os homens (p=0,152).

A prevalência de depressão no grupo de pacientes com TE de início precoce foi de 43,3% (n=13), dos quais 30% (n=9) já apresentavam diagnóstico prévio. A pontuação média no BDI foi de 12,37 (desvio padrão=11,05). No grupo de TE de início tardio, observou-se uma prevalência de depressão de 15,4% (n=2), sendo que um dos pacientes (7,7%) já apresentava diagnóstico prévio. A pontuação média no BDI foi de 10,61 (desvio padrão=6,55). Não foi observada diferença estre os grupos em relação à prevalência de depressão (p=0,103), escore médio no BDI (p=0,863) e diagnóstico prévio de depressão (p=0,112).

A avaliação motora (parte III) da MDS-UPDRS foi utilizada para a avaliação de possível parkinsonismo sublimiar. O escore médio na escala foi de 11,82 (desvio padrão=5,94) no grupo de pacientes com TE de início precoce e de 9,61 (desvio padrão=6,38) nos pacientes com TE de início tardio, não havendo diferença com significância estatística entre os grupos (p=0,108). Foi determinada a presença de alteração motora conforme orientação da MDS (BERG et al., 2015) em 20% dos pacientes com TE de início precoce (n=6) e em 15,4% dos pacientes com TE de início tardio (n=2). A comparação entre os grupos não mostrou diferença (p=789). A tabela 5 descreve a prevalência dos marcadores prodrômicos nos dois grupos avaliados.

Tabela 5 – Marcadores prodrômicos da Doença de Parkinson em uma amostra de pacientes com Tremor Essencial de início precoce e tardio (continua).

	TE precoce	**TE tardio**	**P**
TCSREM			
Escore médio RBDSQ (desvio padrão)	2,83 (2,24)	3,31 (3,38)	0,872
Prevalência TCSREM	5 (16,7%)	2 (15,4%)	0,723
Olfato			
Escore médio SST (desvio padrão)	8,26 (2,61)	7,83 (2,37)	0,110
Prevalência disfunção olfatória	12 (40%)	7(53,8%)	0,732
Constipação			
Escore questão 1.11 MDS-UPDRS parte I			
0 – Ausente	22 (73,3%)	7 (53,8%)	0,300
1 – Discreto	5 (16,7%)	3 (23,1%)	
2 – Leve	1 (3,3%)	2 (15,4%)	
3 – Moderado	2 (6,7%)	1 (7,7%)	
4 – Grave	0	0	
Prevalência constipação	8 (26,7%)	6 (46,1%)	0,210
Sonolência diurna excessiva			
Escore médio ESS (desvio padrão)	8,47 (5,07)	9,08 (5,31)	0,724
Prevalência SDE	13 (43,3%)	5 (38,5%)	0,565

Tabela 5 – Marcadores prodrômicos da DP em uma amostra de pacientes com TE de início precoce e tardio (continuação).

	TE precoce	TE tardio	P
Hipotensão sintomática			
Hipotensão ortostática ao exame	Presente: 1 (3,3%)	Presente: 1 (7,7%)	0,533
Escore questão 1.11 MDS-UPDRS parte I			
0 – Ausente	21 (70%)	11 (84,6%)	0,472
1 – Discreto	6 (20%)	1 (7,7%)	
2 – Leve	3 (6,7%)	1 (7,7%)	
3 – Moderado	0	0	
4 – Grave	1 (3,3%)	0	
Prevalência hipotensão ortostática sintomática	0	1 (7,7%)	0,124
Disfunção erétil			
Escore questão 11 UMSARS parte I			
0 – Ausente	6 (50%)	4 (50%)	0,472
1 – Discreto	1 (8,3%)	1 (12,5%)	
2 – Moderado	2 (16,7%)	1 (12,5%)	
3 – Grave	1 (8,3%)	1 (12,5%)	
4 – Nenhuma atividade sexual é possível	2 (16,7%)	1 (12,5%)	
Prevalência disfunção erétil	6 (50%)	4 (50%)	0,443

Tabela 5 – Marcadores prodrômicos da DP em uma amostra de pacientes com TE de início precoce e tardio (conclusão).

	TE precoce	TE tardio	P
Disfunção urinária			
Homens Escore questão 1.10 MDS-UPDRS parte I			
0 – Ausente	7 (58,3%)	2 (25%)	0,397
1 – Discreto	2 (16,7%)	3 (37,5%)	
2 – Leve	1 (8,3%)	2 (25%)	
3 – Moderado	2 (16,7%)	1 (15,5%)	
4 – Grave	0	0	
Prevalência disfunção urinária	5 (41,7%)	6 (75%)	0,152
Mulheres Escore questão 1.10 MDS-UPDRS parte I			
0 – Ausente	11 (61,1%)	3 (60%)	0,351
1 – Discreto	4 (22,2%)	0	
2 – Leve	1 (3,3%)	0	
3 – Moderado	3 (16,7%)	2 (40%)	
4 – Grave	0	0	
Prevalência disfunção urinária	7 (38,9%)	2 (40%)	0,965
Depressão			
Relato depressão (últimos 5 anos)	9 (30%)	1 (7,7%)	0,112
Escore médio BDI (desvio padrão)	12,37 (11,05)	10,61 (6,55)	0,863
Prevalência total depressão	13 (43,3%)	2 (15,4%)	0,103
Escore MSD-UPDRS parte III			
Escore médio (desvio padrão)	11,82 (5,94)	9,61 (6,38)	0,108
Prevalência alteração motora sublimiar	6 (20%)	2 (15,4%)	0,789

DP: Doença de Parkinson; **TE:** Tremor Essencial; **TCSREM:** Transtorno Comportamental do Sono REM; **RBDSQ:** The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire; **SST:** Sniffin' Sticks Olfactory Identification Test; **MDS-UPDRS:** Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale; **ESS:** Epworth Sleepiness Scale; **SDE:** Sonolência diurna excessiva; **UMSARS:** Unified Multiple System Atrophy Rating Scale; **BDI:** Beck Depression Inventory II

4.5 ANÁLISE DA DOENÇA DE PARKINSON PRODRÔMICA

A avaliação de DP prodrômica seguiu os critérios publicados pela MDS (BERG et al., 2015). No presente estudo foram avaliados os seguintes fatores de risco: sexo masculino, exposição regular a pesticidas, exposição ocupacional a solventes, não consumo de cafeína, não tabagismo e história familiar de DP. Foram também avaliados os marcadores prodrômicos TCSREM, disfunção olfatória, constipação intestinal, SDE, hipotensão ortostática sintomática, disfunção erétil (em homens), disfunção urinária (em homens), diagnóstico de depressão e possível parkinsonismo sublimiar. Uma pequena parcela dos pacientes de cada grupo (4 pacientes com TE precoce e 4 com TE tardio) realizou também SPECT com utilização de TRODAT marcado com Tecnécio^{99}. Todos os exames de SPECT realizados tiveram resultado normal.

O diagnóstico de DP prodrômica a partir dos fatores avaliados foi possível em apenas um paciente do grupo de TE de início precoce. Não houve diferença estatisticamente significativa (p=0,505) entre os grupos. A tabela 6 descreve a frequência do diagnóstico de DP prodrômica entre os dois grupos.

Tabela 6 – Doença de Parkinson prodrômica em uma amostra de pacientes com Tremor Essencial de início precoce e tardio.

	TE precoce	**TE tardio**	**P**
Casos DP prodrômica	1(3,33%)	0	0,505
N	30	13	

DP: Doença de Parkinson; **TE:** Tremor Essencial

4.6 ANÁLISE DA PROBABILIDADE DE DOENÇA DE PARKINSON PRODRÔMICA

Além da definição de diagnóstico de DP prodrômica, foi realizada a avaliação da probabilidade de cada paciente apresentar a doença de acordo com a presença ou ausência de fatores de risco e marcadores prodrômicos. A probabilidade pós teste de DP prodrômica foi calculada a partir do LR obtido para cada paciente. O diagnóstico da doença foi determinado de acordo com metodologia preconizada, sendo positivo quando a probabilidade de desenvolver DP prodrômica fosse maior do que 80%. A probabilidade foi avaliada para cada um dos indivíduos, o único indivíduo da amostra que atingiu o diagnóstico de DP prodrômica apresentou uma probabilidade pós teste

de 96,1% de desenvolver a doença. Não foi observada diferença entre os grupos com significância estatística na probabilidade de apresentar DP prodrômica (p=0,290), conforme demonstra a tabela 7.

Tabela 7 – Probabilidade de Doença de Parkinson prodrômica em uma amostra de pacientes com Tremor Essencial de início precoce e tardio.

	TE precoce	**TE tardio**	**P**
Probabilidade DP prodrômica (mediana)	4,85%	13,7%	0,290
Mínimo-máximo	0,1%-96,1%	0,2%-58,5%	
N	30	13	

DP: Doença de Parkinson; **TE:** Tremor Essencial

Foi realizado também o cálculo do LR apenas para os marcadores prodrômicos da doença (TCSREM, disfunção olfatória, constipação intestinal, SDE, hipotensão ortostática sintomática, disfunção erétil e urinária em homens, diagnóstico de depressão, possível parkinsonismo sublimiar, captação anormal do traçador no sistema dopaminérgico pré-sináptico) com posterior avaliação da probabilidade de DP prodrômica para cada paciente considerando apenas tais fatores. Novamente apenas o mesmo paciente satisfez os critérios para DP prodrômica por uma probabilidade pós teste de 92,7% de desenvolver a doença. Os grupos foram então comparados quanto à probabilidade, não sendo demonstrada diferença com significância estatística entre eles (p=0,219). A tabela 8 demonstra o exposto.

Tabela 8 - Probabilidade de Doença de Parkinson prodrômica avaliada apenas por meio de marcadores prodrômicos em uma amostra de pacientes com Tremor Essencial de início precoce e tardio.

	TE precoce	**TE tardio**	**P**
Probabilidade DP prodrômica (mediana)	8,1%	16,6%	0,219
Mínimo-máximo	0,2%-92,7%	0,3%-60%	
N	30	13	

DP: Doença de Parkinson; **TE:** Tremor Essencial

5. DISCUSSÃO

O TE é uma doença que vem passando por mudança de paradigmas nas últimas décadas. Anteriormente considerada “benigna”, hoje vem sendo associada a sintomas não motores e doenças neurodegenerativas como a DP (LOUIS; OKUN, 2011). Muito também se discute sobre comportamentos distintos da doença relacionados à sua idade de início (LOUIS et al., 2009). Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo avaliar a frequência de fatores de risco e marcadores prodrômicos da DP em grupos de pacientes com TE de início precoce e início tardio, além de aplicar os critérios da MDS para o diagnóstico de DP prodrômica.

Ao todo, 43 pacientes completaram a avaliação para o estudo. Optou-se pela inclusão apenas de pacientes idosos (a partir dos 60 anos). Não foi possível a composição de grupos pareados por idade, tendo em vista o pequeno número de pacientes com TE de início tardio em seguimento no ambulatório. Observou-se uma diferença na média de idade entre os grupos (idade média de 71,66 anos para o grupo TE de início precoce e 77,46 para o grupo TE tardio, com p=0,039).

A idade média de início dos sintomas foi de 36 anos no grupo de TE precoce, com mínimo de 8 anos e máximo de 58 anos. No grupo de TE tardio, a idade média de início da doença foi de 65,69 (mínimo 60 e máximo 77 anos). A descrição clássica da idade de início do TE diz respeito a uma distribuição bimodal com o primeiro pico na faixa etária dos 20 aos 40 anos e um segundo pico (mais alto) após os 65 anos (BOUTIN et al., 2015). Inclusive já foi demonstrado que estudos realizados em centros terciários demonstram mais claramente uma distribuição bimodal, pois o primeiro pico é pouco distinguível em estudos populacionais (LOUIS; DOGU, 2007). O estudo também corrobora a descrição da literatura de que o TE não é uma doença exclusiva de adultos, havendo relato de início dos sintomas na infância (LOUIS; DURE; PULLMAN, 2001).

