UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MANUELINA MARIANA CAPELLARI MACRUZ BRITO

Genótipos da Apolipoproteína E em pacientes brasileiros com doença de Parkinson e sua correlação com desempenho cognitivo avaliado pelo MoCA

Ribeirão Preto

2016

MANUELINA MARIANA CAPELLARI MACRUZ BRITO

Genótipos da Apolipoproteína E em pacientes brasileiros com doença de Parkinson e sua correlação com desempenho cognitivo avaliado pelo MoCA

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para a obtenção de título de Mestre em Neurologia e Neurociências

Área de concentração: Doenças Crônico-degenerativas e Imuno-mediadas do Sistema Nervoso Central

Orientador: Prof. Dr. Vitor Tumas

Ribeirão Preto

2016

Autorizo a divulgação e reprodução total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica

Brito, Manuelina Mariana Capellari Macruz

Genótipos da Apolipoproteína E em pacientes brasileiros com doença de Parkinson e sua correlação com desempenho cognitivo avaliado pelo MoCA. - Ribeirão Preto, 2016.

62p.: il.; 30cm

Dissertação de Mestrado apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Área de concentração: Doenças Crônico-degenerativas e Imuno-mediadas do Sistema Nervoso Central.

Orientador: Tumas, Vitor.

Nome: BRITO, Manuelina Mariana Capellari Macruz

Título: Genótipos da Apolipoproteína E em pacientes brasileiros com doença de Parkinson e sua correlação com desempenho cognitivo avaliado pelo MoCA.

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para a obtenção de título de Mestre em Neurologia e Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Vitor Tumas

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos que acreditaram em mim, muitas vezes, mais do que eu mesma.

Agradecimentos

Aos meus pais, exemplos de garra e superação.

Aos meus irmãos, que me deram suporte incondicional.

À minha amiga Raquel Silveira, que tanto me tolerou e comigo sobreviveu a esta jornada.

Ao meu orientador Prof. Dr. Vitor Tumas por sua paciência e instrução.

A todos os colegas neurologistas que participaram da coleta dos dados, sem os quais tal trabalho não seria possível.

A todos os funcionários do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da FMRP.

Aos Drs. Ignácio da Mata e Cyrus Zabetian, pela colaboração na análise das amostras.

Aos pacientes, fonte inesgotável de aprendizado e força.

Resumo

BRITO, M. M.C.M. **Genótipos da Apolipoproteína E em pacientes brasileiros com doença de Parkinson e sua correlação com desempenho cognitivo avaliado pelo MoCA.** 2016. 62f. Tese (mestrado profissional) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2016.

Introdução: A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa cujo quadro clínico é essencialmente motor, no entanto as manifestações não motoras frequentemente estão presentes e muitas vezes são negligenciadas. Dentre as manifestações não motoras o declínio cognitivo tem ganhado destaque sendo causa de maior morbidade e mortalidade. A prevalência da demência na doença de Parkinson (DDP) varia de acordo com a população estudada e no momento do diagnóstico até 20% dos pacientes já apresentam algum grau de declínio cognitivo e com a evolução da doença até 80% dos pacientes apresentaram um quadro demencial associado a DP. Como A DP apresenta características clinico e patológicas sobrepostas à Doença de Alzheimer (DA) e a Apolipoproteína (ApoE) é o principal preditor de risco para desenvolvimento de demência na DA aventou-se a hipótese de que o alelo Ɛ4 da ApoE pudesse ter relação com o risco de o paciente com DP desenvolver quadro demencial. **Objetivo:** analisar a relação entre o polimorfismo do gene ApoE com o desempenho cognitivo, avaliado pela MoCA, de pacientes com doença de Parkinson e descrever prevalência de cada alelo do gene em uma amostra de pacientes com DP da população brasileira. **Método:** estudo transversal onde foram analisados 186 pacientes em seguimento nos ambulatórios especializados em Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - HCFMRP e do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, no período entre os anos de 2007 e 2014. Foi realizada a genotipagem dos alelos da ApoE e a avaliação cognitiva foi realiza através do MoCA. Para análise da amostra os pacientes foram classificados em portadores ou não do alelo Ɛ4. Os grupos foram comparados utilizando o teste do Qui-quadrado para a variável sexo e o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para idade, tempo de doença e anos de estudo. **Resultados:** A análise dos escores da MoCA nos grupos com e sem o alelo Ɛ4 não revelou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0,20). A frequência genotípica foi semelhante à descrita nos demais estudos sobre o assunto. **Conclusão:** a presença do alelo

ε4 não está associada, em nossa amostra, a um pior desempenho cognitivo, quando este é avaliado pela escala cognitiva global MoCA.

Palavras-chave: Apolipoproteína E, Cognição e Doença de Parkinson, Demência na Doença de Parkinson, MoCA.

Abstract

BRITO, M. M.C.M. **Genótipos da Apolipoproteína E em pacientes brasileiros com doença de Parkinson e sua correlação com desempenho cognitivo avaliado pelo MoCA.** 2016. 62f. Tese (mestrado profissional) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2016.

Introduction: The Parkinson's disease (DP) is a neurodegenerative disorder where clinical findings are primarily motor however non-motor manifestations are often present and are frequently neglected. Among the non-motor events cognitive decline has gained prominence because it is cause of increased morbidity and mortality. The prevalence of Parkinson's disease dementia (PDD) varies depending on the population studied but at the time of diagnosis about 20% of patients already have some degree of cognitive decline and the progression of the disease up to 80% of patients demonstrated PDD. As DP has overlapping clinical and pathological features with Alzheimer's disease (DA) and apolipoprotein (ApoE) is the main predictor of risk for developing dementia in AD the hypothesis has suggested that the allele Ɛ4 of ApoE could be related to the risk of the patient with PD develop dementia. **Objective:** analyze the relationship between ApoE gene polymorphism with the cognitive performance of patients with Parkinson's disease and describe prevalence of each allele of the gene in a sample of with PD in a Brazilian population. **Method:** cross-sectional study which analyzed 186 patients in follow-up in specialized of Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - HCFMRP and Hospital São Paulo of Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, between the years 2007 and 2014. Was made the genotyping for assessing the ApoE allele and cognitive assessment was carried out through the MoCA. For sample analysis, patients were classified as carriers or not allele Ɛ4. The groups were compared using the chi-square test for gender and non-parametric Mann-Whitney test for age, disease duration and years of study. **Results**: The analysis of MoCA scores in the groups with and without the Ɛ4 allele revealed no statistically significant difference between groups ($p = 0.20$). The genotypic frequency was similar to that described in other studies

Keywords: Apolipoprotein E, Parkinson's Disease and cognition, Parkinson's Disease and dementia, MoCA.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos 186 pacientes com doença de Parkinson avaliados..... 23

Tabela 2 - Frequência genotípica e distribuição alélica da Apolipoproteína E em uma amostra de 186 pacientes com doença de Parkinson e 111 controles..... 24

Tabela 3 - Análise de correlação entre as variáveis analisadas com o coeficiente de correlação de Spearman na amostra de 186 pacientes com DP..... 24

Tabela 4 - Dados demográficos e clínicos dos 2 grupos de pacientes com DP, com e sem o alelo Ɛ4 da proteina ApoE..... 25

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gráfico box-plot mostrando os valores nos escores na MoCA em pacientes com DP sem e com o alelo Ɛ4 da ApoE..... 26

LISTA DE SIGLAS

ApoE:	Apolipoproteína E
CCL:	Comprometimento Cognitivo Leve
CONEP:	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DA:	Doença de Alzheimer
DCL	Demência de Corpúsculos de Lewy
DP:	Doença de Parkinson
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
HSPGs:	Proteoglicanos de sulfato de heparano
LARGE-PD:	Latin American Research Consortium on The Genetics of Parkinson's Disease
MDS:	Movement Disorders Society
MoCA:	Montreal Cognitive Assessment
DDP:	Demência na doença de Parkinson
UPDRS:	United Parkinson Disease Rating Scale

Sumário

1. Introdução 12

2. Revisão sobre a participação da Apolipoproteína E na perda cognitiva na Doença de Parkinson 16

3. Racional para o estudo 18

4. Objetivos do estudo 19

5. Método 20

5.1. Participantes 20

5.2. Avaliação clínica 21

5.3. Análise molecular 21

5.4. Análise estatística 22

6. Resultados 23

7. Discussão 27

8. Conclusão 29

8.1. Principal 29

8.2. Conclusões secundárias 29

REFERÊNCIAS 30

ANEXOS 37

1. Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa cujo quadro clínico é essencialmente motor sendo bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural os sinais cardiais para seu diagnóstico[1]. No entanto, as manifestações não motoras frequentemente estão presentes sendo muitas vezes negligenciadas e dentre estas o declínio cognitivo vem ganhando destaque nos últimos anos.

A prevalência da demência na doença de Parkinson (DDP) varia de acordo com a população estudada. No momento do diagnóstico cerca 20% dos pacientes já apresentam algum grau de declínio cognitivo e com a evolução da doença até 80% dos pacientes apresentarão um quadro demencial associado à DP[2]. Tais manifestações resultam em maior morbidade e mortalidade com diminuição das atividades realizadas no dia a dia, maior dependência, piora de qualidade de vida para pacientes e cuidadores e culmina em um maior número de institucionalizações[3; 4; 5].

Até 2007, no DSM-IV, a DDP estava inclusa em "demência por outras condições médicas". Não existia padronização no diagnóstico o que pode, em parte, explicar a grande divergência entre os trabalhos publicados. Nesse ano a Movement Disorders Society (MDS) realizou uma força tarefa para a elaboração de critérios para o diagnóstico de demência na doença de Parkinson[6] visando praticidade e maior uniformidade nos estudos.

Vários foram os fatores de risco estudados para o desenvolvimento de DDP e os resultados ainda são conflitantes. Os fatores de risco mais reconhecidos até o momento são maior gravidade do parkinsonismo e comprometimento cognitivo prévio[3]. Idade de início de sintomas não parece ser um fator de risco, quando ajustado o tempo de doença.

A Doença de Alzheimer (DA) e a DP apresentam características clínicas e fisiopatológicas em comum[7; 8]. Sintomas extrapiramidais são mais frequentes em pacientes com DA quando comparados com uma população da mesma idade[9] e os pacientes com DP apresentam um risco maior de desenvolver demência, ao longo dos anos, do que a população geral[8]. Por estas semelhanças muitos defendem que a DDP tem como principal fator a patologia de Alzheimer. Por outro lado, publicações mais recentes sugerem que a DDP se assemelhe mais

à demência de corpúsculos de Lewy (DCL). Clinicamente, a distinção entre DDP e DCL é feita pelo tempo que separa o início dos sintomas motores do quadro demencial[10]. Quando esse intervalo é de até 1 ano estamos diante de DCL e quando o tempo é maior que 1 ano estamos diante de DDP. O padrão de comprometimento cognitivo é a alteração de funções executivas e atencionais. Patologicamente não existe diferença nos achados entre tais doenças.

Em 1993 análises genéticas identificaram o alelo Ɛ4 da apolipoproteína E (ApoE) como o maior fator de risco para DA[11] e imediatamente após identificaram o alelo Ɛ2 como sendo protetora contra a doença[12] com confirmações em estudos posteriores[13]. Em termos gerais a presença de um alelo Ɛ4 desloca a curva de risco para que a doença aconteça até 5 anos antes, e duas cópias desloca a curva em 10 anos, enquanto possuir uma cópia do alelo Ɛ2 desloca a curva de início da doença para 5 anos depois. Desde então a ApoE vem sendo investigada em várias doenças neurodegenerativas.