Diferentemente de dados prévios da literatura, no presente estudo não foi demonstrada maior frequência de resposta do tremor ao álcool e de história familiar positiva no grupo de pacientes com TE de início precoce (HOPFNER et al., 2016). Com relação à resposta do tremor ao álcool, ela foi relatada em 20% dos pacientes com TE de início precoce e 15,4% dos pacientes com TE de início tardio. A história familiar de tremor foi relatada por 66,7% dos pacientes com início precoce e 38,5% dos pacientes com início tardio, porém não foi demonstrada diferença com significância estatística entre os grupos para nenhum dos dois dados clínicos.

Com relação ao tratamento, pouco mais de 80% dos pacientes de ambos os grupos se encontravam em tratamento da doença. Observou-se também que os pacientes com TE de início precoce, em comparação àqueles com TE de início tardio, relatavam com maior frequência uso prévio de Propranolol (93,3% versus 53,8%) e resposta ao medicamento (76,6% versus 30,8%). Uma maior parte dos pacientes com TE de início precoce mantinha o uso da medicação no momento da avaliação (66,6% versus 30,8%) Essa observação pode ser consequência de uma adoção na literatura do Propranolol como tratamento de primeira linha para pacientes mais jovens (HOPFNER; DEUSCHL, 2017). Pode também ser reflexo da limitação do uso da medicação na presença de certas comorbidades mais frequentes em idades avançadas (como doenças cardíacas).

Em relação aos fatores de risco para DP, não se observou diferença em sua frequência entre os grupos. O grupo de TE tardio foi composto predominantemente por homens (61,5%), diferentemente do grupo de TE precoce (40%). O sexo masculino é um fator de risco já bastante conhecido para a DP, porém o papel do gênero no TE ainda é alvo de controvérsia. A maior parte dos estudos não demonstra diferenças relacionadas ao sexo, mas uma minoria sugere uma prevalência de TE também maior entre homens (LOUIS; FERREIRA, 2010).

Em relação ao tabagismo, a maioria dos pacientes de ambos os grupos informou nunca ter fumado. A relação entre TE e tabagismo ainda é pouco explorada, mas um estudo demonstrou comportamento similar ao da DP, havendo uma associação inversa entre tabagismo e TE (BENITO-LEÓN; LOUIS; BERMEJO-PAREJA, 2007). Também há poucos estudos sobre a relação entre exposição a solventes e pesticidas e o TE. Destaca-se um estudo do tipo caso-controle realizado no Rio de Janeiro, que demonstrou que indivíduos expostos a longos períodos de aplicação de agrotóxicos tiveram maior chance de desenvolver a doença (AZEVEDO; MEYER, 2017). Os dados do presente estudo não demonstraram diferença entre os grupos em relação à exposição a solventes e pesticidas.

Uma maior proporção de pacientes com TE de início tardio relataram consumo de cafeína apesar de não ser observada diferença com significância estatística entre os grupos. Até o presente momento não foi demonstrada relação do TE com consumo de cafeína (ONG; DENG; TAN, 2019). Em relação a outro fator de risco conhecido da DP, em nenhum dos grupos foi relatada história familiar de parente de primeiro grau com DP.

Também não foi observada diferença com significância estatística na frequência dos marcadores prodrômicos da DP entre os grupos de TE precoce e tardio. Em relação aos distúrbios do sono, no presente estudo foi observada uma prevalência de TCSREM avaliada pelo RBDSQ próxima a 15% em ambos os grupos. Um estudo prévio que utilizou o mesmo questionário com *cut-off* de 5 (com sensibilidade de 96% e especificidade de 92%) chegou a demonstrar positividade na ferramenta de *screening* para TCSREM em 43,5% dos pacientes com TE (LACERTE et al., 2014). Embora a frequência de TCSREM na presente amostra tenha sido inferior àquela demonstrada em outros estudos, esse dado sugere a necessidade de melhor investigação do tema, pois a prevalência de TCSREM na população idosa em geral é em torno de 2%, sendo bastante inferior à demonstrada (KANG et al., 2013).

A frequência de SDE também chama a atenção na amostra, chegando a 43,3% no grupo TE precoce e a 38,5% no grupo TE tardio. Há poucos estudos avaliando esse sintoma no TE, mas até o momento foram mostradas alterações leves com escores médios na ESS intermediários entre controles saudáveis e pacientes com DP (GERBIN; VINER; LOUIS, 2012). Destaca-se o quão frequente esse sintoma é na DP, podendo acometer de 20 a 60% dos pacientes (CHAHINE; AMARA; VIDENOVIC, 2017).

A frequência de disfunção olfatória avaliada na amostra foi de 40% no grupo TE precoce e 53,8% no grupo TE tardio, não havendo, porém, diferença com significância estatística entre os grupos. Chama a atenção a frequência do sintoma, mas vale ressaltar que a disfunção olfatória é mais comum na população idosa, com estimativas que chegam a demonstrar acometimento de 40 a 70% da população idosa em geral (SEUBERT et al., 2017). Também é um sintoma presente em diversas doenças (como DP e outras neurodegenerativas), já tendo sido avaliada no TE. Os resultados são controversos, mas alguns estudos já demonstraram a presença de disfunção olfatória na doença, a qual não demonstrou relação com gravidade ou duração do tremor (LENKA; BENITO-LEÓN; LOUIS, 2017).

A frequência de constipação foi de 26,7% nos pacientes com TE precoce. Sua frequência foi mais alta (46,1%) nos pacientes com TE tardio, porém não houve diferença com significância estatística entre os grupos (p=0,21). Trata-se de um sintoma comum na população em geral, com estimativas de prevalência em torno de 20% na população idosa (BOURAS; VAZQUEZ-ROQUE, 2015).

Disfunção erétil foi relatada por 50% dos homens nos dois grupos. Esse é um sintoma frequente em certas faixas etárias, já tendo sido demonstrada uma prevalência similar (52%) em estudos com homens de 40 a 70 anos (YAFI et al., 2016). Nota-se também que o sintoma pode se apresentar como um efeito colateral das medicações utilizadas para o tratamento do TE, destacando-se o Propranolol (HEDERA; CIBULčÍK; DAVIS, 2013).

A hipotensão ortostática sintomática foi demonstrada em apenas um paciente (7,7%) do grupo TE tardio. Uma coorte multicêntrica realizada na década de 90 com pacientes idosos demonstrou uma prevalência de 16,2% de hipotensão ortostática assintomática em pacientes maiores de 65 anos. Quando incluídos os casos sintomáticos, a prevalência subiu para 18,2%, demonstrando que a hipotensão ortostática sintomática representa a menor parte dos casos (RUTAN et al., 1992).

No presente estudo foi observada uma alta frequência de sintomas urinários. Não houve diferença estatística entre os grupos, mas em geral, sua frequência foi mais alta em homens com TE de início tardio (75%). A literatura já demonstrou que a prevalência de sintomas urinários é comum na população geral e aumenta com a idade (WANG et al., 2018). Vale ressaltar que o questionário utilizado para avaliação do sintoma o faz de forma genérica e não é capaz de diferenciar causas comuns de sintomas urinários na faixa etária geriátrica, como incontinência urinária de esforço em mulheres e sintomas decorrentes de prostatismo em homens, por exemplo.

De maneira geral, a literatura traz dados conflitantes em relação à disfunção autonômica em pacientes com TE. Estudos já demonstraram sua presença em pacientes com TE e associação a TCSREM (BARBOSA et al., 2017). Outros estudos demonstraram que ferramentas de rastreio de sintomas autonômicos eram normais em pacientes com TE quando comparados a pacientes com DP (DAMIAN et al., 2012).

A frequência de depressão no estudo, seja ela por relato de diagnóstico prévio nos últimos 5 anos ou determinada pelo BDI, foi de 43,3% no grupo de TE precoce e 15,4% no grupo de TE tardio. Não houve significância estatística na avaliação quanto a diferença entre os grupos. A prevalência de sintomas depressivos avaliada em um estudo populacional brasileiro com população idosa não institucionalizada foi de 27,5% (RAMOS et al., 2015). Estudos também já avaliariam a prevalência de sintomas depressivos em pacientes com TE, chegando a uma prevalência de 43,8% de depressão auto reportada, abordagem similar a uma das formas de avaliação de

depressão no presente estudo e com resultado similar ao observado no grupo de TE precoce (LOUIS et al., 2007).

Com relação à alteração motora determinada por escore >6 na MDS-UPDRS (excluindo tremor postural, ação e possíveis confundidores), sua prevalência foi de 20% no grupo de TE de início precoce e 15,4% no grupo TE de início tardio. Não houve diferença com significância estatística entre os grupos. Em outros estudos em que a avaliação da MDS-UPDRS foi realizada dessa forma para detecção de possível parkinsonismo sublimiar, a prevalência de alteração motora foi até mesmo mais alta (39%) do que aquela demonstrada no presente estudo (MAHLKNECHT et al., 2016).

O diagnóstico de DP prodrômica foi possível em apenas um paciente da amostra (pertencente ao grupo TE precoce) por uma probabilidade de 96,1% de apresentar a doença. É importante considerar que o estudo apresenta amostra pequena, limitando a probabilidade de diagnóstico de DP prodrômica. Também deve ser ressaltado que não foi possível a avaliação dos fatores que implicam LR+ mais expressivos, como TCSREM diagnosticado por PSG (LR+ 130) e a realização para todos os pacientes de SPECT ou PET para determinar captação anormal do traçador no sistema dopaminérgico pré-sináptico (LR+ 40).

Outros estudos já realizaram a aplicação dos critérios de DP prodrômica em coortes de pacientes com TCSREM, amostras de população idosa em serviços de colonoscopia, porém, em nosso conhecimento, tais critérios não foram aplicados a amostras de portadores de TE ou outros distúrbios do movimento.

De forma geral, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à prevalência de fatores de risco e marcadores prodrômicos da DP, assim como em relação à prevalência de DP prodrômica e à probabilidade de apresentar a doença. Porém, deve ser levado em conta o fato de que o presente estudo contou com uma amostra pequena. A prevalência de alguns marcadores prodrômicos da DP foi expressiva na amostra, com valores superiores ao da população em geral, reforçando a hipótese que o TE traz consigo uma série de sintomas não motores. O exposto reforça a necessidade de delineamento de estudos futuros com avaliação de um número maior de pacientes, incluindo na avaliação a ampla realização de exames complementares (como polissonografia e SPECT/PET) para diagnóstico de marcadores prodrômicos que implicam um aumento mais expressivo no risco da doença.

Quanto às limitações do estudo, a principal é o número de pacientes incluídos, o que gerou uma amostra pequena. Também deve ser ressaltada a impossibilidade de parear os grupos por idade, resultando em um grupo de pacientes significantes mais velhos no grupo TE de início tardio. Outra questão a ser ponderada é que a maior parte (72%) dos pacientes apresentava até 4 anos de estudo e 10 pacientes eram analfabetos (5 em cada grupo). Tal fator gerou dificuldade na aplicação de escalas autoaplicáveis (como RBDSQ), motivando a necessidade de que um examinador treinado realizasse a leitura das escalas em voz alta. Deve ser considerada também a não realização de exames complementares que permitiriam melhorar o diagnóstico da DP prodrômica. Também foram empregadas ferramentas de avaliação sem versão validada para a população brasileira (SST), sendo utilizada versão traduzida e culturalmente adaptada.