A apolipoproteína E humana é uma proteína de 299 aminoácidos cuja principal função é realizar o transporte de lipídios entre várias células e tecidos[14]. Descoberta no início dos anos 70, é uma das várias apolipoproteínas associadas a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária, remanescentes de quilomícrons, e certas subclasses de lipoproteínas de alta densidade (HDLs). A ApoE desempenha um papel fundamental no clearence dessas lipoproteínas do plasma, servindo como o veículo para a ligação a receptores específicos da superfície celular, incluindo os membros da família de receptores de LDL e proteoglicanos de sulfato de heparano[15]. É uma proteína polimórfica e tem sua produção controlada pelo gene APOE, que se localiza no cromossomo 19q13. Possui 2 domínios estruturais: o domínio termina N que contém a região ligante ao receptor e o domínio terminal C que contem a região ligante ao lipídio[16]. Três diferentes alelos são reconhecidos, Ɛ2, Ɛ3 e Ɛ4 e as combinações entre si podem resultar em polimorfismo homozigoto (Ɛ2Ɛ2, Ɛ3Ɛ3, Ɛ4Ɛ4) ou heterozigoto (Ɛ2Ɛ3, Ɛ2Ɛ4, Ɛ3Ɛ4). Assim são codificadas três grandes isoformas de Apolipoproteína E: ApoE2, ApoE3 e ApoE4. O alelo mais comum na população é o Ɛ3 e a distribuição de frequência na população caucasiana pouco varia sendo descrita como 8, 77 e 15% para Ɛ2, Ɛ3 e Ɛ4, respectivamente[17]. A distinção entre as isoformas se dá pelos aminoácidos presentes nas posições 112 e/ou 158: o alelo Ɛ2 contém o aminoácido cisteína nestas duas posições da

proteína, o Ɛ3 possui cisteína na posição 112 e arginina na posição 158 e o alelo Ɛ4 possui arginina nas duas posições[18]. Tais alterações causam efeito na estrutura e função da proteína em nível molecular e celular, e também estão associados ao desenvolvimento de condições neuropatológicas[19].

O principal local de produção da ApoE são os hepatócitos seguidos de perto pelo cérebro[17]. No sistema nervoso central os astrócitos são reconhecidos como responsáveis pela produção, embora a micróglia e os neurônios também sintetizem a proteína. No sistema nervoso central, a ApoE se liga a lipídios gerados após a degeneração neuronal e os redistribui para células que requerem lipídios para proliferação, reparo de membrana ou remielinização de novos axônios[20]. No sistema nervoso periférico os macrófagos são responsáveis pela produção proteica[21].

A ApoE desencadeia a fibrinogênese *in vivo* e *in vitro* do peptídio β-amilóide, acelerando o desenvolvimento de DA, e a apoE3 liga-se à proteína tau, reduzindo a sua taxa inicial de fosforilação e o consequente desenvolvimento de aglomerados[22].

Várias hipóteses foram aventadas sobre a existência de alguma relação entre o gene da ApoE e a DP: relação entre o genótipo e a idade de início dos sintomas da DP, o risco para desenvolver a doença, a chance de apresentar complicações motoras e alucinações e o risco para desenvolver demência, no entanto, até o momento os estudos se mostram inconclusivos e contraditórios.

O substrato neuropatológico da DDP é heterogêneo e pouco conhecido. Como o quadro demencial acomete pessoas em idade mais avançada é habitual que tais indivíduos apresentem comorbidades, que favorecem patologia tipo-Alzheimer[23], associadas a doença de Parkinson e assim fica difícil definir o papel de cada patologia no quadro demencial. Desta maneira ainda não está bem definido o papel que os agregados proteicos relacionados a patologia de Alzheimer (β-amiloide e tau) e as inclusões contendo α-sinucleína (corpúsculos de Lewy) desempenham na DDP.

Quando comparado o risco de uma pessoa idosa evoluir com quadro demencial tendo diagnóstico de doença de Parkinson com uma que não tem tal doença vemos que o substrato patológico não pode ser todo explicado por patologia de Alzheimer[24].

Irwin et al[25], mostrou, através de resultados de um coorte realizado com 140 pacientes seguidos longitudinalmente até a autópsia, que os fatores que mais se correlacionavam com o desenvolvimento da DDP são a gravidade da presença de corpúsculos de Lewy corticais e o genótipo ApoE4. Em uma análise somente do grupo de pacientes com o diagnóstico de demência verificou-se que a patologia do tipo-Alzheimer pode influenciar o status cognitivo e o curso da progressão da doença.

Chung et. al[26] analisou pacientes com DP pareados para idade, desempenho motor no UPDRS, duração da doença, doses equivalentes de medicação dopaminérgica e desempenho cognitivo. Concluiu que pacientes que possuem o alelo Ɛ4 da ApoE apresentam maior atrofia cortical em giro para-hipocampal quando comparados com os pacientes sem tal alelo. Supõe-se assim que pacientes com o alelo Ɛ4 da ApoE poderiam apresentar maior patologia do tipo-Alzheimer nessa região o que resultaria em maior atrofia.

Assim como a patologia tipo-Alzheimer a patologia tipo-Lewy sofre ação da proteína ApoE resultando em aumento da agregação de α-sinucleína[27] e na alteração da relação entre níveis de α-sinucleína intracelular e ApoE e β- amiloide extracelular[28].

A DDP pode ser diferenciada da demência de Alzheimer clinicamente, e graças a novas técnicas de coloração e de exames de imagem, também radiológica e neuro-patologicamente.

Novas evidências suportam a hipótese de que a patologia tipo-Alzheimer e tipo-Lewy são entidades que atuam de maneira conjunta e síncrona[29].

2. Revisão sobre a participação da Apolipoproteína E na perda cognitiva na Doença de Parkinson

Foi realizada uma busca no site PubMed com as palavras chave “parkinson” e “apolipoprotein E”. O resultado foi de 301 artigos. Foram lidos 280 resumos, pois 21 títulos não possuíam resumo, e selecionados os artigos que tivessem avaliado a relação entre os alelos da apolipoproteína E com desempenho cognitivo e/ou risco de demência em pacientes com doença de Parkinson. Um total 37 artigos foram selecionados. Desses, dois artigos eram meta-análises e 2 artigos de revisão.

Para os 21 títulos que não possuíam resumo os artigos originais foram procurados em outras fontes. Destes 15 artigos foram encontrados e lidos na íntegra onde 4 preencheram critérios para inclusão, sendo 1 revisão.

Assim, um total de 37 artigos foram selecionados para a revisão e lidos na íntegra. Após a leitura completa dos artigos outros 3 trabalhos foram excluídos pois os dados ao longo do texto eram confusos e conflitantes.

Dentre os 34 artigos, 11 (32,4%) não citaram de que forma foi realizado o diagnóstico dos pacientes como dementes ou não. O MEEM foi utilizado como única ferramenta para avaliação em 8 (24,5%) trabalhos e de forma associada em outros 2. Uma avaliação neuropsicológica completa, que variou em sua composição ao longo dos trabalhos, foi realizada em 7 (20,6%) publicações. A escala de Mattis foi utilizada em 1 trabalho e a escala de deterioração clínica global em 1. Duas publicações utilizaram como forma de definição de quadro demencial o achado anatomopatológico de maneira isolada.

Em 15[2; 25; 30; 31; 32; 33; 34; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 42] publicações a conclusão foi que a presença do alelo Ɛ4 é um fator de risco para desenvolvimento de demência em pacientes com DP e em 17[26; 43; 44; 45; 46; 47; 48; 49; 50; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58] publicações a conclusão foi que a presença do alelo Ɛ4 não seria um fator de risco. Um dos artigos[59] concluiu que o alelo Ɛ4 seria fator de risco em casos de doença de Parkinson familiar mas não em casos esporádicos.

Duas meta-análises foram realizadas sobre o assunto. Uma delas[60] concluiu que a presença do alelo Ɛ4 é um fator de risco para desenvolvimento de demência em pacientes com DP já a outra[61] concluiu não existir essa relação. Os trabalhos avaliados nessas meta-análises continham amostras pequena e o método utilizado para caracterização do indivíduo como demente ou não era pouco preciso.

Após o ano de 2006, última meta-análise publicada, os trabalhos relacionados ao assunto começaram a ter um maior número de indivíduos e os critérios para definição de demência utilizados se tornaram mais claros.

Dois trabalhos merecem atenção. Em 2012 Federoff et. al[43] publicou o maior estudo sobre ApoE e DP. Foram avaliados um total de 2412 pacientes e 1053 controles, todos captados do NINDS Neurogenetics, banco de dados sediado pelo Coriell Institute for Medical research em Nova York ,USA. Tal trabalho não mostrou nenhuma relação entre o alelo Ɛ4 e cognição em pacientes com DP. Nesse trabalho a cognição foi avaliada somente por meio do MEEM ou relato do médico assistente que acompanhava o paciente.

Outro grande trabalho foi publicado em 2014. Mata et al[48] mostrou resultados de um estudo multicêntrico onde 1079 indivíduos foram avaliados cognitivamente por uma extensa bateria de avaliação neuropsicológica e concluiu que o alelo Ɛ4 é um importante preditor de piora de função cognitiva em pacientes com DP.

Assim concluímos que a relação entre o alelo Ɛ4 da apolipoproteína E e a cognição na Doença de Parkinson ainda não está bem definida, no entanto, estudos onde temos a definição de cognição avaliada por baterias neuropsicológicas amplas, com critérios diagnósticos mais restritos, parecem mostrar que tal alelo pode ter influência negativa sobre a cognição na doença de Parkinson.

3. Racional para o estudo

No Brasil não existe nenhum trabalho que avalie a distribuição e alelos da ApoE em pacientes com DP e Dada a robusta associação entre o alelo Ɛ4 da Apolipoprotína E e o risco desse portador evoluir demência na doença de Alzheimer, avaliar a relação dos alelos da ApoE na DDP.

4. Objetivos do estudo

O objetivo do presente estudo é analisar a relação entre o polimorfismo do gene ApoE com o desempenho cognitivo dos pacientes com doença de Parkinson.

Como objetivo secundário descrever a prevalência de cada alelo do gene APOE em uma amostra da população.

5. Método

5.1. Participantes

Esse estudo foi realizado utilizando os dados clínicos e o material genético obtidos de participantes do estudo colaborativo e multicêntrico internacional, denominado *Latin American Research Consortium on the Genetics of Parkinson's Disease* (LARGE-PD). Esse estudo tem como objetivo principal identificar a presença das mutações genéticas associadas à DP em amostras da população latino-americana acometidas pela doença. Para esse estudo foram recrutados e incluídos pacientes com diagnóstico de doença de Parkinson atendidos nos ambulatórios de distúrbios do movimento do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, no período entre os anos de 2007 e 2014, que aceitarem participar do estudo.

Embora não houvesse um critério de inclusão específico, a atitude dos recrutadores foi sempre a de privilegiar a inclusão de casos de DP com história familiar positiva. Trata-se, portanto, de uma amostra de conveniência, inicialmente para análise transversal de aspectos genéticos e clínicos associados à DP.
Os critérios para inclusão nesse estudo foram ter o diagnóstico clínico de doença de Parkinson, segundo os critérios do banco de cérebro de Londres [1], e ter mais de 18 anos.

O estudo foi aprovado pelos comitês de ética das duas instituições brasileiras participantes e pelo CONEP. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participação do trabalho, bem como para a coleta e guarda do material genético, com preenchimento de termo específico.

Foram também colhidas amostras de sangue de indivíduos hígidos que consentiram participar e que serviram como controle para o estudo. Esses foram recrutados entre os acompanhantes dos pacientes atendidos no ambulatório e não tinham nenhuma doença neurológica ou história familiar de DP. O estudo LARGE-PD pretendia incluir o mesmo número de controles e de pacientes.

5.2. Avaliação clínica

O protocolo de avaliação clínica do estudo LARGE-PD incluiu a coleta de dados demográficos e clínicos, antecedentes pessoais e familiares, um questionário sobre exposição ambiental a vários elementos (ANEXOS). Os dados específicos da doença foram obtidos através da aplicação da MDS-UPDRS[62], que é a nova versão proposta pela *Movement Disorders Society* da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson. A avaliação cognitiva global foi feita com a aplicação da versão brasileira da MoCA (Montreal Cognitive Assessment[63]).

Todos pacientes foram avaliados por neurologistas com treinamento especializado em distúrbios do movimento. Esses profissionais foram previamente treinados e estavam familiarizados com a aplicação do protocolo e das escalas utilizadas.

Como a aplicação do MoCA foi realizada por diferentes avaliadores ao longo dos anos de coleta de dados, todas as folhas de teste foram revisadas, e quando necessário, pontuadas novamente por um avaliador único, que é o primeiro autor desse estudo (M.M.C.M.B.).

Todos os pacientes tiveram o diagnóstico de DP checados pelo preenchimento dos critérios diagnósticos do Banco de Cérebro de Londres[1]. A duração da doença foi calculada pela diferença entre a idade que o paciente e/ou familiares referiram início, de pelo menos um, dos sintomas cardinais e a idade do paciente na data da aplicação do protocolo.

Os indivíduos hígidos que tiveram material genético colhido fizeram parte do estudo LARGE-PD como amostra de população, porém não realizaram avaliação cognitiva e assim não temos esse dado para o nosso estudo.

5.3. Análise molecular

Foi realizada a coleta de sangue periférico de todos os participantes a partir da qual foi realizada a extração do DNA dos pacientes e controles no laboratório de Neurociências do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. Essas amostras de DNA foram então enviadas ao laboratório *Geriatric Research Education and Clinical Center* (S-182, VA Puget Sound Health Care System, 1660 South Columbian Way, Seattle, WA 98108. Fone: (206) 277-6642 fax (206) 764-2569; e-mail:

nachofm@u.washington.edu) para serem analisadas sob a responsabilidade do Dr. Ignácio Fernandez Mata e Dr. Cyrus Zabetian, coordenadores do estudo LARGE-PD.

Para esse projeto, foi realizada a genotipagem do gene ApoE rs429358 e rs7412 que define os alelos Ɛ2, Ɛ3 e Ɛ4. A genotipagem foi realizada com ensaios comercialmente disponíveis na *BioMark HD System (Fluidigm Corporation)*.

5.4. Análise estatística

Os dados demográficos e clínicos principais da amostra foram apresentados de maneira descritiva. O teste de normalidade dos dados foi feito utilizando-se do teste de Kolmogorov-Smirnov. A determinação das correlações entre as variáveis ordinais e os escores na MoCA foram feitos utilizando o coeficiente de correlação de Spearman. A comparação entre os escores na MoCA segundo o gênero foi feita através da aplicação do teste t.

Os indivíduos da amostra foram divididos em dois grupos, um grupo onde os indivíduos possuiam pelo menos um alelo Ɛ4 e o outro grupo de indivíduos não. Para análise da possível existência de diferenças entre os grupos em relação à distribuição dos sexos, os anos de escolaridade, a duração da doença, a idade e o escore cognitivo na MoCA, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

6. Resultados

Foram avaliados e incluídos inicialmente 282 pacientes com DP no estudo LARGE-PD. Desse total foi realizada a genotipagem da ApoE em 234 pacientes, cujo DNA foi enviado para análise no laboratório em Seattle. Desse total, foram excluídos da análise final dos dados 48 pacientes por razão de protocolos perdidos ou incompletos. Ao final, foram incluídos para análise os dados de um total de 186 pacientes.

As características demográficas e clínicas da amostra dos 186 pacientes com DP incluídos na análise desse estudo estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos 186 pacientes com doença de Parkinson avaliados

Número de participantes		186
		N (%)
Sexo masculino		110 (60%)
Anos de estudo	0 --|3 anos	41(22%)
	4|-- 8 anos	66 (35,5%)
	8|--11 anos	45(24,2%)
	≥12 anos	34 (18,3%)
		MÉDIA(DP)
Duração da doença (anos)		9,37 (5,94)
Idade na coleta do material (anos)		59,83 (11,97)
Idade de início de sintomas (anos)		50,46 (12,98)
Escore total da MDS-UPDRS		62,5 (27,42)
Escore motor da MDS-UPDRS		32,5 (16,5)
Escala de Hoehn & Yahr		2,27 (0,67)

Houve um maior número de participantes do sexo masculino na amostra, com a média de idade de início de sintomas ficando por volta dos 50 anos.

A frequência genotípica e distribuição alélica dos genótipos da ApoE observados nos pacientes dessa amostra e nos controles estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Frequência genotípica e distribuição alélica da Apolipoproteína E em uma amostra de 186 pacientes com doença de Parkinson e 111 controles

	Pacientes com DP		Controles	
Genótipo Ɛ	N	%	N	%
2.2	1	< 1	0	0
2.3	15	8	6	5,4
2.4	1	< 1	2	1,8
3.3	134	72	86	77,5
3.4	32	17,2	17	15,3
4.4	3	1,6	0	0
Alelos Ɛ				
2	18	4,8	8	3,6
3	315	84,7	195	87,8
4	39	10,5	19	8,6

Dentre os pacientes o genótipo mais comum foi o Ɛ3.3 (72%) e o alelo mais prevalente é o Ɛ3 (84,7%). O alelo Ɛ4 estava presente em apenas 36 pacientes (19% do total de pacientes). A amostra de controles não mostrou diferenças em relação a distribuição de alelos quando comparada a amostra de pacientes.

A análise da distribuição dos dados segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov não mostrou uma distribuição normal da maioria das variáveis, assim, as análises posteriores foram realizadas utilizando-se de testes não-paramétricos.

Foi realizada uma análise de correlação entre os principais dados clínicos ordinais reconhecidamente associados à performance na MoCA aplicando-se o coeficiente de correlação de Spearman: anos de estudo, duração da doença e idade.

Os resultados das correlações estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3 - Análise de correlação entre as variáveis analisadas com o coeficiente de correlação de Spearman na amostra de 186 pacientes com DP

	Anos de estudo	Tempo de doença	Idade	Escore no MoCA
Anos de estudo	1	- 0,18 0,01*	- 0,33 0,0001*	0,58 0,0001*
Tempo de doença		1	0,10 0,16	- 0,26 0,0001*
Idade			1	- 0,31 0,0001*
Escore no MoCA				1

*p<0,05

Essa análise mostrou que há uma correlação estatisticamente significativa entre os escores na MoCA com os anos de estudo (cc=0,58, p=0,0001), com o tempo de duração da doença (cc=-0,26, p=0,0001) e a idade do paciente (cc=-0,31, p=0,0001).

Para avaliar a existência de uma possível interferência do sexo na performance cognitiva e nos escores da MoCA, foi aplicado o teste t, que não mostrou a existência de diferença significativa nos escores da MoCA segundo o sexo dos pacientes (p=0,53).

Os pacientes foram divididos em 2 grupos: um grupo onde os indivíduos possuíam o alelo Ɛ4 e outro grupo onde os indivíduos não possuíam tal alelo. A análise descritiva dos grupos está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4 - Dados demográficos e clínicos dos 2 grupos de pacientes com DP, com e sem o alelo Ɛ4 da proteina ApoE

	sem alelo Ɛ4	**com alelo Ɛ4**	**p**
n	150	36	
Sexo M/F	87/63	23/13	0,52
	mediana (min-max)	mediana (min-max)	
Idade	60 (29-90)	57 (39-79)	0,20
Anos de estudo	6,0 (0-23)	5,0 (1-17)	0,52
Tempo de doença (anos)	8,0 (1-35)	7,5 (1-31)	0,49
Escore no MoCA	21 (7-29)	22 (8-30)	0,20

Os grupos foram comparados utilizando o teste do Qui-quadrado para a variável nominal (sexo) e o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para as variáveis ordinais.

Não foi observada nenhuma diferença significativa entre os grupos com e sem o alelo Ɛ4 em relação aos fatores que poderiam interferir com os escores da MoCA, que seriam: idade, anos de estudo e tempo de duração da doença.

A análise dos escores da MoCA nos grupos com e sem o alelo Ɛ4 não revelou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0,20).

No gráfico 1 está representado, na forma de *box-plot,* os escores da MoCA nos 2 grupos. O gráfico até sugere que os escores na MoCA foram melhores no grupo que possui o alelo Ɛ4 em relação ao que não possui, embora não haja significância estatística significativa tal achado.

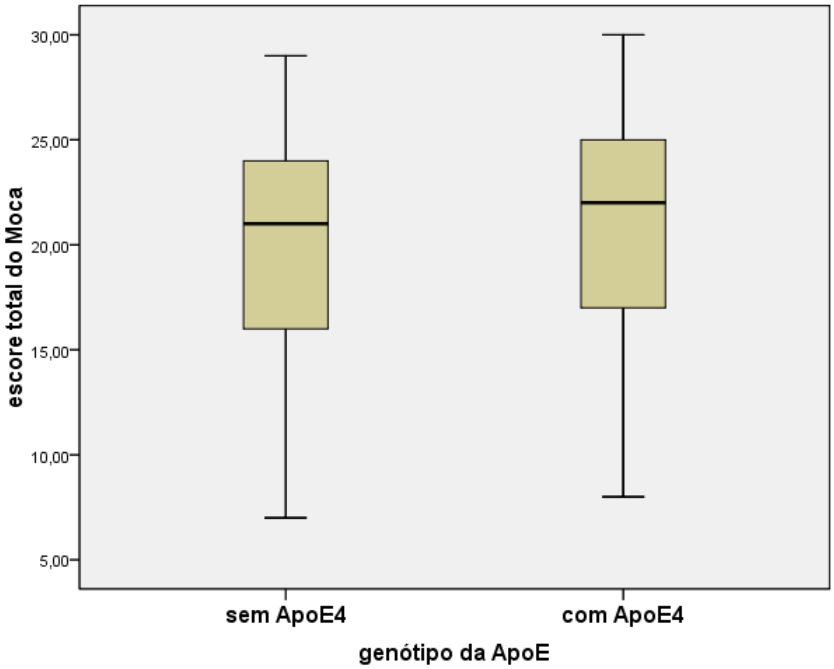


Gráfico 1 - Gráfico *box-plot* mostrando os valores nos escores na MoCA em pacientes com DP sem e com o alelo Ɛ4 da ApoE. O teste não-paramétrico de Mann-Whitney não revelou diferença significativa entre os grupos (p=0,20).

7. Discussão

Esse estudo analisou uma amostra de 186 pacientes com diagnóstico de DP que faz parte de um projeto mais amplo, multicêntrico internacional, e que tem o objetivo de analisar aspectos genéticos associados à DP. Essa amostra de pacientes brasileiros apresenta um predomínio relativo de pacientes do sexo masculino, como seria esperado para a distribuição pelo gênero segundo os dados epidemiológicos existentes. Na literatura em geral, descreve-se para a DP uma relação aproximada de casos do sexo masculino/feminino de 3:2[64].

A média de idade de início de sintomas da DP nessa amostra foi de 50 anos, o que é um pouco abaixo daquela esperada normalmente. Isso seria explicado pelo fato que o recrutamento dos pacientes foi de certa forma dirigido para priorizar a inclusão de pacientes com história familiar de DP, o que certamente influenciou nessa variável, já que de maneira geral os pacientes com formas hereditárias da doença tendem a apresentar uma idade de início mais precoce para os sintomas. Outra explicação seria de que os hospitais onde os pacientes foram recrutados são locais de atendimento terciário, de referência, onde se espera encontrar mais casos de início precoce ou juvenil.

A maioria dos pacientes foi classificada como na fase intermediária da doença, estariam no estádio 2 ou 3 segundo a escala de Hoehn e Yahr[65].

A frequência genotípica e a distribuição alélica da Apolipoproteína E em nossa amostra foram semelhantes à descrita para a população brasileira idosa sem diagnóstico de DP[66; 67] e à descrita em publicações sobre o assunto em outras populações do mundo[47; 49; 68; 69; 70; 71]. A única diferença observada é que em nossa amostra a proporção do genótipo homozigoto Ɛ3Ɛ3 foi pouco maior que a descrita nas demais amostras porém a relação dos demais genótipos não se altera. O número de pacientes na amostra é pequeno e assim o grupo que representava os indivíduos com o alelo Ɛ4 foi muito pequeno, um total de apenas 36 pacientes. Esse fato é certamente um dos limitantes para a análise que realizamos.

O principal achado do nosso estudo foi a observação de que o fato do paciente possuir pelo menos um alelo Ɛ4 não está associado ao risco de apresentar um pior desempenho cognitivo, quanto este é avaliado pela escala cognitiva global MoCA.

A avaliação do desempenho cognitivo foi realizado somente por meio de uma escala, a MoCA e isso é uma das falhas do nosso projeto.

O MoCA foi criado como instrumento para rastreio de comprometimento cognitivo leve (CCL) e em 2012 teve sua validação para uso no Brasil[63]. A versão brasileira da escala MoCA (MoCA-BR) se mostrou eficiente para diferenciar sujeitos sem comprometimento cognitivo daqueles com CCL e com demência[63]. Com a utilização desta escala a avaliação dos pacientes com menos de 4 anos de escolaridade poderia ser comprometida pois as características psicométricas da MoCA-BR não se manteriam quando aplicadas a tais pacientes[63]. Emmanuelle Sobreira et al[72] mostrou que para pacientes com DP a MoCA-BR é capaz de diferenciar pacientes com DP e demência dos pacientes com cognição normal, mas não é capaz de discriminar dentre pacientes com DP quais teriam CCL dos pacientes sem comprometimento cognitivo.