6. CONCLUSÕES

Não foi observada diferença com significância estatística na frequência de fatores de risco e marcadores prodrômicos da DP nos grupos de paciente com TE de início precoce e tardio. Tal fato muito provavelmente está relacionado ao pequeno número de pacientes incluídos na amostra.

O diagnóstico de DP prodrômica foi realizado em apenas um paciente do grupo de TE de início precoce, o que está relacionado a uma amostra pequena e à impossibilidade de avaliar marcadores prodrômicos (como TCSREM diagnosticado com PSG) que trariam LR+ de valor mais robusto.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS[1]

AL-QASSABI, Ahmed; FERESHTEHNEJAD, Seyed-mohammad; POSTUMA, Ronald B.. Sleep Disturbances in the Prodromal Stage of Parkinson Disease. **Current Treatment Options In Neurology**, [s.l.], v. 19, n. 6, 2 maio 2017. Springer Nature. http://dx.doi.org/10.1007/s11940-017-0458-1.

American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: **American Academy of Sleep Medicine**; 2014.

AZEVEDO, Marlos Fábio Alves de; MEYER, Armando. Tremor essencial em guardas de endemias expostos a agrotóxicos: estudo caso-controle. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 33, n. 8, p.1-1, 21 ago. 2017. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00194915.

BARBOSA, Maira Tonidandel et al. Prevalence and clinical classification of tremor in elderly-A community-based survey in Brazil. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 28, n. 5, p.640-646, 28 fev. 2013. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.25355.

BARBOSA, Raquel et al. Probable REM-Sleep Behavior Disorder and Dysautonomic Symptoms in Essential Tremor. **Tremor and other hyperkinetic movements**, [s.l.], vol. 7 522. 29 Dec. 2017. doi:10.7916/D8Z61VW5

BECK, A. T.. An Inventory for Measuring Depression. **Archives Of General Psychiatry**, [s.l.], v. 4, n. 6, p.561-562, 1 jun. 1961. American Medical Association (AMA). http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.

BECK, A.; STEER, R.; BROWN, G. **BDI-II, Beck depression inventory: manual for Beck Depression Inventory-II**. San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1996.

BECK, Aaron T. et al. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties.. **Journal Of Consulting And Clinical Psychology**, [s.l.], v. 56, n. 6, p.893-897, 1988. American Psychological Association (APA). http://dx.doi.org/10.1037/0022-006x.56.6.893.

BENITO-LEON, J.; LOUIS, E. D.; BERMEJO-PAREJA, F.. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. **Neurology**, [s.l.], v. 66, n. 10, p.1500-1505, 22 maio 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000216134.88617.de.

BENITO-LEON, J; LOUIS, e D; BERMEJO-PAREJA, F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [s.l.], v. 80, n. 4, p.423-425, 9 dez. 2008. BMJ. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2008.147223.

Benito-León, Julián. Essential tremor: a neurodegenerative disease? **Tremor and other hyperkinetic movements,** [s.l.] v. 4 252. 22 Jul. 2014. doi:10.7916/D8765CG0

[1]Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte I (ABNT) 3a ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

BENITO-LEÓN, Julián; LOUIS, Elan D. Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. **The Lancet**, [s.l.], v. 369, n. 9568, p.1152-1154, abr. 2007. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60544-3.

BENITO-LEÓN, Julián; LOUIS, Elan D.; BERMEJO-PAREJA, Félix. Population-based case-control study of cigarette smoking and essential tremor. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 23, n. 2, p.246-252, 12 nov. 2007. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.21810.

BERG, Daniela et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 30, n. 12, p.1600-1611, out. 2015. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.26431.

BERTOLAZI, Alessandra Naimaier et al. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 35, n. 9, p.877-883, set. 2009. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132009000900009.

BERTOLUCCI, Paulo H.f. et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 52, n. 1, p.01-07, mar. 1994. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x1994000100001.

BHATIA, Kailash P. et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 33, n. 1, p.75-87, 30 nov. 2017. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.27121.

BITTENCOURT, Lia Rita Azeredo et al. Sonolência excessiva. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 27, n. 1, p.16-21, maio 2005. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462005000500004.

BOURAS, Ernest; VAZQUEZ-ROQUE, Maria. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. Clinical Interventions In Aging, [s.l.], p.919-930, jun. 2015. Dove Medical Press Ltd.. http://dx.doi.org/10.2147/cia.s54304.

BOUTIN, E. et al. News and controversies regarding essential tremor. **Revue Neurologique**, [s.l.], v. 171, n. 5, p.415-425, maio 2015. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.02.007.

BRAAK, H.; TREDICI, K. del. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. **Neurology**, [s.l.], v. 70, n. 20, p.1916-1925, 12 maio 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f.

BRAAK, Heiko et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). **Journal Of Neurology**, [s.l.], v. 249, p.1-1, 1 out. 2002. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s00415-002-1301-4.

BRUCKI, Sonia M.D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, v. 61, n. 3B, p. 777-781, Sept. 2003. http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500014.

CHAHINE, Lama M.; AMARA, Amy W.; VIDENOVIC, Aleksandar. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. **Sleep Medicine Reviews**, [s.l.], v. 35, p.33-50, out. 2017. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2016.08.001.

CHEN, Honglei et al. Meta-analyses on prevalence of selected Parkinson's nonmotor symptoms before and after diagnosis. **Translational Neurodegeneration**, [s.l.], v. 4, n. 1, 8 jan. 2015. Springer Nature. http://dx.doi.org/10.1186/2047-9158-4-1.

CUNHA, J. A. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

DAMIAN, Anne et al. Autonomic function, as self-reported on the SCOPA-autonomic questionnaire, is normal in essential tremor but not in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, [s.l.], v. 18, n. 10, p.1089-1093, dez. 2012. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.06.008.

DEUSCHL, Günther; BAIN, Peter; BRIN, Mitchell. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.2-23, 20 out. 2008. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.870131303

ELBLE, Rodger et al. Task force report: Scales for screening and evaluating tremor. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 28, n. 13, p.1793-1800, 3 set. 2013. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.25648.

ELBLE, Rodger J.. What is Essential Tremor? **Current Neurology And Neuroscience Reports**, [s.l.], v. 13, n. 6, p.353-353, 17 abr. 2013. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s11910-013-0353-4.

FAHN, S; TOLOSA, E; CONCEPPCION, M. Clinical rating scale for tremor..**Parkinson's Disease and Movement Disorders**, p271-280. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1993.

FAHN, Stanley et al. Recent developments in Parkinson's disease.Edited by S. Fahn, C. D. Mardsen, P. Jenner, and P. Teychenne New York, Raven Press, 1986 375 pp, illustarted. **Annals Of Neurology**, [s.l.], v. 22, n. 5, p.672-672, nov. 1987. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/ana.410220556.

FERESHTEHNEJAD, Seyed-mohammad et al. Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: Longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 32, n. 6, p.865-873, 21 abr. 2017. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.26989.

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

GERBIN, Marina; VINER, Amanda S.; LOUIS, Elan D.. Sleep in essential tremor: A comparison with normal controls and Parkinson's disease patients. **Parkinsonism & Related Disorders**, [s.l.], v. 18, n. 3, p.279-284, mar. 2012. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.11.004.

GOETZ, Christopher G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 23, n. 15, p.2129-2170, 15 nov. 2008. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.22340.

GOETZ, Christopher G.; STEBBINS, Glenn T.; TILLEY, Barbara C.. Calibration of unified Parkinson's disease rating scale scores to Movement Disorder Society-unified Parkinson's disease rating scale scores. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 27, n. 10, p.1239-1242, 6 ago. 2012. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.25122.

GOMES-OLIVEIRA, Marcio Henrique et al. Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 34, n. 4, p.389-394, dez. 2012. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.rbp.2012.03.005.

HEDERA, Peter; CIBULčÍK, František; DAVIS, Thomas L.. Pharmacotherapy of Essential Tremor. **Journal Of Central Nervous System Disease**, [s.l.], v. 5, p.43-55, jan. 2013. SAGE Publications. http://dx.doi.org/10.4137/jcnsd.s6561.

HOPFNER, F.; DEUSCHL, G.. Is essential tremor a single entity? **European Journal Of Neurology**, [s.l.], v. 25, n. 1, p.71-82, 16 out. 2017. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/ene.13454.

HOPFNER, Franziska et al. Early- and late-onset essential tremor patients represent clinically distinct subgroups. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 31, n. 10, p.1560-1566, out. 2016. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.26708.

HUGHES, A J et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.. **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [s.l.], v. 55, n. 3, p.181-184, 1 mar. 1992. BMJ. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181.

HUMMEL, T. et al. 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. **Chemical Senses**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.39-52, 1997. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/chemse/22.1.39.

IRANZO, Alex et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 9, n. 11, p.1070-1077, nov. 2010. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70216-7.

ISHIHARA, Lianna; BRAYNE, Carol. What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: A systematic review. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 21, n. 8, p.1066-1072, 2006. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.20980.

JENNINGS, Danna et al. Conversion to Parkinson Disease in the PARS Hyposmic and Dopamine Transporter–Deficit Prodromal Cohort. **Jama Neurology**, [s.l.], v. 74, n. 8, p.933-940, 1 ago. 2017. American Medical Association (AMA). http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0985.

JOHNS, Murray W.. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. **Sleep**, [s.l.], v. 14, n. 6, p.540-545, 1 nov. 1991. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/sleep/14.6.540.

JOST, Wolfgang H.. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: Cardiovascular Symptoms, Thermoregulation, and Urogenital Symptoms. **International Review Of Neurobiology**, [s.l.], p.771-785, 2017. Elsevier. http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2017.04.003.

KALIA, Lorraine V; LANG, Anthony e. Parkinson's disease. **The Lancet**, [s.l.], v. 386, n. 9996, p.896-912, ago. 2015. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61393-3.

KANG, Suk-hoon et al. REM Sleep Behavior Disorder in the Korean Elderly Population: Prevalence and Clinical Characteristics. **Sleep**, [s.l.], v. 36, n. 8, p.1147-1152, 1 ago. 2013. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.5665/sleep.2874.

LACERTE, Annie et al. “Increased Prevalence of Non-motor Symptoms in Essential Tremor. **Tremor and other hyperkinetic movements**, [s.l.], vol. 4 162. 2 Sep. 2014, doi:10.7916/D82V2D91

LANGARIZADEH, Mostafa; MOGHBELI, Fateme. Applying Naive Bayesian Networks to Disease Prediction: a Systematic Review. **Acta Informatica Medica**, [s.l.], v. 24, n. 5, p.364-365, 2016. ScopeMed International Medical Journal Management and Indexing System. http://dx.doi.org/10.5455/aim.2016.24.364-369.

LENKA A, BENITO-LEÓN J, LOUIS ED. Is there a Premotor Phase of Essential Tremor?. **Tremor and other hyperkinetic movements,** [s.l.], vol. 7, 498. 5 Oct. 2017. doi:10.7916/D80S01VK

LORENZ, Delia; DEUSCHL, Gunther. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. **Current Opinion In Neurology**, [s.l.], v. 20, n. 4, p.447-452, ago. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). http://dx.doi.org/10.1097/wco.0b013e3281e66942.

LOUIS, E. D. et al. Neuropathologic findings in essential tremor. **Neurology**, [s.l.], v. 66, n. 11, p.1756-1759, 12 jun. 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000218162.80315.b9.

LOUIS, E. D. et al. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. **European Journal Of Neurology**, [s.l.], v. 14, n. 10, p.1138-1146, out. 2007. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01923.x.

LOUIS, E. D.; OTTMAN, R.. How familial is familial tremor?: The genetic epidemiology of essential tremor. **Neurology**, [s.l.], v. 46, n. 5, p.1200-1200, 1 maio 1996. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). http://dx.doi.org/10.1212/wnl.46.5.1200.

LOUIS, Elan D. Essential tremor. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 4, n. 2, p.100-110, fev. 2005. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(05)00991-9.

LOUIS, Elan D. et al. Older onset essential tremor: More rapid progression and more degenerative pathology. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 24, n. 11, p.1606-1612, 15 ago. 2009. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.22570.

LOUIS, Elan D. et al. The Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor: Methodologic Issues in Essential-Tremor Research. **Neuroepidemiology**, [s.l.], v. 16, n. 3, p.124-133, 1997. S. Karger AG. http://dx.doi.org/10.1159/000109681.

LOUIS, Elan D.; DOGU, Okan. Does Age of Onset in Essential Tremor Have a Bimodal Distribution? Data from a Tertiary Referral Setting and a Population-Based Study. **Neuroepidemiology**, [s.l.], v. 29, n. 3-4, p.208-212, 2007. S. Karger AG. http://dx.doi.org/10.1159/000111584.

LOUIS, Elan D.; DURE, Leon S. Dure; PULLMAN, Seth. Essential tremor in childhood: A series of nineteen cases. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 16, n. 5, p.921-923, set. 2001. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.1182.

LOUIS, Elan D.; FERREIRA, Joaquim J.. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 25, n. 5, p.534-541, 19 fev. 2010. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.22838.

LOUIS, Elan D.; OKUN, Michael S.. It is time to remove the ‘benign’ from the essential tremor label. **Parkinsonism & Related Disorders**, [s.l.], v. 17, n. 7, p.516-520, ago. 2011. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.03.012.

MAHLKNECHT, P. et al. Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. **Neurology**, [s.l.], v. 84, n. 7, p.654-658, 21 jan. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000001265.

MAHLKNECHT, Philipp et al. Prodromal Parkinson's disease as defined per MDS research criteria in the general elderly community. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 31, n. 9, p.1405-1408, 6 jun. 2016. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.26674.

MAHLKNECHT, Philipp; SEPPI, Klaus; POEWE, Werner. The Concept of Prodromal Parkinson’s Disease. **Journal Of Parkinson's Disease**, [s.l.], v. 5, n. 4, p.681-697, 17 out. 2015. IOS Press. http://dx.doi.org/10.3233/jpd-150685.

MELES, Sanne K. et al. FDG PET, dopamine transporter SPECT, and olfaction: Combining biomarkers in REM sleep behavior disorder. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 32, n. 10, p.1482-1486, 22 jul. 2017. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.27094.

NICARETTA, Denise Hack; PEREIRA, João Santos; PIMENTEL, Maria Lúcia Vellutini. Tremor: adaptação de uma escala clínica. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 55, n. 3, p.381-386, set. 1997. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x1997000300005.

OBERMEYER, Ziad; EMANUEL, Ezekiel J.. Predicting the Future — Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 375, n. 13, p.1216-1219, 29 set. 2016. Massachusetts Medical Society. http://dx.doi.org/10.1056/nejmp1606181.

ONG, Yi-lin; DENG, Xiao; TAN, Eng-king. Etiologic links between environmental and lifestyle factors and Essential tremor. **Annals Of Clinical And Translational Neurology**, [s.l.], v. 6, n. 5, p.979-989, maio 2019. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/acn3.758.

PEREIRA, Márcio Alexandre Pena; TUMAS, Vitor. Tradução, adaptação cultural e validação de um instrumento de triagem para o transtorno comportamental do sono REM em indivíduos portadores de doença de Parkinson. 2015. Dissertação de Mestrado - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

POSTUMA, R. B. et al. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. **Brain**, [s.l.], v. 135, n. 6, p.1860-1870, 4 maio 2012a. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/brain/aws093.

POSTUMA, Ronald B. et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 27, n. 5, p.617-626, 15 abr. 2012b. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.24996.

POSTUMA, Ronald B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 30, n. 12, p.1591-1601, out. 2015. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.26424.

POSTUMA, Ronald B. et al. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 28, n. 5, p.597-604, 28 mar. 2013. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.25445.

POSTUMA, Ronald B.; BERG, Daniela. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. **Nature Reviews Neurology**, [s.l.], v. 12, n. 11, p.622-634, 27 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.152.

PRASAD, Shweta et al. Phenotypic Variability of Essential Tremor Based on the Age at Onset. **Canadian Journal Of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques**, [s.l.], v. 46, n. 2, p.192-198, 28 jan. 2019. Cambridge University Press (CUP). http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2018.384.

RAMOS, Gizele Carmem Fagundes et al. Prevalência de sintomas depressivos e fatores associados em idosos no norte de Minas Gerais: um estudo de base populacional. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [s.l.], v. 64, n. 2, p.122-131, jun. 2015. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/0047-2085000000067.

REGRAGUI, W. et al. A clinical study of non-parkinsonian tremor in Moroccan patients. **Revue Neurologique**, [s.l.], v. 170, n. 1, p.26-31, jan. 2014. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2013.06.006.

ROSSO, Ana Lucia Zuma; NICARETTA, Denise Hack; DE MATTOS, James Pitágoras. Correlações Anatomoclínicas na Doença de Parkinson. **Revista Brasileira de Neurologia**, [s.l.], v. 44, n 41, out - nov - dez, 2008.

RUMEAU, C.; NGUYEN, D.t.; JANKOWSKI, R.. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test ®. **European Annals Of Otorhinolaryngology, Head And Neck Diseases**, [s.l.], v. 133, n. 3, p.203-206, jun. 2016. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004.

RUTAN, G. et al. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. **Hypertension,** 19(6_pt_1), pp.508-519, 1992.

SCHRAG, Anette; TADDEI, Raquel N. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. **International Review Of Neurobiology**, [s.l.], p.623-655, 2017. Elsevier. http://dx.doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.024.

SEUBERT, Janina et al. Prevalence and Correlates of Olfactory Dysfunction in Old Age: A Population-Based Study. **The Journals Of Gerontology**: Series A, [s.l.], v. 72, n. 8, p.1072-1079, 21 abr. 2017. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glx054.

SHIH, Ming Chi et al. Neuroimagem do transportador de dopamina na doença de Parkinson: primeiro estudo com [99mTc]-TRODAT-1 e SPECT no Brasil. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 64, n. 3, p.628-634, set. 2006. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2006000400021.

SILVEIRA-MORIYAMA, Laura et al. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 23, n. 16, p.2328-2334, 15 dez. 2008. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.22241.

SLATER, Gemma; STEIER, Joerg. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. **Journal of Thoracic Disease** [s.l.], v. 4(6), p.608-16, dec. 2012. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2012.10.07

STIASNY-KOLSTER, Karin et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire-A new diagnostic instrument. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 22, n. 16, p.2386-2393, 25 set. 2007. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.21740.

TAN, Eng-king et al. Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [s.l.], v. 23, n. 7, p.993-997, 28 mar. 2008. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.22005.

The Consensus Committee of The American Autonomic Society and The American Academy Of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. **Neurology**, [s.l.], v. 46, n. 5, p.1470-1470, 1 maio 1996. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). http://dx.doi.org/10.1212/wnl.46.5.1470.

WANG, Jian-ye et al. Epidemiology of lower urinary tract symptoms in a cross-sectional, population-based study. **Medicine**, [s.l.], v. 97, n. 34, p.1560-1566, ago. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000011554.

WENNING, Gregor K. et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). **Movement Disorders**, [s.l.], v. 19, n. 12, p.1391-1402, 2004. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mds.20255.

YAFI, Faysal A. et al. Erectile dysfunction. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.1-1, 4 fev. 2016. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.3.

YAHR, M.d; OROSZ, D; PUROHIT, D.p. Co-occurrence of essential tremor and Parkinson's disease: clinical study of a large kindred with autopsy findings. **Parkinsonism & Related Disorders**, [s.l.], v. 9, n. 4, p.225-231, mar. 2003. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s1353-8020(02)00057-3.

ZHANG, Jia; XU, Chuan-ying; LIU, Jun. Meta-analysis on the prevalence of REM sleep behavior disorder symptoms in Parkinson’s disease. **Bmc Neurology**, [s.l.], v. 17, n. 1, 4 fev. 2017. Springer Nature. http://dx.doi.org/10.1186/s12883-017-0795-4.

ANEXO A – COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência das "síndromes de tremor" em um ambulatório especializado, qualidade de vida no tremor essencial e análise do risco de pacientes com tremor essencial de início tardio desenvolverem doença de Parkinson

Pesquisador: NAYARA DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70565717.4.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.183.148

Apresentação do Projeto:

Os tremores são um problema comum na população geral e podem ter várias causas. Os pacientes que procuram atendimento em clínicas especializadas são aqueles que apresentam o maior impacto funcional do problema. As síndromes de tremor foram definidas há quase 20 anos, e não há estudo na literatura que descreva qual a frequência de várias dessas síndromes em um ambulatório especializados em distúrbios do movimento. Conhecer essa frequência poderia ajudar a melhorar assistência a esses pacientes e permitir planejar linhas de investigação clínica para esse problema. O tremor essencial (TE) é considerado a síndrome de tremor mais comum na população e provavelmente também nos ambulatórios especializados. O problema é caracterizado pela presença de tremores que acometem especialmente os membros superiores. O TE era antes descrito como uma condição benigna, mas vários aspectos mudaram essa concepção. O TE piora em muitos casos com o avançar da idadee pode comprometer a capacidade de realizar atividades manuais básicas como escrever e usar talheres, com conseqüente impacto na qualidade de vida. Além disso, alguns acreditam que o TE pode aumentar o risco do indivíduo desenvolver doenças neurodegenerativas como: demência e doença de Parkinson. Essa é uma questão ainda não esclarecida. Alguns autores acreditam que esse risco estaria relacionado à idade de aparecimento do TE, sendo maior nos casos com início mais tardio dos sintomas. Dessa forma, nossos objetivos

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

nesse estudo são: descrever a frequência das diferentes síndromes de tremor no ambulatório especializado do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), avaliar qualidade de vida no TE e verificar se pacientes com TE de início tardio têm sinais pré-clínicos que indiquem um maior risco para eles desenvolverem doença de Parkinson. Serão incluídos no estudo todos os pacientes em acompanhamento no ambulatório especializado do HCRP que forem atendidos no período de 1 ano. Eles serão classificados segundo as síndromes de tremor definidas por um consenso de especialistas. Serão selecionados para a outra parte do estudo 40 pacientes portadores de TE, sendo 20 com início dos sintomas antes dos 60 anos de idade e 20 com início aos 60 anos ou após (início tardio). Esses 2 grupos serão comparados quanto à presença de sinais clínicos sugestivos de uma fase pré-sintomática da doença de Parkinson, assim como a evidências da presença de um processo neurodegenerativo em progressão através da realização dos exames de Ressonância Magnética do Crânio, do SPECT cerebral com TRODAT e do ultrassom transcraniano. Nossa hipótese é que os pacientes com TE de início tardio tenham sinais de neurodegeneração em andamento.

Objetivo da Pesquisa:

1)Descrever a frequência e as características clínicas das "síndromes de tremor" atendidas em um ambulatório especializado em distúrbios do movimento

2)Verificar se os pacientes com TE com início dos sintomas após os 60 anos de idade têm maior risco para desenvolver DP que os pacientes com início mais precoce dos tremores.

3)Avaliar qualidade de vida dos pacientes acometidos pelo TE, usando escalas genéricas e específicas de qualidade de vida.