Como uma boa parte dos pacientes da nossa amostra tinha escolaridade inferior a 4 anos (22%), e teve a cognição avaliada por um teste não adequado para sua escolaridade, isso poderia ter sido uma outra limitação do nosso estudo. Esse problema pode ser amenizado na interpretação final dos nossos resultados. Os grupos com e sem o alelo Ɛ4 não apresentaram diferenças significativas quanto à escolaridade, nem quanto a outras variáveis que poderiam interferir na análise e mesmo assim mantiveram médias de escore na MoCA semelhantes.

Como apresentamos acima, fizemos uma análise na nossa amostra das principais variáveis consideradas como capazes de interferir na performance cognitiva avaliada pela MoCA: sexo, anos de educação, duração da doença e idade na coleta de dados. Verificamos que o desempenho na MoCA apresenta importante correlação com a escolaridade, idade e duração da doença, mas não com o sexo.

No Brasil apenas dois estudos[67 73] foram realizados para avaliar a relação entre a presença do alelo Ɛ4 e o risco de declínio cognitivo em geral, mas nenhum estudo analisou essa relação em pacientes brasileiros com DP.Nosso estudo foi o primeiro a pesquisar tal relação.

Embora não tenha sido observada nenhuma interferência na performance cognitiva dos pacientes segundo a presença ou não de um alelo Ɛ4, curiosamente o gráfico *box-plot,* que mostra a performance dos 2 grupos, chega a sugerir que os pacientes portadores do alelo Ɛ4 tenderiam a apresentar melhores escores no MoCA-BR mas sem relevância estatística.

8. Conclusão

8.1. Principal

Na nossa amostra de pacientes com DP não observamos nenhuma relação entre a presença do alelo Ɛ4 no genótipo da apolipoproteina E e um pior desempenho cognitivo medido pela escala global MoCA.

8.2. Conclusões secundárias

A distribuição da frequência genotípica da apolipoproteina E e a sua distribuição alélica na nossa amostra de pacientes com DP é bastante semelhante a observada em populações de pacientes com DP em outros países como também a amostras da população brasileira saudável.

O desempenho de pacientes brasileiros no MoCA sofre interferência significativa da escolaridade, idade e tempo de doença, mas não do sexo.

REFERÊNCIAS

[1] **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, and psychiatry, v. 55, n. 3, p. 181-4, Mar 1992. ISSN 0022-3050 (Print)**
0022-3050 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1564476 >.

[2] **MORLEY, J. F. et al. Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, v. 27, n. 4, p. 512-8, Apr 2012. ISSN 1531-8257 (Electronic)**
0885-3185 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22344634 >.

[3] **EMRE, M. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, v. 22, n. 12, p. 1689-707; quiz 1837, Sep 15 2007. ISSN 0885-3185 (Print)**
0885-3185 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17542011 >.

[4] **BUTER, T. C. et al. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. Neurology, v. 70, n. 13, p. 1017-22, Mar 25 2008. ISSN 1526-632X (Electronic)**
0028-3878 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362281 >.

[5] **LO, R. Y. et al. Clinical features in early Parkinson disease and survival. Archives of neurology, v. 66, n. 11, p. 1353-8, Nov 2009. ISSN 1538-3687 (Electronic)**
0003-9942 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901166 >.

[6] **DUBOIS, B. et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, v. 22, n. 16, p. 2314-24, Dec 2007. ISSN 0885-3185 (Print)**
0885-3185 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18098298 >.

[7] **PERL, D. P.; OLANOW, C. W.; CALNE, D. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration? Annals of neurology, v. 44, n. 3 Suppl 1, p. S19-31, Sep 1998. ISSN 0364-5134 (Print)**
0364-5134 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749570 >.

[8] **MARDER, K. et al. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. Archives of neurology, v. 52, n. 7, p. 695-701, Jul 1995. ISSN 0003-9942 (Print)**
0003-9942 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7619026 >.

[9] **SCARMEAS, N. et al. Motor signs during the course of Alzheimer disease. Neurology, v. 63, n. 6, p. 975-82, Sep 28 2004. ISSN 1526-632X (Electronic)**
0028-3878 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15452286 >.

[10] **MCKEITH, I. G. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology, v. 65, n. 12, p. 1863-72, Dec 27 2005. ISSN 1526-632X (Electronic)**
0028-3878 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16237129 >.

[11] **CORDER, E. H. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science, v. 261, n. 5123, p. 921-3, Aug 13 1993. ISSN 0036-8075 (Print)**
0036-8075 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8346443 >.

[12] **CORDER, E. H. et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. Nature genetics, v. 7, n. 2, p. 180-4, Jun 1994. ISSN 1061-4036 (Print)**
1061-4036 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7920638 >.

[13] MAYEUX, R. et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. The New England journal of medicine, v. 338, n. 8, p. 506-11, Feb 19 1998. ISSN 0028-4793 (Print)
0028-4793 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9468467 >.

[14] HERZ, J.; BOCK, H. H. Lipoprotein receptors in the nervous system. Annual review of biochemistry, v. 71, p. 405-34, 2002. ISSN 0066-4154 (Print)
0066-4154 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12045102 >.

[15] MAHLEY, R. W.; WEISGRABER, K. H.; HUANG, Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 103, n. 15, p. 5644-51, Apr 11 2006. ISSN 0027-8424 (Print)
0027-8424 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567625 >.

[16] CHEN, J.; LI, Q.; WANG, J. Topology of human apolipoprotein E3 uniquely regulates its diverse biological functions. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 108, n. 36, p. 14813-8, Sep 6 2011. ISSN 1091-6490 (Electronic)
0027-8424 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873229 >.

[17] HUANG, Y.; MAHLEY, R. W. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. Neurobiology of disease, v. 72 Pt A, p. 3-12, Dec 2014. ISSN 1095-953X (Electronic)
0969-9961 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173806 >.

[18] WEISGRABER, K. H.; RALL, S. C., JR.; MAHLEY, R. W. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. The Journal of biological chemistry, v. 256, n. 17, p. 9077-83, Sep 10 1981. ISSN 0021-9258 (Print)
0021-9258 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7263700 >.

[19] MAHLEY, R. W.; JI, Z. S. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. Journal of lipid research, v. 40, n. 1, p. 1-16, Jan 1999. ISSN 0022-2275 (Print)
0022-2275 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869645 >.

[20] YU, J. T.; TAN, L.; HARDY, J. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an update. Annual review of neuroscience, v. 37, p. 79-100, 2014. ISSN 1545-4126 (Electronic)
0147-006X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821312 >.

[21] HUANG, Y. et al. Apolipoprotein E: diversity of cellular origins, structural and biophysical properties, and effects in Alzheimer's disease. Journal of molecular neuroscience : MN, v. 23, n. 3, p. 189-204, 2004. ISSN 0895-8696 (Print)
0895-8696 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181247 >.

[22] CORDER, E. H. et al. The role of APOE polymorphisms in late-onset dementias. Cellular and molecular life sciences : CMLS, v. 54, n. 9, p. 928-34, Sep 1998. ISSN 1420-682X (Print)
1420-682X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9791536 >.

[23] MATTHEWS, F. E. et al. Epidemiological pathology of dementia: attributable-risks at death in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. PLoS medicine, v. 6, n. 11, p. e1000180, Nov 2009. ISSN 1549-1676 (Electronic)
1549-1277 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901977 >.

[24] FARLOW, M. R.; CUMMINGS, J. A modern hypothesis: The distinct pathologies of dementia associated with Parkinson's disease versus Alzheimer's disease. Dementia and geriatric cognitive disorders, v. 25, n. 4, p. 301-8, 2008. ISSN 1421-9824 (Electronic)

1420-8008 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18311077 >.

[25] IRWIN, D. J. et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. Annals of neurology, v. 72, n. 4, p. 587-98, Oct 2012. ISSN 1531-8249 (Electronic)
0364-5134 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23037886 >.

[26] CHUNG, S. J. et al. Effect of APOE genotype on gray matter density in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism & related disorders, v. 19, n. 1, p. 138-40, Jan 2013. ISSN 1873-5126 (Electronic)
1353-8020 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784692 >.

[27] TSIGELNY, I. F. et al. Mechanisms of hybrid oligomer formation in the pathogenesis of combined Alzheimer's and Parkinson's diseases. PloS one, v. 3, n. 9, p. e3135, 2008. ISSN 1932-6203 (Electronic)
1932-6203 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18769546 >.

[28] GALLARDO, G.; SCHLUTER, O. M.; SUDHOF, T. C. A molecular pathway of neurodegeneration linking alpha-synuclein to ApoE and Abeta peptides. Nature neuroscience, v. 11, n. 3, p. 301-8, Mar 2008. ISSN 1097-6256 (Print)
1097-6256 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18297066 >.

[29] COMPTA, Y. et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? Brain : a journal of neurology, v. 134, n. Pt 5, p. 1493-505, May 2011. ISSN 1460-2156 (Electronic)
0006-8950 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596773 >.

[30] TSUANG, D. et al. APOE epsilon4 increases risk for dementia in pure synucleinopathies. JAMA neurology, v. 70, n. 2, p. 223-8, Feb 2013. ISSN 2168-6157 (Electronic)
2168-6149 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407718 >.

[31] MONSELL, S. E. et al. Clinical and pathologic presentation in Parkinson's disease by apolipoprotein e4 allele status. Parkinsonism & related disorders, v. 20, n. 5, p. 503-7, May 2014. ISSN 1873-5126 (Electronic)
1353-8020 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582705 >.

[32] PAVLOVA, R. et al. Cognitive, neuropsychiatric, and motor features associated with apolipoprotein E epsilon4 allele in a sample of Bulgarian patients with late-onset Parkinson's disease. American journal of Alzheimer's disease and other dementias, v. 29, n. 7, p. 614-9, Nov 2014. ISSN 1938-2731 (Electronic)
1533-3175 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24646656 >.

[33] MATA, I. F. et al. APOE, MAPT, and SNCA genes and cognitive performance in Parkinson disease. JAMA neurology, v. 71, n. 11, p. 1405-12, Nov 2014. ISSN 2168-6157 (Electronic)
2168-6149 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25178429 >.

[34] NOMBELA, C. et al. Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. Brain : a journal of neurology, v. 137, n. Pt 10, p. 2743-58, Oct 2014. ISSN 1460-2156 (Electronic)
0006-8950 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25080285 >.

[35] GAO, J. et al. Apolipoprotein E genotypes and the risk of Parkinson disease. Neurobiology of aging, v. 32, n. 11, p. 2106 e1-6, Nov 2011. ISSN 1558-1497 (Electronic)
0197-4580 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21741729 >.

[36] LANE, R. et al. BuChE-K and APOE epsilon4 allele frequencies in Lewy body dementias, and influence of genotype and hyperhomocysteinemia on cognitive decline. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, v. 24, n. 3, p. 392-400, Feb 15 2009. ISSN 1531-8257 (Electronic)

0885-3185 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19006190 >.

[37] **PAPAPETROPOULOS, S. et al. Phenotypic associations of tau and ApoE in Parkinson's disease. Neuroscience letters, v. 414, n. 2, p. 141-4, Mar 6 2007. ISSN 0304-3940 (Print)**
0304-3940 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17204369 >.

[38] **PANKRATZ, N. et al. Presence of an APOE4 allele results in significantly earlier onset of Parkinson's disease and a higher risk with dementia. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, v. 21, n. 1, p. 45-9, Jan 2006. ISSN 0885-3185 (Print)**
0885-3185 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116614 >.

[39] **DE LAU, L. M. et al. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. Archives of neurology, v. 62, n. 8, p. 1265-9, Aug 2005. ISSN 0003-9942 (Print)**
0003-9942 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087767 >.

[40] **PARSIAN, A. et al. Parkinson's disease and apolipoprotein E: possible association with dementia but not age at onset. Genomics, v. 79, n. 3, p. 458-61, Mar 2002. ISSN 0888-7543 (Print)**
0888-7543 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11863377 >.