4)Validar uma escala específica para avaliar qualidade de vida em pacientes com TE (escala QUEST)

5)Avaliar a prevalência do consumo de álcool e abuso desta substância em pacientes com diagnóstico de tremor essencial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O principal desconforto para a maioria dos pacientes será o tempo de avaliação mais longo que o habitual para a realização da consulta no dia do seu retorno, e para alguns, para a realização do ultrassom transcraniano. Para minimizar esse fato, os pacientes serão atendidos o mais cedo possível, logo no início das atividades do ambulatório, e espera-se finalizar a avaliação em 2-3 horas. O ultrassom transcraniano não causa riscos e o desconforto refere-se à colocação de um gel sobre o couro cabeludo para o contato local do transdutor. O exame dura de 10 a 15 minutos. O exame funcional de SPECT com TRODAT requer jejum do paciente, a injeção endovenosa de um contraste radioativo e a exposição ao raio X. Trata-se de um exame comum, a exposição

radioativa é relativamente muito baixa e o risco de reação alérgica ao contraste radioativo também. O exame de RNM de crânio é um exame seguro, será realizado sem a injeção de contraste, o principal desconforto refere-se a permanecer por cerca de 30 minutos deitado e imóvel dentro do tubo de exame, ouvindo ruídos relativos ao funcionamento da máquina. Serão tomadas todas as medidas para minimizar os riscos e desconforto dos pacientes.

Benefícios: Esse estudo permitirá um melhor conhecimento do perfil das síndromes de tremor atendidas em um ambulatório especializado, e assim, permitirá um melhor planejamento do atendimento dos pacientes e do ensino profissional sobre o assunto. Isso resultará em benefício direto à assistência do paciente. A avaliação de qualidade de vida em pacientes com TE permitirá também uma melhor compreensão do impacto da doença na vida do paciente, muitas vezes subestimada pela concepção de "benignidade" relacionada ao TE. A validação para o português de escala específica para avaliação de qualidade de vida em TE poderá beneficiar estudos futuros na área e ampliar a avaliação de tal parâmetro na prática clínica diária. O conhecimento da prevalência do consumo de álcool entre os pacientes com TE permitirá uma melhor compreensão de comorbidades associadas a tal condição e de definição de medidas clínicas para melhor abordagem de tal associação na rotina do ambulatório. O estudo da presença de risco para o desenvolvimento de DP em pacientes com TE permitirá avaliar a validade dos critérios propostos para o diagnóstico da fase prodrômica da DP, assim como permitirá a identificação de vários sintomas nos pacientes avaliados, que serão alvo da abordagem terapêutica quando houver indicação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Observacional Transversal. Serão incluídos no estudo os pacientes que apresentarem "síndromes de tremor" que estiverem em acompanhamento clínico no Ambulatório de Doenças Extrapiramidais (AEXP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (HCRP), exceto aqueles que apresentarem parkinsonismo no seu quadro clínico. Os pacientes serão identificados sucessivamente durante seu retorno habitual para atendimento clínico no ambulatório especializado e serão convidados a participar do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos obrigatórios foram devidamente apresentados. A pesquisadora responsável atendeu adequadamente as correções solicitadas no parecer anterior.

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 2.183.146

Recomendações:

não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão 3 Data de Modificação: 11/07/2017, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 3 Modificado em: 11/07/2017, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_891435.pdf	11/07/2017 17:48:45		Aceito
Outros	Carta_CEP.docx	11/07/2017 17:47:21	WINNIE PERISSINI BLASQUE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_Tremor_versao3.docx	11/07/2017 17:44:39	WINNIE PERISSINI BLASQUE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Tremor_versao3.docx	11/07/2017 17:39:53	WINNIE PERISSINI BLASQUE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	02/07/2017 12:19:09	WINNIE PERISSINI BLASQUE	Aceito
Orçamento	Orcamento_completo.docx	02/07/2017 12:17:40	WINNIE PERISSINI BLASQUE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	02/07/2017 12:16:08	WINNIE PERISSINI BLASQUE	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	01/07/2017 17:48:58	WINNIE PERISSINI BLASQUE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROTOCOLO_BROCHURA.docx	14/06/2017 21:08:50	NAYARA DOS SANTOS	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO

Continuação do Parecer: 2.153.148

Orçamento	tremor.pdf	14/06/2017 21:08:24	NAYARA DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	tremor_folha.pdf	14/06/2017 20:58:57	NAYARA DOS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIBEIRAO PRETO, 24 de Julho de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisa: Prevalência das "síndromes de tremor" em um ambulatório especializado, qualidade de vida no tremor essencial e análise do risco de pacientes com tremor essencial de início tardio desenvolverem doença de Parkinson

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Vitor Tumas, CRM-SP: 53674. Médico Neurologista, Docente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
Contato: Telefone (16) 36022391, (16) 36022548. tumasv@fmrp.usp.br
Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP: (16) 36022228

Descrição do estudo e justificativa
Tremor é um problema que acomete muitas pessoas e tem várias causas. Nós queremos saber quais são as principais causas de tremor que afetam os nossos pacientes.Uma causa frequente de tremor é o chamado tremor essencial. Esse problema afeta muitas pessoas e em geral é um problema relativamente benigno. Porém, alguns acham que esse problema poderia aumentar o risco dos pacientes desenvolverem outras doenças neurológicas ao longo da vida. Mas essa ainda é uma questão que não está bem esclarecida.
Assim, Estamos convidando o(a) senhor(a) para participar de uma pesquisa que pretende fazer uma avaliação clínica de TODOS os pacientes que vêm ao ambulatório do HC apresentando tremores. Nós também pretendemos examinar alguns pacientes que tiverem o diagnóstico de tremor essencial para verificar se eles têm sinais que sugerem que eles tenham maior risco para desenvolveremalguma outra doença neurológica.

Como será feita a avaliação da maioria dos pacientes que decidirem participar
Os pacientes que aceitarem nosso convite para participar do estudo serão avaliados por um médico no mesmo dia do seu retorno ao ambulatório do HC. A avaliação inicial consistirá numa consulta médica um pouco mais prolongada que a habitual, em que serão obtidos alguns dados dos pacientes e da sua história clínica, assim como serão aplicados alguns questionários para a pesquisa de alguns sintomas clínicos. Os pacientes que depois dessa avaliação tiverem o diagnóstico de tremor essencial confirmado serão submetidos a uma avaliação clínica um pouco mais demorada, mas que não ultrapassará no total2-3 horas de duração. Os pacientes com tremor essencial serão também submetidos no mesmo dia ao exame de ultrassom da cabeça. Aqueles pacientes com tremor essencial que concordarem, retornarão em outras datas para a realização de 2 exames complementares, o exame de Ressonância Magnética da cabeça e o SPECT cerebral.Não haverá nenhum tipo de recompensa ou ressarcimento financeiro pela participação nesse estudo.

Desconfortos e riscos esperados nesse estudo
O principal desconforto para a maioria dos pacientes é gastar um tempo maior que o normal para ser atendido no ambulatório, já que a consulta será mais detalhada.
Para os pacientes com Tremor Essencial, o desconforto será maior, porque eles farão uma avaliação clínica mais detalhada, o que pode levar mais tempo. Aqueles pacientes que concordarem serão submetidos a exames complementares e terão que vir ao HC em outras datas para realizá-los.
Outros desconfortos relacionados à realização dos exames complementares:
Durante o exame de ultrassom da cabeça, o principal desconforto é a presença do gel no couro cabeludo e o toque do sensor do aparelho na cabeça. O exame é realizado com uma máquina normal de ultrassom. O médico radiologista vai encostar um sensor do aparelho sobre o crânio do paciente após passar um gel sobre o local. O paciente não terá qualquer outra sensação, exceto a sensação de toque do sensor. O exame não causa dor e dura cerca de 10-15minutos, e será feito no mesmo dia da consulta médica. Não há qualquer risco especial à saúde ao fazer o exame de ultrassom
Durante o exame de ressonância magnética da cabeça, o desconforto é o do tempo em que é preciso ficar no aparelho. Para fazer o exame que de ressonância magnética da cabeça, o paciente ficará deitado numa espécie de cama que se move lentamente para dentro de um tubo largo, que faz parte

do equipamento. Após iniciado o exame para registrar as imagens do cérebro, o paciente deverá manter a cabeça imóvel dentro do tubo. Durante o exame se ouvirá em alguns momentos barulhos fortes que indicam que o equipamento está funcionando. Enquanto estiver deitado(a) dentro da máquina, o paciente poderá se comunicar e, se for necessário, o exame será imediatamente interrompido para que a pessoa possa sair do equipamento caso não esteja se sentindo bem. Este é um exame bastante comum e é muito usado por médicos neurologistas e não traz riscos ao paciente. Neste exame não serão usados remédios ou drogas, nem será injetado contraste na veia. Algumas pessoas podem se sentir incomodadas com o barulho forte que o aparelho faz ou com o espaço pequeno dentro do aparelho. No entanto, geralmente as pessoas conseguem relaxar e completar o exame sem grandes dificuldades. Não há outros riscos esperados neste tipo de exame. Caso o paciente se sinta desconfortável, o exame será interrompido imediatamente e reiniciado um pouco mais tarde, se o paciente assim desejar.
Durante o exame de SPECT cerebral será preciso injetar na veia do paciente uma medicação que é radioativa, mais ou menos na quantidade de uma seringa comum de injeção. O paciente também precisará estar em jejum por 8 horas. O paciente receberá a injeção da medicação na veia e permanecerá deitado em repouso numa sala sem muita luz ou barulho até a hora do exame, ficando também deitado num equipamento parecido com o da ressonância. É preciso que durante o exame o paciente não mexa a cabeça. Apesar de a medicação ser radioativa, ela é segura e não causa malefícios para a sua saúde. A quantidade de radiação que o paciente receberá é pequena e menor que a radiação de um exame de radiografia com contraste. A ocorrência de qualquer alergia ou reação pela medicação também é muito rara e todas as precauções para que isso não aconteça serão tomadas

Benefícios esperados com esse estudo
Esse estudo é importante porque vai permitir que conheçamos melhor os pacientes com tremor que vêm ao nosso ambulatório e vai permitir que busquemos por novos conhecimentos sobre esse problema. O estudo vai nos ajudar a planejar como melhor atender e tratar nossos pacientes.
A avaliação da qualidade de vida dos pacientes com tremor essencial nos permitirá conhecer melhor o impacto da doença na vida de nossos pacientes, o que também nos ajudará a conhecer e tratar melhor nossos pacientes.
Além disso, esse estudo pode ajudar a esclarecer se o tremor essencial aumenta o risco das pessoas desenvolverem outras doenças neurológicas, o que pode ser muito importante para o seu tratamento médico
Ao perder um bom tempo numa consulta mais detalhada, uma vantagem imediata para o paciente é ter sua situação de saúde atual mais bem avaliada. Qualquer problema detectado será imediatamente tratado quando for necessário.

É importante que você saiba que a pesquisa garante a você:
1- Acesso, a qualquer tempo, às informações a cerca dos procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa.
2- Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.
3- Confidencialidade, sigilo e privacidade.

Acesso a qualquer tempo às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa para diminuir eventuais dúvidas
Este estudo será realizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, e os pacientes sempre que quiserem poderão conversar com os profissionais envolvidos no estudo. O principal investigador é o Dr. Vitor Tumas, que pode ser encontrado no 4º andar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da USP, setor de Neurologia, localizado na Avenida Bandeirantes, 3900 – Monte Alegre – Telefone (16)3602-2391 ou 991357188. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - telefone (16) 36022228.
A participação no estudo é voluntária e você pode deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem que isso interfira no seu tratamento no Hospital das Clínicas. O seu nome será mantido em sigilo durante todo o decorrer da pesquisa, assim como os resultados dos seus exames, mesmo que deseje suspender sua participação no estudo. Você também será informado sobre os resultados da sua avaliação e dos seus exames.