[41] **ARAI, H.; HIGUCHI, S.; SASAKI, H. Apolipoprotein E genotyping and cerebrospinal fluid tau protein: implications for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Gerontology, v. 43 Suppl 1, p. 2-10, 1997. ISSN 0304-324X (Print)**
0304-324X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187933 >.

[42] **HELISALMI, S. et al. Apolipoprotein E polymorphism in patients with different neurodegenerative disorders. Neuroscience letters, v. 205, n. 1, p. 61-4, Feb 16 1996. ISSN 0304-3940 (Print)**
0304-3940 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8867021 >.

[43] **FEDEROFF, M. et al. A large study reveals no association between APOE and Parkinson's disease. Neurobiology of disease, v. 46, n. 2, p. 389-92, May 2012. ISSN 1095-953X (Electronic)**
0969-9961 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22349451 >.

[44] **RYU, H. G.; KWON, O. D. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is not associated with age at onset or MMSE of Parkinson's disease in a Korean study. Parkinsonism & related disorders, v. 16, n. 9, p. 615-7, Nov 2010. ISSN 1873-5126 (Electronic)**
1353-8020 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674461 >.

[45] **CHOI, S. A. et al. Are there differences in cerebral white matter lesion burdens between Parkinson's disease patients with or without dementia? Acta neuropathologica, v. 119, n. 1, p. 147-9, Jan 2010. ISSN 1432-0533 (Electronic)**
0001-6322 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19956959 >.

[46] **KURZ, M. W. et al. APOE alleles in Parkinson disease and their relationship to cognitive decline: a population-based, longitudinal study. Journal of geriatric psychiatry and neurology, v. 22, n. 3, p. 166-70, Sep 2009. ISSN 0891-9887 (Print)**
0891-9887 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321880 >.

[47] **WILLIAMS-GRAY, C. H. et al. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. Journal of neurology, v. 256, n. 3, p. 493-8, Mar 2009. ISSN 1432-1459 (Electronic)**
0340-5354 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19308307 >.

[48] **EZQUERRA, M. et al. Lack of association of APOE and tau polymorphisms with dementia in Parkinson's disease. Neuroscience letters, v. 448, n. 1, p. 20-3, Dec 19 2008. ISSN 0304-3940 (Print)**
0304-3940 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930114 >.

[49] **JASINSKA-MYGA, B. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism, total plasma cholesterol level, and Parkinson disease dementia. Archives of neurology, v. 64, n. 2, p. 261-5, Feb 2007. ISSN 0003-9942 (Print)**
0003-9942 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296843 >.

[50] **TROSTER, A. I. et al. Absence of the apolipoprotein E epsilon4 allele is associated with working memory impairment in Parkinson's disease. Journal of the neurological sciences, v. 248, n. 1-2, p. 62-7, Oct 25 2006. ISSN 0022-510X (Print)**
0022-510X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769085 >.

[51] **CAMICIOLI, R. et al. Apolipoprotein E epsilon4 and catechol-O-methyltransferase alleles in autopsy-proven Parkinson's disease: relationship to dementia and hallucinations. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, v. 20, n. 8, p. 989-94, Aug 2005. ISSN 0885-3185 (Print)**
0885-3185 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15852364 >.

[52] **JASINSKA-MYGA, B. et al. [Assessment of apolipoprotein E genotype in Parkinson disease patients with and without dementia]. Wiadomosci lekarskie, v. 57, n. 1-2, p. 20-4, 2004. ISSN 0043-5147 (Print)**
0043-5147 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181744 >.

[53] **HARHANGI, B. S. et al. APOE and the risk of PD with or without dementia in a population-based study. Neurology, v. 54, n. 6, p. 1272-6, Mar 28 2000. ISSN 0028-3878 (Print)**
0028-3878 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10746597 >.

[54] **WHITEHEAD, A. S. et al. Frequency of the apolipoprotein E epsilon 4 allele in a case-control study of early onset Parkinson's disease. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, v. 61, n. 4, p. 347-51, Oct 1996. ISSN 0022-3050 (Print)**
0022-3050 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8890771 >.

[55] **MORRIS, C. M. et al. Molecular biology of APO E alleles in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. Journal of neural transmission. Supplementum, v. 47, p. 205-18, 1996. ISSN 0303-6995 (Print)**
0303-6995 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8841967 >.

[56] **MAHIEUX, F. et al. [Isoform 4 of apolipoprotein E and Alzheimer disease. Specificity and clinical study]. Revue neurologique, v. 151, n. 4, p. 231-9, Apr 1995. ISSN 0035-3787 (Print)**
0035-3787 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7481373 >.

[57] **KOLLER, W. C. et al. Apolipoprotein E genotypes in Parkinson's disease with and without dementia. Annals of neurology, v. 37, n. 2, p. 242-5, Feb 1995. ISSN 0364-5134 (Print)**
0364-5134 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7847865 >.

[58] **MARDER, K. et al. The apolipoprotein epsilon 4 allele in Parkinson's disease with and without dementia. Neurology, v. 44, n. 7, p. 1330-1, Jul 1994. ISSN 0028-3878 (Print)**
0028-3878 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8035940 >.

[59] **BLAZQUEZ, L. et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele in familial and sporadic Parkinson's disease. Neuroscience letters, v. 406, n. 3, p. 235-9, Oct 9 2006. ISSN 0304-3940 (Print)**
0304-3940 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904828 >.

[60] HUANG, X. et al. Apolipoprotein E and dementia in Parkinson disease: a meta-analysis. Archives of neurology, v. 63, n. 2, p. 189-93, Feb 2006. ISSN 0003-9942 (Print)
0003-9942 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16476806 >.

[61] INZELBERG, R. et al. Apolipoprotein E4 in Parkinson disease and dementia: new data and meta-analysis of published studies. Alzheimer disease and associated disorders, v. 12, n. 1, p. 45-8, Mar 1998. ISSN 0893-0341 (Print)
0893-0341 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9539410 >.

[62] GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, v. 22, n. 1, p. 41-7, Jan 2007. ISSN 0885-3185 (Print)
0885-3185 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17115387 >.

[63] MEMORIA, C. M. et al. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. International journal of geriatric psychiatry, v. 28, n. 1, p. 34-40, Jan 2013. ISSN 1099-1166 (Electronic)
0885-6230 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22368034 >.

[64] FAHN, S.; JANKOVIC, J.; HALLETT, M. Principles and practice of movement disorders. 2nd. Edinburgh ; New York: Elsevier/Saunders, 2011. vii, 548 p. ISBN 9781437723694.

[65] GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, v. 19, n. 9, p. 1020-8, Sep 2004. ISSN 0885-3185 (Print)
0885-3185 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15372591 >.

[66] MENDES-LANA, A. et al. Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.], v. 40, n. 1, p. 49-56, Jan 2007. ISSN 0100-879X (Print)
0100-879X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17224996 >.

[67] QUINTINO-SANTOS, S. R. et al. Homozygosity for the APOE E4 allele is solely associated with lower cognitive performance in Brazilian community-dwelling older adults: the Bambui Study. Revista brasileira de psiquiatria, v. 34, n. 4, p. 440-5, Dec 2012. ISSN 1809-452X (Electronic)
1516-4446 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23429815 >.

[68] GALLEGOS-ARREOLA, M. P. et al. Apolipoprotein E genotypes in Mexican patients with Parkinson's disease. Disease markers, v. 27, n. 5, p. 225-30, 2009. ISSN 1875-8630 (Electronic)
0278-0240 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20037210 >.

[69] VEFRING, H. et al. The role of APOE alleles in incident Parkinson's disease. The Norwegian ParkWest Study. Acta neurologica Scandinavica, v. 122, n. 6, p. 438-41, Dec 2010. ISSN 1600-0404 (Electronic)
0001-6314 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456244 >.

[70] LOPEZ, M. et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele is associated with Parkinson disease risk in a Mexican Mestizo population. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, v. 22, n. 3, p. 417-20, Feb 15 2007. ISSN 0885-3185 (Print)
0885-3185 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17230455 >.

[71] Apolipoprotein E genotype in familial Parkinson's disease. The French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, v. 63, n. 3, p. 394-5, Sep 1997. ISSN 0022-3050 (Print)
0022-3050 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9328263 >.

[72] **SOBREIRA, E. et al. Screening of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnostic validity of the Brazilian versions of the Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 73, n. 11, p. 929-33, Nov 2015. ISSN 1678-4227 (Electronic) 0004-282X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517216 >.**

[73] **GARCIA, A. N. et al. APOE-epsilon4 polymorphism and cognitive deficit among the elderly population of Fernando de Noronha. Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 66, n. 2B, p. 298-302, Jun 2008. ISSN 0004-282X (Print) 0004-282X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18641859 >.**

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do comitê de ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

USP - RIBEIRÃO
assistência - ensino - pesquisa

Ribeirão Preto, 28 de setembro de 2011

Ofício nº 3545/2011
CEP/RCC

PROCESSO HCRP nº 3977/2008

Prezado Senhor,

O Comitê de Ética em Pesquisa em sua 333ª Reunião Ordinária, realizada em 26/09/2011, tomou ciência do relatório parcial, referente a pesquisa intitulada **"ESTUDO MULTICÊNTRICO SOBRE GENÉTICA DA DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES LATINO-AMERICANOS"**.

O CEP aprovou a continuidade da pesquisa.

Atenciosamente.

PROF.DR. RICARDO DE CARVALHO CAVALLI
Vice-Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
PROF. DR. VITOR TUMAS
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA – 00002733; IRB – 00002186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

ANEXO B –Protocolo LARGE-PD

NOME

REG: **TIPO □HCRP □HCRP-Clínica Civil □CSE Cuiabá □UNIFESP**

SEXO: □masculino □feminino **DATA NASC:**

Diagnóstico: **□ D PARKINSON**

Data da coleta do DNA

CÓDIGO LARGE-PD: *(adicione os 4 últimos dígitos do registro)* **RPP**

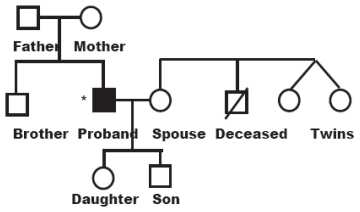
REVISÃO DO PROTOCOLO: CHECAR O PREENCHIMENTO CORRETO		
	VERIFICADO	**VERIFICADO POR:**
Assinatura do TCLE	□	
PARTE 1 PACIENTES - critérios de diagnóstico	□	
PARTE 2a PACIENTES - antecedentes	□	
PARTE 2b CONTROLES - antecedentes	□	
PARTE 3 PACIENTES E CONTROLES dados pessoais e exposição ambiental	□	
PARTE 4 – PACIENTES UPDRS	□	
Extração de sangue	□	

PARTE 1. Critérios de diagnóstico segundo o Banco de Cérebros de Londres	
I. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
1. O paciente tem bradicinesia?	□ sim □não □ não se sabe
2. O paciente tem pelo menos 1 dos seguintes:	
2a. O paciente tem rigidez?	□ sim □não □ não se sabe
2b. O paciente tem tremor de repouso de 4-6Hz?	□ sim □não □ não se sabe
2c. O paciente tem instabilidade postural?	□ sim □não □ não se sabe
II. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.	
3. O paciente tem algum dos critérios de exclusão?	□ sim □não □ não se sabe
antecedentes de AVCs repetidos, progressão em degraus dos sintomas parkinsonianos, antecedentes de TCEs repetidos, antecedentes de encefalites, crises oculógiras, tratamento com neurolépticos no inicio dos sintomas, remissão duradoura dos sintomas, sintomas unilaterais após 3 anos de evolução, parálisia supranuclear do olhar vertical para baixo, sinais cerebelares, sinais de disautonomia precoces e acentuados, demência precoce com transtornos amnésticos, da linguagem e praxia, sinal de Babinski, presença de Tumor cerebral ou Hidrocefalia comunicante na tomografia computadorizada, falta de resposta a doses adequadas de levodopa, exposição ao MPTP	
III. CRITÉRIOS QUE REFORÇAM O DIAGNÓSTICO:	
4. início unilateral?	□ sim □não □ não se sabe
5. tremor de repouso presente?	□ sim □não □ não se sabe
6. quadro progressivo?	□ sim □não □ não se sabe
7. assimetria persistente > lado início?	□ sim □não □ não se sabe
8. tem resposta excelente á levodopa (70-100%)?	□ sim □não □ não se sabe
9. tem coréia importante induzida pela levodopa?	□ sim □não □ não se sabe
10. mantém reposta à levodopa por 5 ou mais anos?	□ sim □não □ não se sabe
11. Curso clínico ≥10 anos?	□ sim □não □ não se sabe
IV. OUTROS DADOS	
12. estágio de Hoehn & Yahr: 0□ 1□ 1,5□ 2□ 2,5□ 3□ 4□ 5□	
13. História de hipercinesias (discinesias)?	□ sim □não □ não se sabe
14. História distonia? □ yes □no □ unknown	□ sim □não □ não se sabe
15. Demência?	□ sim □não □ não se sabe
16. Outras doenças neurodegenerativas	□ sim □não □ não se sabe
especificar:	
17. Outras doenças do paciente (especificar)	
18. TIPO DE PARKINSONISMO	
□tremulante □rigido-acinético □instabilidade postural-alt da marcha □indeterminado	