Você está sendo convidado a participar da pesquisa *"Prevalência das "síndromes de tremor" em um ambulatório especializado e análise do risco de pacientes com tremor essencial de início tardio desenvolverem doença de Parkinson".*
Você afirma ter recebido todas as informações relacionadas aos procedimentos, riscos e benefícios.
Saiba que todas as dúvidas que venham a surgir serão esclarecidas por um dos pesquisadores responsáveis. Você poderá deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem que isso implique em qualquer prejuízo ao seu tratamento e acompanhamento médico.
Você não será identificado durante a exposição dos resultados da pesquisa, de modo que sua confidencialidade será preservada durante toda a pesquisa.
Os pesquisadores responsáveis têm o compromisso de manter você atualizado em relação à pesquisa, mesmo que as informações fornecidas possam comprometer sua vontade de continuar participando da pesquisa.
Saiba que você será devidamente acompanhado e assistido durante toda a pesquisa e que terá o direito de conhecer os resultados finais da pesquisa.
Caso algum problema venha a ser identificado, você será adequadamente informado sobre o problema e o tratamento disponível, que poderá ser realizado no Hospital das Clínicas da USP Ribeirão Preto se for de sua vontade.
Eventuais despesas decorrentes da sua participação na pesquisa, como despesas com transporte e alimentação não serão ressarcidas pelos pesquisadores.

Diante do exposto, concordo com as condições que me foram apresentadas:

- Eu manifesto minha vontade em participar da pesquisa de livre e espontânea vontade me submetendo a todos os procedimentos necessários para a realização desse estudo.

Participante:_____
Assinatura:_____
Data:_____

Pesquisador: Dr. Vitor Tumas, CRM-SP: 53674
Assinatura:_____
Data:_____

- Eu manifesto minha vontade em participar da pesquisa de livre e espontânea vontade me submetendo apenas à avaliação clínica e ao exame de ultrassom do crânio, mas não os outros procedimentos descritos que seriam o exame de ressonância magnética e o SPECT cerebral.

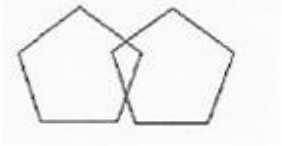
Participante:_____
Assinatura:_____
Data:_____

Pesquisador: Dr. Vitor Tumas, CRM-SP: 53674
Assinatura:_____
Data:_____

ANEXO C – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

Nome: _____ Data: ____/_____/____

Examinador: _____

Funções cognitivas			Pontos	Escores
Orientação temporal	1. Qual é o(a)	Dia?	1	
		Mês?	1	
		Ano?	1	
		Dia da semana?	1	
		Hora?	1	
Orientação espacial	2. Onde estamos	Local (cômodo)?	1	
		Local (prédio)?	1	
		Bairro ou rua próxima?	1	
		Cidade?	1	
		Estado?	1	
Memória imediata 3. Eu vou dizer 3 palavras (carro, vaso e tijolo) e você irá repeti-las a seguir. Dê um ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até 3 vezes para aprendizado, se houver erros. Use palavras não relacionadas.			3	
Cálculo 4. Subtração de setes seriadamente. Considere um ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se auto-corrigir.			5	
Evocação das palavras 5. Pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir. 1 ponto para cada.			3	
Linguagem 6. Aponte para um lápis e um relógio. Nomeie os objetos mostrados.			2	
7. Faça o paciente repetir "Nem aqui, nem ali, nem lá".			1	
8. Faça o paciente seguir um comando de três estágios: "Pegue este papel com a mão direita. Dobre-o ao meio. Coloque-o papel no chão".			3	
9. Mostre a frase - FECHE OS OLHOS – e faça ele obedecer o comando.			1	
10. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria (Deve se compreender o significado. Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto).			1	
Capacidade construtiva visual 11. Faça o paciente copiar o desenho o melhor possível. Estabeleça um ponto se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos. 			1	
Total			30	

ANEXO D – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

Por favor, responda às perguntas abaixo.
Se você tiver alguma dúvida em algum item, deixe para completar a resposta durante a consulta com o médico que fará a sua avaliação.

NOME:

REG **SEXO**: ☐ **masculino** ☐ **feminino**

IDADE: **Anos** **Data de nascimento**

ENDEREÇO:

BAIRRO: **CIDADE:**

ESTADO: **CEP:**

TELEFONES:

e-mail:

ESTADO CIVIL: ☐**Casado(a)** ☐**Solteiro(a)** ☐**Viúvo(a)** ☐**Separado(a)**☐ **Outro**

ATÉ QUE SÉRIE DA ESCOLA ESTUDOU?

☐ **Não estudou (menos de 1 ano na escola)**
☐ **Primário incompleto**
☐ **Primário completo**
☐ **I grau(ginásio) incompleto**
☐ **I grau(ginásio)completo**
☐ **II grau (colegial) incompleto**
☐ **II grau (colegial) completo**
☐ **Superior (faculdade) incompleto**
☐ **Superior (faculdade) completo**
☐ **Pós-graduação**

NO TOTAL, QUANTOS ANOS VOCÊ ESTUDOU NA ESCOLA: Estudei anos

Você é DESTRO ☐ **ou CANHOTO** ☐**?** **VOCÉ É FILHO ADOTIVO:** ☐**SIM** ☐**NÃO**

LOCAL DE NASCIMENTO (cidade/estado):

QUAL É A SUA ATIVIDADE PROFISSIONAL ATUAL?

☐**Profissional autônomo**
☐**Empregado sem carteira assinada**
☐**Empregado com carteira assinada**
☐**Do lar**
☐**Desempregado**
☐**Aposentado por tempo de serviço ou idade**
☐**Aposentado por invalidez**

□Afastado por doença **□Outro. Especifique:**
PAROU DE TRABALHAR POR CAUSA DO TREMOR? □sim □não
QUAL ERA A SUA ATIVIDADE PROFISSIONAL ANTES DE PARAR DE TRABALHAR?

HISTÓRIA CLÍNICA			
O tremor começou: □antes dos 60 anos□após os 60 anos			
Data aproximada de início dos tremores		**Idade aproximada de início dos tremores**	
Como ocorreu o aparecimento dos tremores? □ de repente □ aos poucos □ não sei			
Desde que apareceu, o tremor: **□se mantém estável □vem piorando□vem melhorando□varia ao longo dos anos**			
Em que local do corpo o tremor apareceu inicialmente? **□ cabeça□boca□voz □ MSD □MSE □ MID □ MIE, □outro:**			
Em que local do corpo você percebe o tremor atualmente? **□ cabeça□boca□voz □ MSD □MSE □ MID□ MIE,□outro:**			
O tremor melhora com alguma coisa? □ uso de álcool □ outro:			
Quanto o tremor melhora com uso de álcool? **□ nada □ um pouco □ bastante □ muito □ completamente**			
O tremor piora com alguma coisa? **□ esforço físico □ nervosismo, □ bebidas com cafeina□ outro:**			
Você tem uma sensação interna de tremor? (sente um tremor que não é visto) □ sim □ não			
Com que frequência você tem a sensação interna de tremor? **□muito raramente □raramente □quase sempre □sempre**			
O tremor causa incômodo no dia-a-dia? □ SIM □ NÃO			
QUANTO?□ pouco □ mais ou menos □ bastante □ muito			
Quantos médicos você já procurou por causa do seu tremor?			
Quais medicamentos você já usou para tentar controlar o seu tremor? **□ propranolol □ primidona □ topiramato □ fenobarbital □ gabapentina □levodopa** **□anticolinergicos □ outros:**			
Quais deles melhoraram o tremor?			
Quais deles não melhoraram o tremor?			
Quais medicamentos produziram piora do tremor?			
Quais produziram efeitos colaterais?			

Atualmente está em uso de quais medicamentos para o tremor? □ SIM □ NÃO
QUAIS?
Está em uso de outros medicamentos? □ SIM □ NÃO
QUAIS?
Você tem algum familiar que também apresenta tremores □ SIM □ NÃO
Número total de parentes acometidos pelo TREMOR:
Outras doenças freqüentes na família:
Quantas pessoas na família têm possivelmente doença de Parkinson?
Quantas pessoas na família têm possivelmente doença de Alzheimer?
HEREDOGRAMA (SE APLICÁVEL)

Você tomou cafeína nas ultimas 8 horas?□ sim □ não	***Esp***
Você tomou álcool nas ultimas 8 horas?□ sim □ não	***Esp***
DIAGNÓSTICO FINAL:	

EXAME FÍSICO

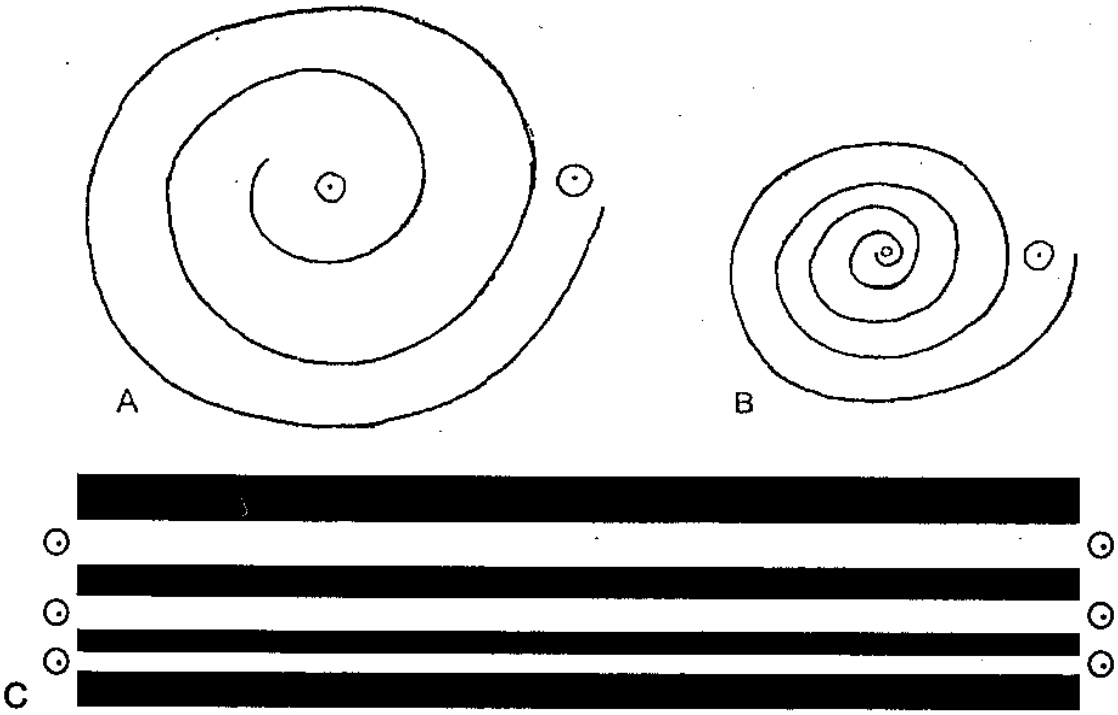
ESCALA PARA TREMORES DE FAHN-TOLOSA-MARIN – parte A				
	REPOUSO	**POSTURAL**	**AÇÃO/INTENÇÃO**	**TOTAL**
1. FACE			**XXXXXXXXXX**	
2. LÍNGUA			**XXXXXXXXXX**	
3. VOZ	**XXXXXXXXXX**	**XXXXXXXXXX**		
4. CABEÇA			**XXXXXXXXXX**	
5. MSD				
6. MSE				
7. TRONCO			**XXXXXXXXXX**	
8. MID				
9. MIE				
10. ORTOSTÁTICO	**XXXXXXXXXX**		**XXXXXXXXXX**	
ESCORE DO TREMOR			**TOTAL**	

0=Ausente
1=Leve, pouco perceptível. Pode ser intermitente
2=Moderado; amplitude <2 cm. Pode ser intermitente
3= Acentuado; amplitude 2- 4 cm.
4= Grave; amplitude >4 cm

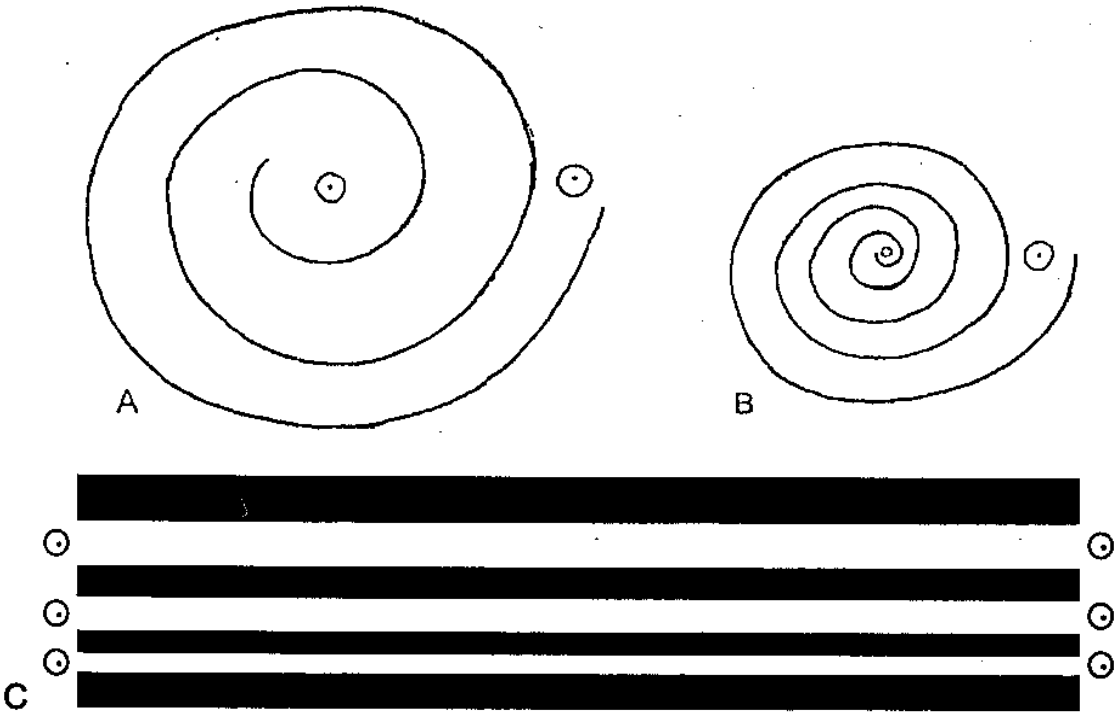
ESCALA PARA TREMORES DE FAHN-TOLOSA-MARIN – parte B	ESCORE
11.ESCRITA (mão dominante) 0 = Normal 1 = Levemente anormal. Pouco desmazelada, trêmula 2= Moderadamente anormal. Legível, mas com tremor considerável 3 = Acentuadamente anormal. Ilegível 4 = Gravemente anormal. Incapaz de manter a caneta ou o lápis no papel sem segurar com a outra mão.	
12/13/14.DESENHOS (mão dominante) 0 = Normal 1= Levemente trêmulo. Pode cruzar as linhas ocasionalmente. 2= Moderadamente trêmulo ou cruza as linhas frequentemente. 3= Realiza a tarefa com grande dificuldade. Muitos erros. 4= Incapaz de completar o desenho.	**A** **B** **C**
15. ENTORNANDO UM COPO CM ÁGUA: *usar 2 copos de plástico, 1 deles com água até a 1 cm da borda. Os copos são colocados em cada borda da pia do consultório e pedimos ao paciente que pegue-os e entorne a água de um copo para o outro..* 0= Normal 1= Mais cuidadoso que uma pessoa sem tremor, mas não derrama água. 2= Derrama uma pequena quantidade de água (até 10% do total) 3= Derrama uma quantidade considerável de água (10-50% do total) 4= Incapaz de entornar sem derramar a maior parte da água.	**D** **E**
TOTAL	

ESCALA PARA TREMORES DE FAHN-TOLOSA-MARIN – parte C	ESCORE
16. FALA: incluindo disfonia espástica, se presente: *************

23. **TRABALHO:** 0= Tremor não interfere no trabalho 1= Capaz de trabalhar, mas precisa ser mais cuidadoso que uma pessoa normal 2= Capaz de fazer tudo, mas com erros. Desempenho diminuído pelo tremor 3= Incapaz de executar um trabalho regular. Pode ter mudado de trabalho por causa do tremor. O tremor limita tarefas domésticas, como passar roupa. 4= Incapaz de qualquer trabalho fora de casa, serviços domésticos muito limitados.	
TOTAL	



D: ESCREVER O NOME:


A
B
C

MDS-UPDRS - EXAME MOTOR DA UPDRS	
3.1. Fala	
3.2. Expressão facial	
3.3a Rigidez – cervical	
3.3b Rigidez – MSD	
3.3c Rigidez – MSE	
3.3d Rigidez – MID	
3.3e Rigidez – MIE	
3.4a Batida dos dedos – MSD	
3.4b Batida dos dedos – MSE	
3.5a Movimentos manuais – MSD	
3.5b Movimentos manuais – MSE	
3.6a Pronação/supinação – MSD	
3.6b Pronação/supinação – MSE	
3.7a Batida dos dedos – MID	
3.7b Batida dos dedos – MIE	
3.8a Agilidade das pernas – MID	
3.8b Agilidade das pernas – MIE	
3.9 Levantando da cadeira	
3.10. Marcha	
3.11. Congelamento da marcha	
3.12. Estabilidade postural	
3.13. Postura	
3.14. Espontaneidade global de movimentos	
3.15a Tremor postural – MSD	
3.15b Tremor postural – MSE	
3.16a Tremor cinético – MSD	
3.16a Tremor cinético – MSE	
3.17a Tremor repouso amp – MSD	
3.17b Tremor repouso amp – MSE	
3.17c Tremor repouso amp – MID	
3.17d Tremor repouso amp – MIE	
3.17e Tremor repouso amp – lábios/mandibula	
3.18. Constância do tremor	

PRESSÃO ARTERIAL SENTADO	
PRESSÃO ARTERIAL EM PÉ	

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK				
Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. ***Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a última semana, incluindo hoje,*** *colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.*				
	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável,mas pude suportar	Gravemente, dificilmete pude suportar
1. Dormência ou formigamento	☐	☐	☐	☐
2. Sensação de calor	☐	☐	☐	☐
3. Tremores nas pernas	☐	☐	☐	☐
4. Incapacidade de relaxar	☐	☐	☐	☐
5. Medo que aconteça o pior	☐	☐	☐	☐
6. Atordoado ou tonto	☐	☐	☐	☐
7. Palpitação ou aceleração do coração	☐	☐	☐	☐
8. Sem equilíbrio	☐	☐	☐	☐
9. Aterrorizado	☐	☐	☐	☐
10. Nervoso	☐	☐	☐	☐
11. Sensação de sufocação	☐	☐	☐	☐
12. Tremores nas mãos	☐	☐	☐	☐
13. Trêmulo	☐	☐	☐	☐
14. Medo de perder o controle	☐	☐	☐	☐
15. Dificuldade de respirar	☐	☐	☐	☐
16. Medo de morrer	☐	☐	☐	☐
17. Assustado	☐	☐	☐	☐
18. Indigestão ou desconforto no abdome	☐	☐	☐	☐
19. Sensação de desmaio	☐	☐	☐	☐
20. Rosto afogueado	☐	☐	☐	☐
21. Suor (não devido ao calor)	☐	☐	☐	☐

Protocolo adaptado para a codificação do original da Tradução e Adaptação Brasileira Casa do Psicólogo (2001). Diagramação: Marcelo Mazza (2004).

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK.

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

1. 0- Não me sinto triste.
   1- Eu me sinto triste.
   2- Estou sempre triste e não consigo sair disso.
   3- Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2. 0- Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
   1- Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
   2- Acho que nada tenho a esperar.
   3- Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3. 0- Não me sinto um fracasso.
   1- Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
   2- Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
   3- Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4. 0- Tenho tanto prazer em tudo como antes.
   1- Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
   2- Não encontro um prazer real em mais nada.
   3- Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5. 0- Não me sinto especialmente culpado.
   1- Eu me sinto culpado às vezes.
   2- Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
   3- Eu me sinto sempre culpado.

6. 0- Não acho que esteja sendo punido.
   1- Acho que posso ser punido.
   2- Creio que vou ser punido.
   3- Acho que estou sendo punido.

7. 0- Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
   1- Estou decepcionado comigo mesmo.
   2- Estou enojado de mim.
   3- Eu me odeio.

8. 0- Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
   1- Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
   2- Eu me culpo sempre por minhas falhas.
   3- Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

9. 0- Não tenho quaisquer idéias de me matar.
   1- Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
   2- Gostaria de me matar.
   3- Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. 0- Não choro mais que o habitual.
    1- Choro mais agora do que costumava.
    2- Agora, choro o tempo todo.
    3- Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.

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

1- Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
2- Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
3- Absolutamente não me irrito com as coisas que costumavam irritar-me.

12. 0- Não perdi o interesse nas outras pessoas.
1- Interesso-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
2- Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
3- Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

13. 0- Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
1- Adio minhas decisões mais do que costumava.
2- Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
3- Não consigo mais tomar decisões.

14. 0- Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
1- Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2- Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3- Considero-me feio.

15. 0- Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
1- Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2- Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
3- Não consigo fazer nenhum trabalho.

16. 0- Durmo tão bem quanto de hábito.
1- Não durmo tão bem quanto costumava.
2- Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
3- Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.

17. 0- Não fico mais cansado que de hábito.
1- Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2- Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3- Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18. 0- Meu apetite não está pior do que de hábito.
1- Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2- Meu apetite está muito pior agora.
3- Não tenho mais nenhum apetite.

19. 0- Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
1- Perdi mais de 2,5 Kg.
2- Perdi mais de 5,0 Kg.
3- Perdi mais de 7,5 Kg.

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

20. 0- Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
1- Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
2- Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
3- Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

21. 0- Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1- Estou menos interessado por sexo que costumava.
2- Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
3- Perdi completamente o interesse por sexo.

QUESTIONÁRIO SOBRE TABACO, CAFEÍNA, PESTICIDAS E SOLVENTES
PERGUNTAS SOBRE FUMO
1. Você fumou pelo menos 100 cigarros (5 maços) durante a toda a sua vida? ☐Sim ☐Não(Se a resposta for NÃO, vá direto à pergunta número 5)
2. Durante o tempo que fumou, quantos cigarros você fumou em média por dia e por quanto tempo?

Marque todas as alternativas que precisar
☐menos de ½ maço por dia durante _____ anos.
☐ ½ maço, ou mais que ½ maço mas menos que 1 maço por dia durante _____anos.
☐ 1 maço, ou mais que 1 maço mas menos que 2 maços por dia durante _____anos.
☐ 2 maços ou mais por dia durante _____anos.

3. Com que idade começou a fumar?
Comecei a fumar com _____ anos.
4. Você ainda fuma?
☐Sim ☐Não. Se não, com que idade parou de fumar? Com _____ anos.