Parte 2A PACIENTES - Antecedentes demográficos, clínicos e familiares		
1. Sintomas iniciais: □bradicinesia □rigidez □tremor □instabilidade postural □outro:		
2. Localização do sintoma inicial? □cabeça, rosto, pescoço □MSD □MID □MSE □MIE, □outro:		
	Idade	ano
3. início dos sintomas motores	anos	
4. primeiro diagnóstico por um médico	anos	
5. Atualmente em uso de agonista? □NÃO □SIM, desde o ano ( ) até o ano ( )		
6. Se não está atualmente em uso de agonista, usou antes? □NÃO □SIM, desde o ano ( ) até o ano ( )		
7. Atualmente em uso de levodopa? □NÃO □SIM, desde o ano ( ) até o ano ( )		
8. Se não está atualmente em uso atual de levodopa, usou antes? □NÃO □SIM, desde o ano ( ) até o ano ( )		
14. ANCESTRAIS DO PACIENTE (marque todos): □Africano □Ameríndio □Asiático □Europeu □Judeu □Árabe □outro:		
15. DETALHES DOS ANCESTRAIS FAMILIARES (especificar a origem dos ancestrais, ex: Portugal, etc.)		
Maternos:		
Paternos:		
16. Etnia: □Hispano-americano □Não-hispânico		
ANTECEDENTES FAMILIARES DE DOENÇA DE PARKINSON		
17. Mais alguém da família tem DP? □SIM □NÃO □POSSIVELMENTE □NÃO SABE		

ESPECIFICAR O NÚMERO DE SUJEITOS AFETADOS OU NÃO PELA DOENÇA DE PARKINSON NA FAMÍLIA					
AFETADO= diagnóstico feito por médico *POSSIVELMENTE AFETADO= sintomas sugestivos de DP, mas não diagnosticado por médico* *SEM A DOENÇA*					
Especificar o número:	TOTAL	*AFETADO*	*POSSIVELMENTE AFETADO*	*SEM DOENÇA*	NÃO SABE
Pai	1				
Mãe	1				
Irmãs					
Irmãos					
Filhas					
Filhos					
Sobrinhas/Sobrinhos					
avó materna	1				
avô materno	1				
tias maternas					
tios maternos					
primos do lado materno					
avó paterno	1				
avô paterno	1				
tias paternas					
tios paternos					
primos do lado paterno					
18. Número total de parentes acometidos, pela doença de Parkinson:					
19. outras doenças freqüentes na família:					
□demência □tremor essencial □HAS □Diabetes □Cardiopatia □AVC □Epilepsia □Outra					
Especificar:					

HEREDOGRAMA		
CARACTERIZAÇÃO DO PACIENTE NO PEDIGREE		
□0=caso índice □1=irmão do índice □2=filho(a) do índice □3=neto(a) do índice	□4=mãe do índice □5=pai do índice □6=avô(ó) do índice □7=tio do índice	□8=primo(a) do índice □9=esposo(a) □10=outro
REG DO CASO ÍNDICE:		
TIPO:□HCRP □HCRP-Clínica Civil □HCRP-externo □CSE □UNIFESP		



Por favor, preencha os campos abaixo:

NOME:

DATA DO PREENCHIMENTO: ____ /____/ 201___.

ENDEREÇO:

BAIRRO: **CIDADE:**

ESTADO: **CEP:**

TELEFONES:

ANOTE ABAIXO QUAL É O SEU ESTADO CIVIL:

☐casado(a) ☐solteiro(a) ☐viúvo(a) ☐separado(a)
☐outro, especifique:

ATÉ QUE SÉRIE DA ESCOLA VOCÊ 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

VOCÉ É FILHO ADOTIVO: ☐SIM ☐NÃO

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 DA DOENÇA DE PARKINSON? ☐sim ☐não

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.

DATA DO PREENCHIMENTO: ___ /___/ 201__.

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 O USO DE MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Anti-inflamatórios são medicamentos usados normalmente para tratar dor de qualquer tipo como ibrupofeno, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, indometacina, piroxicam, rofecoxib, etc.
ATENÇÃO: AS PERGUNTAS ABAIXO SÃO SOBRE O USO DESSES MEDICAMENTOS, MAS NÃO ESTAMOS PERGUNTANDO SOBRE MEDICAMENTOS COMO ASPIRINA (AAS), PARACETAMOL (TYLENOL) OU DIPIRONA (NOVALGINA)

5. Com que frequência e por quanto tempo você toma (ou tomou) medicamentos do tipo ANTI-INFLAMATÓRIOS por sua própria conta e por quanto tempo?
☐ Nunca.
☐ menos de 1 vez por semana durante_____anos.
☐ entre 1 e 4 vezes por semana durante_____anos.
☐ entre 5 e 10 vezes por semana durante_____anos.
☐ mais de 10 vezes por semana durante_____anos.

6. Com que frequência e por quanto tempo você toma (ou tomou) medicamentos do tipo ANTI-INFLAMATÓRIOS com receita médica e por quanto tempo?
☐ Nunca.
☐ menos de 1 vez por semana durante_____anos.
☐ entre 1 e 4 vezes por semana durante_____anos.
☐ entre 5 e 10 vezes por semana durante_____anos.
☐ mais de 10 vezes por semana durante_____anos.

7. Com que frequência você toma, ou tomou, ASPIRINA (AAS), e por quanto tempo?
☐ Nunca.
☐ menos de 1 vez por semana durante_____anos.
☐ entre 1 e 4 vezes por semana durante_____anos.
☐ entre 5 e 10 vezes por semana durante_____anos.
☐ mais de 10 vezes por semana durante_____anos.

PERGUNTAS SOBRE INGESTÃO DE CAFEÍNA

8. 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.

9. Com que idade você começou a beber café?
Aos_____anos

10. Você ainda bebe café?
Sim Não Se não, com que idade parou de beber? Com_____anos.

11. 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.

12. Com que idade começou a beber CHÄ do tipo "CHÁ MATE", "CHÁ PRETO" ou "CHÁ VERDE"?
Aos_____anos.

13. 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.

14. Quanto REFRIGERANTE você bebe, ou bebeu, e durante quanto tempo?
Marque todas as alternativas que precisar
 Nunca.
 menos de 2 latas (4 copos) por semana durante_____anos.
 entre 2 e 6 latas (4 e 12 copos) por semana durante_____anos.
 entre 1 e 2 latas (2 e 4 copos) por dia durante_____anos.
 entre 3 e 5 latas (6 e 10 copos) por dia durante_____anos.
mais de 6 latas (12 copos) por dia durante_____anos.

15. Com que idade começou a beber REFRIGERANTE?
Aos_____anos.

16. Você ainda bebe REFRIGERANTE?
Sim Não Se não, com que idade parou de beber? Com_____anos.

PERGUNTAS SOBRE SUA RESIDÊNCIA

17. Durante o período da sua vida que vai DO SEU NASCIMENTO ATÉ OS 17 ANOS DE IDADE, onde você residiu a maior parte do tempo?
 em uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
 na periferia de uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
 em uma cidade media, com 100mil a 250 mil habitantes
 em uma cidade pequena, com 25 mil a 99 mil habitantes
 em uma cidade muito pequena, com 2 mil a 24 mil habitantes
 em uma fazenda na zona rural

□ na zona rural, mas não em uma fazenda

18. Sua casa era próxima de plantações (a plantação era a menos de 400 metros?)
□ Sim □ Não □ Não sabe

Se sim, qual era o tipo de plantação? Plantação de_____.

19. Qual era a origem da água que vocês usavam para beber nessa residência?

□ água encanada da rede municipal
□ água engarrafada ou mineral
□ água de nascente
□água de um poço da comunidade
□água de um poço particular
□ água da chuva
□ água de rio/lago/represa/açude
□ outra origem, especifique:
.
□ não sabe dizer

21. Durante o período da sua vida que vai DOS 18 AOS 25 ANOS DE IDADE, onde você residiu a maior parte do tempo?
□ em uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
□ na periferia de uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
□ em uma cidade media, com 100mil a 250 mil habitantes
□ em uma cidade pequena, com 25 mil a 99 mil habitantes
□ em uma cidade muito pequena, com 2 mil a 24 mil habitantes
□ em uma fazenda na zona rural
□ na zona rural, mas não em uma fazenda

21. Sua casa era próxima de plantações (a plantação era a menos de 400 metros?)
□ Sim □ Não □ Não sabe

Se sim, qual era o tipo de plantação? Plantação de_____.

22. Qual era a origem da água que vocês usavam para beber nessa residência?

□ água encanada da rede municipal
□ água engarrafada ou mineral
□ água de nascente
□água de um poço da comunidade
□água de um poço particular
□ água da chuva
□ água de rio/lago/represa/açude
□ outra origem, especifique:
.
□ não sabe dizer

23. Durante o período da sua vida que vai DOS 26 AOS 40 ANOS DE IDADE, onde você residiu a maior parte do tempo?
□ em uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
□ na periferia de uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
□ em uma cidade media, com 100mil a 250 mil habitantes
□ em uma cidade pequena, com 25 mil a 99 mil habitantes
□ em uma cidade muito pequena, com 2 mil a 24 mil habitantes
□ em uma fazenda na zona rural
□ na zona rural, mas não em uma fazenda

24. Sua casa era próxima de plantações (a plantação era a menos de 400 metros?)
□ Sim □ Não □ Não sabe

Se sim, qual era o tipo de plantação? Plantação de_____.

25. Qual era a origem da água que vocês usavam para beber nessa residência?

□ água encanada da rede municipal
□ água engarrafada ou mineral
□ água de nascente
□água de um poço da comunidade
□água de um poço particular
□ água da chuva
□ água de rio/lago/represa/açude
□ outra origem, especifique:
.
□ não sabe dizer

26. Durante o período da sua vida que vai DOS 41 AOS 60 ANOS DE IDADE, onde você residiu a maior parte do tempo?

- ☐ em uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
- ☐ na periferia de uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
- ☐ em uma cidade media, com 100mil a 250 mil habitantes
- ☐ em uma cidade pequena, com 25 mil a 99 mil habitantes
- ☐ em uma cidade muito pequena, com 2 mil a 24 mil habitantes
- ☐ em uma fazenda na zona rural
- ☐ na zona rural, mas não em uma fazenda

27. Sua casa era próxima de plantações (a plantação era a menos de 400 metros?)

☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Se sim, qual era o tipo de plantação? Plantação de_____.

28. Qual era a origem da água que vocês usavam para beber nessa residência?

- ☐ água encanada da rede municipal
- ☐ água engarrafada ou mineral
- ☐ água de nascente
- ☐água de um poço da comunidade
- ☐água de um poço particular
- ☐ água da chuva
- ☐ água de rio/lago/represa/açude
- ☐ outra origem, especifique: .
- ☐ não sabe dizer

29. Durante o período da sua vida que vai DOS 61 ANOS DE IDADE ATÉ HOJE, onde você residiu a maior parte do tempo?
☐ em uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
☐ na periferia de uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
☐ em uma cidade media, com 100mil a 250 mil habitantes
☐ em uma cidade pequena, com 25 mil a 99 mil habitantes
☐ em uma cidade muito pequena, com 2 mil a 24 mil habitantes
☐ em uma fazenda na zona rural
☐ na zona rural, mas não em uma fazenda

30. Sua casa era próxima de plantações (a plantação era a menos de 400 metros?)
☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe

Se sim, qual era o tipo de plantação? Plantação de_____.

31. Qual era a origem da água que vocês usavam para beber nessa residência?

☐ água encanada da rede municipal	☐ água da chuva
☐ água engarrafada ou mineral	☐ água de rio/lago/represa/açude
☐ água de nascente	☐ outra origem, especifique:
☐água de um poço da comunidade	.
☐água de um poço particular	☐ não sabe dizer

PERGUNTAS SOBRE O USO DO ÁLCOOL

32. Durante a vida você bebeu álcool (cerveja, vinho, cachaça, licor) regularmente? Quer dizer, você tomou alguma bebida alcoólica toda semana por pelo menos 6 meses?
☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe. (Em caso negativo vá direto à pergunta 38)

33. Com que idade começou a beber álcool regularmente?
Aos_____anos, ou ☐não sabe

34. Atualmente você bebe álcool regularmente?
☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe.

35. Com que idade você parou de beber álcool regularmente?
Aos_____anos, ou ☐não sabe, ou ☐continua a beber álcool regularmente

36. Durante quantos anos você bebeu álcool regularmente?
Durante_____anos, ou ☐não sabe

37. Para termos uma idéia geral de quanto você bebia ou bebe, durante o tempo em que você bebeu álcool regularmente, quantas doses de bebida alcoólica você tomava ou toma em média por semana?
Em media_____*☐doses, ☐copos, ☐garrafas, ☐latas (marque uma)* **DE** *☐cerveja, ☐cachaça ou destilado, ☐vinho, ☐licor (marque uma),* **OU ☐NÃO SABE**

PERGUNTAS SOBRE TRAUMATISMO DE CRANIO

38. Alguma vez você sofreu um trauma, choque ou pancada na cabeça que provocou um desmaio ou amnésia, isto é, um esquecimento dos fatos ocorridos?
(Isso pode ter acontecido em decorrência de atividades esportivas, quedas, brigas, acidentes de automóvel ou por qualquer outro motivo. Essa pergunta é sobre traumatismos na cabeça que ocorreram em qualquer idade, desde a infância até agora)
□Sim □Possivelmente □Não □não sabe

39. Quantos traumatismos na cabeça desse tipo você sofreu na sua vida toda?
□1 □2 □3 □4 □mais de 4

40. Em que idade ocorreram esses traumatismos?

1º traumatismo aos_____anos de idade, no ano de_____.

2º traumatismo aos_____anos de idade, no ano de_____.

3º traumatismo aos_____anos de idade, no ano de_____.

4º traumatismo aos_____anos de idade, no ano de_____.

5º traumatismo aos_____anos de idade, no ano de_____.

Comentários sobre os traumas:

PERGUNTAS SOBRE O SEU TRABALHO

41. Qual foi a profissão ou trabalho que você exerceu por mais tempo na sua vida?
Foi_____.

42. Durante quantos anos você exerceu esse trabalho ou profissão?
Durante_____anos.

42.1 Você já trabalhou na lavoura?
□ Sim □ Não □ Não sabe.

42.2 Se seim, durante quantos anos você trabalhou na lavoura?
Durante_____anos, ou □não sabe.

43. Você já trabalhou com metais pesados como Arsênico, Cádmio, Cromo, Cobre, Chumbo, Mercúrio, Manganês, Níquel ou Zinco?
□ Sim □ Não □ Não sabe. (Em caso negativo vá direto à pergunta 45)

Em caso positivo, com que metal?
Com_____.

44. Durante quantos anos você trabalhou com metais pesados?
Durante_____anos, ou □não sabe.

PERGUNTAS SOBRE USO DE PESTICIDAS NO TRABALHO

45. 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 48)

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

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

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

PERGUNTAS SOBRE USO DE PESTICIDAS FORA DO TRABALHO

48. Durante a sua vida você usou alguma vez 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 48)

4**9. Durante quantos anos você usou esses "venenos" fora do trabalho?**
Durante_____anos, ou ☐não sabe.

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

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

PERGUNTAS SOBRE ATIVIDADE FISICA
São consideradas atividades físicas aquelas atividades que você faz e que você percebe que aumentam o seu batimento cardíaco ou a sua respiração. Você deve considerar qualquer atividade física que você faz por qualquer motivo,, quer seja no seu trabalho ou no seu lazer ***Atividades físicas leves:*** *são aquelas em que seu batimento cardíaco ou respiração aumentam um pouco, mas você ainda pode falar ou cantar sem dificuldade durante a atividade (por exemplo: caminhar, limpar a casa, etc.)* ***Atividades físicas moderadas****: são aquelas em que seu batimento cardíaco ou respiração aumentam bastante, mas você ainda pode falar com alguma dificuldade durante a atividade (por exemplo: caminhar rápido, nadar devagar, aula de ginástica, dançar, etc.)* ***Atividades físicas intensas****: são aquelas em que seu batimento cardíaco ou respiração aumentam demais, é difícil falar durante a atividade (por exemplo: correr, jogar futebol, jogar tênis, nadar rápido, etc.)*

51. Durante o período da sua vida que vai DOS 10 AOS 25 ANOS DE IDADE, como eram as suas atividades físicas?

- ☐ Eu raramente fazia atividades físicas de qualquer intensidade
- ☐ Eu fazia um pouco de atividade física leve ou moderada
- ☐ Eu fazia atividades físicas leves toda semana
- ☐ Eu fazia atividades físicas moderadas toda semana
- ☐ Eu fazia atividades físicas intensas toda semana

52. Durante o período da sua vida que vai DOS 26 AOS 40 ANOS DE IDADE, como eram as suas atividades físicas?

- ☐ Eu raramente fazia atividades físicas de qualquer intensidade
- ☐ Eu fazia um pouco de atividade física leve ou moderada
- ☐ Eu fazia atividades físicas leves toda semana
- ☐ Eu fazia atividades físicas moderadas toda semana
- ☐ Eu fazia atividades físicas intensas toda semana

53. Durante o período da sua vida que vai DOS 41 ATÉ O INÍCIO DA DOENÇA DE PARKINSON OU ATÉ HÁ 5 ANOS ATRÁS, como eram as suas atividades físicas?

- ☐ Eu raramente fazia atividades físicas de qualquer intensidade
- ☐ Eu fazia um pouco de atividade física leve ou moderada
- ☐ Eu fazia atividades físicas leves toda semana
- ☐ Eu fazia atividades físicas moderadas toda semana
- ☐ Eu fazia atividades físicas intensas toda semana

54. ATUALMENTE, como são as suas atividades físicas?

- ☐ Eu raramente faço atividades físicas de qualquer intensidade
- ☐ Eu faço um pouco de atividade física leve ou moderada
- ☐ Eu faço atividades físicas leves toda semana
- ☐ Eu faço atividades físicas moderadas toda semana
- ☐ Eu faço atividades físicas intensas toda semana

Anexo C – MDS UPDRS[62]

MDS-UPDRS		
DATA DO EXAME:		
1A Fonte de informação: ☐Paciente ☐Cuidador ☐ambos		
PARTE 1		
1.1	Comprometimento cognitivo	
1.2	Alucinações ou Psicose	
1.3	Humor Deprimido	
1.4	Ansiedade	
1.5	Apatia	
1.6	Sintomas da SDR	
Quem preencheu o questionário? ☐Paciente ☐Cuidador ☐ambos		
1.7	Problemas de sono	
1.8	Sonolência Diurna	
1.9	Dor e outras sensações	
1.10	Problemas urinários	
1.11	Constipação	
1.12	Tontura ao levantar	
1.13	Fadiga	
PARTE 2		
2.1	Fala	
2.2	Saliva e babação	
2.3	Mastigação e deglutição	
2.4	Alimentação	
2.5	Vestir	
2.6	Higiene	
2.7	Escrita	
2.8	Praticar hobbies e outras atividade	
2.9	Virar na cama	
2.10	Tremor	
2.11	Levantar da cama	
2.12	Marcha e Equilíbrio	
2.13	Congelamento (Freezing)	
3a	Está usando medicação?	☐não ☐sim
3b	Estado clínico	☐ON ☐OFF
3c	Está usando levodopa?	☐não ☐sim
3c1	Se sim, minutos da última tomada:	
PARTE 3		
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 - MSD	
3.7b	Batida dos dedos - MSE	
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 mo	
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/mand	
3.18	Constância do tremor	
Há discinesias?		☐não ☐sim
As discinesias interferem com o exame?		☐não ☐sim
Estádio de Hoehn & Yahr		
PARTE 4		
4.1	Tempo com discinesias	
4.2	Impacto funcional das discin	
4.3	Tempo em OFF	
4.4	Impacto funcional flutuações	
4.5	Complexidade flutuações	
4.6	Distonia dolorosa em OFF	

ANEXO D – Termo de Consentimento Vonluntários Normais

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo genético na Doença de Parkinson – Participação no Estudo Multicêntrico Latino-Americano em Genética na Doença de Parkinson.
Voluntários normais

Os estudos genéticos na Doença de Parkinson têm contribuído muito para uma maior compreensão sobre a forma como esta doença se instala e os mecanismos envolvidos com a sua progressão. No futuro, espera-se que estes conhecimentos auxiliem na criação de medicações mais eficazes para o tratamento desta doença. Para este tipo de estudo é necessário dispor de DNA de indivíduos que não seja portadores da doença, para comparação com DNA dos pacientes.

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo científico denominado: **"Estudo Multicêntrico sobre genética da Doença de Parkinson em pacientes Latino-Americanos"**. Para participar deste estudo, você não poderá ter o diagnóstico de doença de Parkinson ou qualquer outra doença neurológica.

Este estudo se realizará da seguinte forma:

- Você fará uma consulta médica com um neurologista que verificará se você poderá participar do estudo como voluntário (a). O nosso projeto de pesquisa não envolve qualquer tipo de tratamento ou acompanhamento médico. Caso você venha a necessitar de acompanhamento médico deverá realizá-lo junto ao seu médico assistente.
- Você terá que fazer uma coleta de sangue. Durante a coleta de sangue de uma veia do antebraço, você poderá sentir algum desconforto pela picada da agulha e poderá apresentar uma mancha roxa por alguns dias, no local onde o sangue for coletado, mas isso nem sempre acontece. Se isso vier a ocorrer, os pesquisadores deste estudo estarão à sua disposição para esclarecimentos e orientações. O sangue colhido será utilizado para estudar as características genéticas dos voluntários normais.
- O procedimento e análise das amostras se realizarão em colaboração com outra instituição (internacional) com grande experiência na investigação das causas genéticas desta enfermidade, o laboratório do Dr. Cyrus Zabetian em Seattle, WA.
- O seu material genético (DNA) ficará estocado no Laboratório de Neurologia Experimental e Aplicada da Faculdad e medicina de Ribeirão Preto da USP e amostras serão enviadas para o laboratório do Dr. Cyrus Zabetian em Seattle, WA.
- As amostras de sangue não terão nenhum dado que possa identificá-lo, já que serão codificadas por letras e números previamente ao seu envio ao laboratório. Estas amostras de sangue serão utilizadas unicamente para os objetivos do estudo e nunca poderão ser motivo de transação comercial. Sempre será garantido seu anonimato durante todo o estudo.
- Os resultados dos testes realizados com o seu sangue serão mantidos sob estrita confidencialidade de acordo com o estabelecido pelos critérios da boa prática clínica e a Declaração de Helsinki. Os resultados poderão ser publicados em revistas científicas garantindo em todo momento o anonimato. A sua identidade não será revelada, apenas os pesquisadores responsáveis pelo estudo terão acesso aos seus dados.