PERGUNTAS SOBRE INGESTÃO DE CAFEÍNA

5. Quanto CAFÉ você bebe, ou bebeu, e durante quanto tempo?
Marque todas as alternativas que precisar
☐ Nunca.
☐menos de 2 xícaras por semana durante_____anos.
☐entre 2 e 6 xícaras por semana durante_____anos.
☐entre 1 e 2 xícaras por dia durante_____anos.
☐entre 3 e 5 xícaras por dia durante_____anos.
☐mais de 6 xícaras por dia durante_____anos.

6. Com que idade você começou a beber café?
Aos _____ anos
7. Você ainda bebe café?
☐Sim ☐Não
Se não, com que idade parou de beber? Com _____ anos.

8. Quanto CHÁ do tipo "CHÁ MATE", "CHÁ PRETO" ou "CHÁ VERDE", você bebe, ou bebeu, e durante quanto tempo?
Marque todas as alternativas que precisar
☐ Nunca.
☐menos de 2 xícaras por semana durante _____ anos.
☐entre 2 e 6 xícaras por semana durante _____ anos.
☐entre 1 e 2 xícaras por dia durante _____ anos.
☐entre 3 e 5 xícaras por dia durante _____ anos.
☐mais de 6 xícaras por dia durante _____ anos.

9. Com que idade começou a beber CHÄ do tipo"CHÁ MATE", "CHÁ PRETO" ou "CHÁ VERDE"?
Aos _____ anos.

10. Você ainda bebe CHÄ do tipo"CHÁ MATE", "CHÁ PRETO" ou "CHÁ VERDE"?
☐Sim ☐Não. Se não, com que idade parou de beber? Com _____ anos.

PERGUNTAS SOBRE USO DE PESTICIDAS NO TRABALHO

11. Durante sua vida você teve algum emprego em que você misturava ou aplicava algum tipo de pesticida ou "veneno", como herbicidas (mata-mato ou mata ervas daninhas), fungicidas (mata-fungos, mata-mofo), inseticidas (mata-insetos), raticidas (mata-rato), ou fumigação (aplicação de fumaças com venenos para matar fungos, mofos ou insetos)?
☐ Sim ☐ Não ☐Não sabe. (Em caso negativo vá direto à pergunta 15)

12. Sabe dizer qual tipo de pesticida você utilizava?
☐ Não ☐ Sim. Qual? _____

13. Durante quantos anos você trabalhou aplicando ou misturando "venenos"?
Durante _____ anos, ou ☐não sabe.

14. Durante esses anos todos, mais ou menos quantos dias por ano você mexeu com "venenos"?

☐ 1 a 5 dias ao ano	☐ 31 a 60 dias ao ano
☐ 6 a 10 dias ao ano	☐ mais de 60 dias ao ano
☐ 11 a 30 dias ao ano	☐não sabe

PERGUNTAS SOBRE USO DE PESTICIDAS FORA DO TRABALHO

15. Durante a sua vida você usou alguma vez pesticidas -produtos para matar insetos ou outras pragas, plantas, mato, mofo, etc.- dentro ou ao redor da sua casa, ou no jardim, ou para tratar seu animal de estimação?
☐ Sim ☐ Não ☐Não sabe. (Em caso negativo vá direto à pergunta 18)

16. Durante quantos anos você usou esses pesticidas fora do trabalho?
Durante _____ anos, ou ☐não sabe.

17. Durante esses anos todos, mais ou menos quantos dias por ano você mexeu com pesticidas fora do trabalho?

☐ 1 a 5 dias ao ano	☐51 a 100 dias ao ano
☐ 6 a 10 dias ao ano	☐ mais de 100 dias ao ano
☐ 11 a 50 dias ao ano	☐não sabe

PERGUNTAS SOBRE USO DE SOLVENTES NO TRABALHO

18. Durante sua vida você teve algum emprego em que você misturava ou aplicava algum tipo de solvente (exemplos de solventes: thinner, aguarrás, acetona, cola de sapateiro, clorofórmio, etc)?
☐ Sim ☐ Não ☐Não sabe.

19. Sabe dizer qual tipo de solventes você utilizava?
☐ Não ☐ Sim. Qual? _____

20. Durante quanto tempo você trabalhou utilizando solventes?
☐ Menos de 6 meses ☐ Mais de 6 meses. Especificar: _____ meses
☐não sabe.

21. Durante essem período, mais ou menos quantos dias por ano você mexeu com solventes?

☐ 1 a 5 dias ao ano	☐ 31 a 60 dias ao ano
☐ 6 a 10 dias ao ano	☐ mais de 60 dias ao ano
☐ 11 a 30 dias ao ano	☐não sabe

AVALIAÇÃO DO SONO		
Assinale se a afirmação for correta	**NÃO**	**SIM**
1. Eu às vezes tenho sonhos muito vívidos (“como se fossem reais”)	☐	☐
2. Os meus sonhos freqüentemente têm um conteúdo agressivo ou têm muita ação	☐	☐
3. O conteúdo dos meus sonhos geralmente corresponde ao meu comportamento noturno.	☐	☐
4. Eu sei que meus braços e pernas se movem enquanto eu durmo	☐	☐
5. Devido a isso eu (quase) me machuquei ou (quase) machuquei a minha esposa durante o sono	☐	☐
6. Eu tenho, ou tive, os seguintes fenômenos durante meus sonhos:		
6a. falar, gritar, xingar, rir alto	☐	☐
6b. movimentar bruscamente os braços e/ou pernas, “lutar”	☐	☐
6c. fazer gestos, movimentos complexos, que não fazem sentido durante o sono como, por exemplo acenar, cumprimentar, espantar mosquitos; ou então ter quedas da cama	☐	☐
6d. Derrubar coisas que estão ao redor da cama, como um abajur, um livro ou um óculos	☐	☐
7. Acontece dos meus movimentos durante o sono me acordarem	☐	☐
8. Depois de acordado, na maioria das vezes, eu me lembro bem dos meus sonhos.	☐	☐
9. Meu sono é freqüentemente agitado/perturbado	☐	☐
10. Eu tenho ou tive uma doença neurológica como derrame, trauma de crânio, parkinson, síndrome das pernas inquietas, narcolepsia, depressão, epilepsia, inflamação no cérebro.	☐	☐
Quais?		
TOTAL		

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS-BR)				
Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder a cada questão: **0 = Nunca** cochilaria **1 = Pequena probabilidade** de cochilar **2 = Probabilidade média** de cochilar **3 = Grande probabilidade** de cochilar				
Situação	**Probabilidade de cochilar**			
Sentado e lendo	**0**	**1**	**2**	**3**
Assistindo TV	**0**	**1**	**2**	**3**
Sentado, quieto,em um lugar público (por exemplo, em um teatro,reunião ou palestra)	**0**	**1**	**2**	**3**
Andando de carro por uma hora sem parar,como passageiro	**0**	**1**	**2**	**3**
Ao deitar-se à tardepara descansar, quando possível	**0**	**1**	**2**	**3**
Sentado conversando com alguém	**0**	**1**	**2**	**3**
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	**0**	**1**	**2**	**3**
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	**0**	**1**	**2**	**3**

TESTE DO OLFATO			
Você tem dificuldade para sentir para cheiro das coisas?	sim	não	N/S
Você tem dificuldade para sentir para cheiro das coisas?	☐	☐	☐
Quanta dificuldade?	☐	☐	☐
Você tem dificuldade para sentir o gosto das coisas?	☐	☐	☐
Quanta dificuldade?	☐	☐	☐
Você está resfriado ou gripado?	☐	☐	☐
Você tem rinite alérgica?	☐	☐	☐
Você já teve algum traumatismo craniano grave ao ponto de perder os sentidos?	☐	☐	☐
Você fumou pelo menos 100 cigarros (5 maços) durante a toda a sua vida?	☐	☐	☐
Você ainda fuma?	☐	☐	☐

TESTE DO OLFATO (Sniffin sticks 16)					
Folha de respostas					
1	Não sinto	Laranja	Morango	Amora	Abacaxi
2	Não sinto	Fumaça	Couro	Cola	Grama
3	Não sinto	Mel	Chocolate	Baunilha	Canela
4	Não sinto	Cebolinha	Pinho-sol	Menta	Cebola
5	Não sinto	Coco	Nozes	Banana	Cereja
6	Não sinto	Pêssego	Limão galego	Maçã	Laranja Lima
7	Não sinto	Alcaçuz	Menta	Cereja	Bolacha
8	Não sinto	Mostarda	Bala de Menta	Borracha	Solvente de Cola
9	Não sinto	Cebola	Alho	Repolho	Cenoura
10	Não sinto	Cigarro	Vinho	Café	Fumaça
11	Não sinto	Melão	Laranja	Pêssego	Maçã
12	Não sinto	Cravo	Canela	Pimenta	Mostarda
13	Não sinto	Pera	Pêssego	Ameixa	Abacaxi
14	Não sinto	Camomila	Rosa	Framboesa	Cereja
15	Não sinto	Aniz	Mel	Pinga	Pinho-sol
16	Não sinto	Pão	Queijo	Peixe	Presunto
Número de Respostas Corretas					

PROBLEMAS URINÁRIOS
Durante a última semana, teve problemas em reter a urina? Por exemplo, necessidade urgente em urinar, necessidade de urinar vezes de mais, ou perder controle da urina? ☐0: Normal: Sem problemas em reter a urina. ☐1: Discreto: Preciso de urinar frequentemente ou tenho urgência em urinar. No entanto, estes problemas não me causam dificuldades nas atividades diárias. ☐2: Ligeiro: Os problemas com a urina causam-me algumas dificuldades nas atividades diárias. No entanto, não tenho perdas acidentais de urina. ☐ 3: Moderado: Os problemas com a urina causam-me muitas dificuldades nas atividades diárias, incluindo perdas acidentais de urina. ☐4: Grave: Não consigo reter a minha urina e uso uma fralda ou tenho sonda urinária.
1.11 PROBLEMAS DE OBSTIPAÇÃO INTESTINAL (prisão de ventre)
Durante a última semana, teve problemas de obstipação intestinal (prisão de ventre) que lhe tenham causado dificuldade em evacuar? ☐0: Normal: Sem obstipação (prisão de ventre). ☐1: Discreto: Tive obstipação (prisão de ventre). Faço um esforço extrapara evacuar. No entanto, este problema não perturba asminhas atividades ou o meu conforto. ☐2: Ligeiro: A obstipação (prisão de ventre) causa-me algumadificuldade em fazer coisas ou em estar confortável. ☐3: Moderado: A obstipação (prisão de ventre) causa-me muita dificuldadeem fazer coisas ou em estar confortável. No entanto, não me impede de fazer o que quer que seja. ☐4: Grave: Habitualmente preciso da ajuda física de outra pessoapara evacuar.
TONTURAS AO SE LEVANTAR
Durante a última semana, sentiu que iria desmaiar, ficou tonto ou com sensação de cabeça vazia quando se levantou, após ter estado sentado ou deitado? ☐0: Normal: Não tenho a sensação de cabeça vazia ou tonturas. ☐1: Discreto: Tenho a sensação de cabeça vazia ou de tonturas, mas não me causam dificuldade em fazer coisas. ☐2: Ligeiro: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que tenha de me segurar a alguma coisa, mas não preciso de me sentar ou deitar. ☐ 3: Moderado: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que tenha de me sentar ou deitar para evitar desmaiar ou cair. ☐4: Grave: A sensação de cabeça vazia ou de tonturas fazem com que caia ou desmaie.
ATIVIDADE SEXUAL
☐0: Sem problemas. ☐1: Limitação mínima comparada aos dias saudáveis. ☐2: Limitação moderada comparada aos dias saudáveis. ☐3: Limitação grave comparada aos dias saudáveis. ☐4: Nenhuma atividade sexual é possível.