- Você tem o direito de querer ou não ser informado sobre o resultado do seu exame. Caso deseje conhecer o resultado do seu exame, deverá nos informar no ato da coleta de sangue. O resultado do exame será entregue ao seu médico assistente, o qual ficará responsável por comunicar-lhe o resultado.
- Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
- O estudo será totalmente gratuito, você não terá que pagar nada por ele e nem receberá compensação financeira pelo mesmo.
- Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Vitor Tumas, que pode ser encontrado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Disciplina de Neurologia, Setor de Distúrbios do Movimento. Telefone(s) 3602 2436, 3602 2391. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Av. Bandeirantes, 3.900 - Campus Universitário - Monte Alegre - 14.048-900 E-mail: cep@hcrp.fmrp.usp.br
- É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e você poderá deixar de participar do estudo. Caso você não queira ou desista de participar desse estudo, isto não o prejudicará em nada com relação ao seu acompanhamento médico de rotina, caso venha a necessitar do mesmo.
- Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos, o participante tem direito a tratamento médico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

DECLARAÇÃO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o **"Estudo Multicêntrico sobre genética da Doença de Parkinson em pacientes Latino-Americanos"**. Eu discuti com a Dr. Vitor Tumas e/ou Dr. _____ sobre a minha decisão em participar deste estudo.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Assinatura:

Nome completo do Paciente:	
Endereço	
Cidade:	Estado:
CEP:	Telefones:
Data:	

Assinatura:

Nome da testemunha do paciente:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo. *(Somente para o responsável do projeto)*

Assinatura do responsável pelo estudo
Data:

ANEXO E – Termo de Consentimento Pacientes

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Estudo genético na Doença de Parkinson – Participação no Estudo Multicêntrico Latino-Americano em Genética na Doença de Parkinson.
Pacientes

Os estudos genéticos na Doença de Parkinson têm contribuído muito para uma maior compreensão sobre a forma como esta doença se instala e os mecanismos envolvidos com a sua progressão. No futuro, espera-se que estes conhecimentos auxiliem na criação de medicações mais eficazes para o tratamento desta doença.

Você está sendo convidado a participar de um estudo científico denominado: **"Estudo Multicêntrico sobre genética da Doença de Parkinson em pacientes Latino-Americanos"**. Este estudo pretende verificar se você ou sua família têm alguma alteração genética que possa ser responsável pelo aparecimento da doença de Parkinson. Sua participação neste estudo é voluntária, em qualquer momento você poderá retirar seu consentimento sem ter que dar qualquer explicação, e sem que isto repercuta em seus cuidados médicos.

Este estudo se realizará da seguinte forma:

- Em uma consulta de rotina no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas, em que você é acompanhado, serão coletados alguns dados sobre você, sua doença e sua família, que ficaram armazenados em forma de código para proteger sua identidade e da sua família. Importante ressaltar que o seu acompanhamento médico continuará sendo feito pelo seu médico assistente, o nosso projeto não envolve qualquer tipo de tratamento ou acompanhamento médico. Quaisquer dúvidas a respeito de seu diagnóstico deverão ser esclarecidas junto ao seu médico assistente.
- Você terá que fazer uma coleta de sangue. Durante a coleta de sangue de uma veia do antebraço, você poderá sentir algum desconforto pela picada da agulha e poderá apresentar uma mancha roxa por alguns dias, no local onde o sangue for coletado, mas isso nem sempre acontece. Se isso vier a ocorrer, os pesquisadores deste estudo estarão à sua disposição para esclarecimentos e orientações.
- O sangue colhido será utilizado para o estudo genético da sua doença.
- O seu material genético (DNA) ficará estocado no Laboratório de Neurologia Experimental e Aplicada da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. A análise das amostras se realizará em colaboração com outra instituição (internacional) com grande experiência na investigação das causas genéticas desta enfermidade, o laboratório do Dr. Cyrus Zabetian em Seattle, WA, sempre garantindo o anonimato do paciente durante todo o processo. As amostras de sangue não terão nenhum dado que possa identificar o paciente, já que estarão codificadas por letras e números previamente ao envio ao laboratório. Estas amostras de sangue serão utilizadas unicamente para os objetivos do estudo e nunca poderão ser motivo de transação comercial.
- Os resultados serão mantidos sob estrita confidencialidade de acordo com o estabelecido pelos critérios da boa prática clínica e a Declaração de Helsinki. Os resultados poderão ser publicados em revistas científicas garantindo em todo momento o anonimato.
- Você tem o direito de querer ou não ser informado sobre o resultado do seu exame. Caso deseje conhecer o resultado do seu exame, deverá nos informar no ato da coleta de

sangue. O resultado do exame será entregue ao seu médico assistente, o qual ficará responsável por comunicar-lhe o resultado e prestar todos os esclarecimentos sobre o exame, através de aconselhamento genético. O aconselhamento genético será realizado por um dos médicos pesquisadores, que lhe irá informar sobre a evolução de sua doença e a possibilidade de transmissão genética no caso de ser detectada a alteração genética estudada. Você não precisará pagar nada por isso. Você deverá manter seu endereço e telefone constantemente atualizados junto ao seu médico assistente, para que possa ser contatado pelo mesmo e informado sobre estes resultados ou resultados futuros que possam ser de seu interesse.

- A sua identidade não será revelada, apenas os pesquisadores responsáveis pelo estudo terão acesso aos seus dados.
- Se um parente seu fizer parte do estudo, ele também terá que ler e assinar o termo de consentimento.
- Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
- O estudo será totalmente gratuito, você não terá que pagar nada por ele e nem receberá compensação financeira pelo mesmo.
- Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Vitor Tumas, que pode ser encontrado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Disciplina de Neurologia, Setor de Distúrbios do Movimento. Telefone(s) 3602 2436, 3602 2391. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Av. Bandeirantes, 3.900 - Campus Universitário - Monte Alegre - 14.048-900 E-mail: cep@hcrp.fmrp.usp.br
- É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo. Caso você não queira ou desista de participar desse estudo, isto não o prejudicará em nada com relação ao seu acompanhamento médico de rotina, caso venha a necessitar do mesmo.
- Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos, o participante tem direito a tratamento médico na Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

DECLARAÇÃO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o **"Estudo Multicêntrico sobre genética da Doença de Parkinson em pacientes Latino-Americanos"**. Eu discuti com a Dr. Vitor Tumas e/ou Dr. _____ sobre a minha decisão em participar deste estudo.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Assinatura:

Nome completo do Paciente:	
Endereço	
Cidade:	Estado:
CEP:	Telefones:
Data:	

Assinatura:

Nome da testemunha do paciente:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo. *(Somente para o responsável do projeto)*

Assinatura do responsável pelo estudo
Data:

ANEXO F – Termo de Guarda de Material

TERMO DE CONSENTIMENTO DE GUARDA DE MATERIAL

O preenchimento e assinatura desse termo de consentimento têm como objetivo obtermos sua autorização para uma amostra de sangue coletada do(a) Sr(a) _____ .

O objetivo desse armazenamento é ter a disposição amostras de DNA de pacientes e indivíduos normais para que possam servir no futuro para realização de novos exames ou pesquisas médicas. Este banco de amostras será chamado de "Banco de Amostras de DNA de Pacientes Portadoras de Doenças Extrapiramidais – BANEXP".

O material doado será guardado no Laboratório de Neurologia Experimental e Aplicada da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP sob inteira responsabilidade dos Professores Wilson Marques Jr. E Vitor Tumas. Ele será identificado por um número, de forma a garantir o total sigilo sobre sua identidade e seus dados clínicos, que não poderão ser revelados sem a sua autorização. O Sr(a) também poderá a qualquer momento solicitar a destruição do material armazenado nesse banco de amostras sem sofrer qualquer represália, discriminação ou prejuízo por causa disso.

Para que seu material seja utilizado em qualquer pesquisa, sempre será novamente solicitada a sua autorização. Todas as pesquisas também deverão ser previamente autorizadas por um Comitê de Ética em Pesquisa e o(a) Sr(a) será comunicado(a) e poderá concordar ou não com o uso do material neste estudo.

O(A) Sr(a) sempre será informado(a) sobre os resultados obtidos pelos estudos realizados com seu material e poderá eventualmente se beneficiar das descobertas que esses estudos propiciarem.

Na data da coleta, o Sr(a) será avaliado pelo clínico responsável e várias informações clínicas serão armazenadas junto com sua amostra de sangue.

Eu autorizo que as amostras de meu sangue sejam guardadas para uso futuro após o meu consentimento.

Assinatura

Data:

Nome do paciente:

Eu conversei sobre a guarda de material em banco de amostra com o paciente utilizando uma linguagem adequada e apropriada. Acretido que informei o suficiente para a tomada de decisão de maneira livre e esclarecida

---

Assinatura do médico Data:

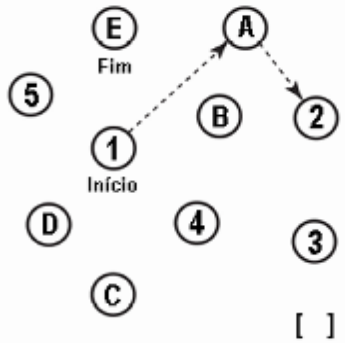
Nome, endereço e telefone dos responsáveis pelo banco de amostras:
Prof. Dr. Wilson Marques Jr. e Prof. Dr. Vitor Tumas
Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica.
Hospital das Clíonicas de Ribeirão Preto – USP
Ribeirão Preto – SP – Brasil
14040-900
Telefones: (16)36022391 – (16)36022616.

Anexo G – Folha de teste do MoCA -BR (Montreal Cognitive Assessment versão Brasileira)[63]

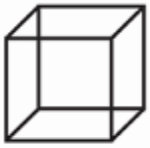
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____ Data de nascimento: __/__/__
Escolaridade: _____ Data de avaliação: __/__/__
Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA — Pontos



[ ]



Copiar o cubo [ ]

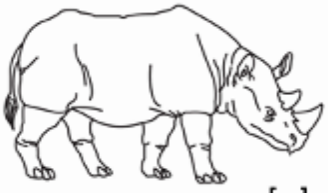
Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)

[ ] Contorno [ ] Números [ ] Ponteiros

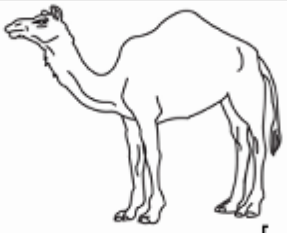
__/5

NOMEAÇÃO

[ ]



[ ]



[ ]

__/3

MEMÓRIA

Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos

	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho
1ª tentativa					
2ª tentativa					

Sem Pontuação

ATENÇÃO

Leia a seqüência de números (1 número por segundo)

O sujeito deve repetir a seqüência em ordem direta [ ] 2 1 8 5 4
O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta [ ] 7 4 2

__/2

Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.
[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

__/1

Subtração de 7 começando pelo 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65
4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto

__/3

LINGUAGEM

Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. [ ]
O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. [ ]

__/2

Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [ ]_____ (N ≥ 11 palavras)

__/1

ABSTRAÇÃO

Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [ ] trem - bicicleta [ ] relógio - régua

__/2

EVOCAÇÃO TARDIA

Deve recordar as palavras SEM PISTAS	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
OPCIONAL Pista de categoria						
Pista de múltipla escolha						

__/5

ORIENTAÇÃO

[ ] Dia do mês [ ] Mês [ ] Ano [ ] Dia da semana [ ] Lugar [ ] Cidade

__/6

© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org
Versão experimental Brasileira: *Ana Luisa Rosas Sarmento*
Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman
(UNIFESP-SP 2007)

TOTAL
Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade __/30

ANEXO H – Escala Hoehn e Yahr modificada[65]

Estágio	Achado clínico
0	Nenhum sinal da doença
1.0	Doença unilateral
1.5	Envolvimento unilateral e axial
2.0	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio
2.5	Doença bilateral leve, com recuperação no “teste do empurrão”
3.0	Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; capacidade para viver independente.
4.0	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda.
5.0	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda

ANEXO I – Folha de avaliação de diagnóstico para provável DDP recomendado por "Movement Disorder Task Force"

		Sim	Não
1.	Doença de Parkinson	□	□
2.	Doença de Parkinson iniciada antes da demência	□	□
3.	MEEM < 26	□	□
4.	déficit cognitivo severo o suficiente para causar impacto na vida diária	□	□
5.	comprometimento cognitivo (para marcar sim 2 dos 4 testes abaixo devem estar alterados) Marque os alterados: □ meses em ordem reversa ou 7 do MEEM □ fluência léxica ou desenho do relógio □ pentágonos do MEEM □ recordação de palavras do MEEM	□	□
6.	Ausência de depressão maior	□	□
7.	Ausência de delirium	□	□
8.	Ausência de outras alterações que possam confundir o diagnóstico	□	□

Para o diagnóstico é necessário que todos os itens sejam marcados sim