

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**SAMUEL ANTONIO FREITAS**

Os transtornos do sono em pacientes com doença de Parkinson estão associados ao risco de morrer ou desenvolver demência?

Ribeirão Preto - SP  
2022

**SAMUEL ANTONIO FREITAS**

**Os transtornos do sono em pacientes com doença de Parkinson  
estão associados ao risco de morrer ou desenvolver demência?**

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção de título de Mestre em Ciências. Programa: Medicina (Neurologia).

Área de Concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Vítor Tumas

Ribeirão Preto - SP  
2022

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

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

## FICHA CATALOGRÁFICA

Freitas, Samuel Antonio

Os transtornos do sono em pacientes com doença de Parkinson estão associados ao risco de morrer ou desenvolver demência?/ Samuel Antonio Freitas, Ribeirão Preto - 2022  
105 p. : il. : 30cm.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências. Programa: Medicina (Neurologia). Área de concentração: Neurologia.  
Orientador: Vitor Tumas

1. Doença de Parkinson; 2. Transtornos Cognitivos; 3. Sono.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Samuel Antonio Freitas

Os transtornos do sono em pacientes com doença de Parkinson estão associados ao risco de morrer ou desenvolver demência?

Dissertação apresentada ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências. Programa: Medicina (Neurologia). Área de concentração: Neurologia.

Área de concentração: Neurologia

Aprovado em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

### BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_  
Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, irmão e familiares, por serem meu porto seguro em momentos em que os mares revoltos da ansiedade me afastavam do propósito maior.

Aos amigos que compreenderam minha ausência e reclusão necessários a conclusão dos desafios.

A minha namorada, minha companheira e confidente.

A todos que cederam de forma altruísta seu bem mais precioso em benefício de minha evolução; “o tempo”.

## AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos ao Setor de Distúrbios de Movimento e Neurologia Comportamental do Hospital das Clínicas pela oportunidade de engrandecimento intelectual, psicológico e profissional.

Minhas deferências a Dra. Nyanne Beckmann Bosaipo pela paciência, dedicação, inteligência e discernimento em seu processo discente de orientação. A Mariana Ribeiro Maniglia, pela disposição e companheirismo no processo de aferição, aquisição e processamento de dados neuropsicológicos. A disponibilidade de Angela Vieira Pimentel, reduzindo as dificuldades impostas pelos meandros no processamento de dados e revisão de prontuários. A Manuelina Mariana Capellari Macruz Brito pela organização e disponibilidade na organização e processamento de dados.

Meus agradecimentos a Luci Rose Nassif Menezes pela preocupação, acolhimento e respeito quando solicitada orientação sob situações corriqueiras e emergenciais.

Minhas deferências ao professor Dr. Vitor Tumas pela atenção, paciência e compromisso fidedigno fundamental à conclusão deste trabalho.

Aos meus colegas de residência que com muita paciência estiveram presentes nos momentos mais difíceis deste percurso.

Meus agradecimentos a minha amiga Mariana Linhares, com seu exemplo de organização, amizade e profissionalismo.

A grande amizade e aprendizagem recebida pela neuropsicóloga Maria Carolina Antunes Fontana.

A oportunidade de ter encontrado em momento tão turbulento a paz e sabedoria de alguém muito especial; Ariane Brocardo dos Santos.

Aos meus amigos Rafael Frizon, Marco Antonio dos Santos e Lucas Facchin, também neurologistas.

Ao meu pai, Neylor Jacksom Freitas, minha mãe, Sandra Teresinha Rayser Freitas e meu irmão, Vinícius Rafael Freitas pelo auxílio e determinação em momento de enfermidade.

A todos os pacientes que, humildemente cederam, seu bem mais precioso e escasso; o tempo.

Minhas considerações aos que não puderam estar presentes na etapa concludente deste trabalho mas que contribuíram para aprendizagem científica.

#### Apoio Financeiro

O presente estudo foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)

## RESUMO

Freitas, S. A. 2022. **Os transtornos do sono em pacientes com doença de Parkinson estão associados ao risco de morrer ou desenvolver demência?** Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

**Introdução:** A doença de Parkinson (DP) é a causa mais comum de parkinsonismo, síndrome caracterizada por bradicinesia, rigidez muscular e tremor de repouso. Sua prevalência aumentou no último século, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum. Suas causas ainda não estão estabelecidas, com fatores ambientais e genéticos aparecendo como candidatos potenciais. Seu tratamento está centrado no emprego de fármacos com atividade dopaminérgica, todavia incapazes de modificar o curso da doença. Dentre os distúrbios não motores, destacamos os transtornos cognitivos e de sono, muitas vezes precedendo em anos os sintomas motores. A prevalência de DP-CCL e DDP pode variar de 25% a 80% em ambulatórios especializados. O sono representa a “suspensão reversível da interação sensorio motor com o ambiente, geralmente associada à imobilidade”. Tem sido postulado sua importância para a plasticidade neuronal, consolidação da aprendizagem e clearance de substâncias amiloides, onde a perturbação na quantidade e qualidade do sono, parecem influenciar negativamente a cognição. **Objetivo:** Investigar se a presença de transtornos do sono estão relacionados à evolução da perda cognitiva e à sobrevida de pacientes com DP após 10 anos. **Métodos:** Através de um estudo de coorte, foram reavaliados 43 dos 79 indivíduos avaliados na etapa I. Os pacientes foram submetidos a reavaliação cognitiva seguindo os critérios propostos pelo algoritmo nível 2 de Dubois, 2007 e DP- CCL MDS, 2013. **Resultados:** Na etapa II foram avaliados 55% dos pacientes da etapa I. O tempo médio entre as duas avaliações foi de 105,8 meses. A amostra II foi composta por pacientes mais idosos ( $p < 0,001$ ), com menor escolaridade ( $p < 0,001$ ), usando antidepressivos com maior frequência ( $p = 0,001$ ), com sintomas mais graves ( $p < 0,001$ ), em estágios mais avançados da doença ( $p < 0,001$ ) e com desempenho inferior nos escores totais de MEEM e MDRS. Houve predominância de mulheres e menor escolaridade entre os pacientes que faleceram ( $X^2_{(1)} = 2,88$ ,  $p = 0,009$ ). O uso de antidepressivos e o tempo de sono REM, na avaliação inicial, foi proporcionalmente maior entre os pacientes que sobreviveram ( $X^2_{(1)} = 4,597$ ;  $p = 0,032$ ). Menor declínio cognitivo mensurado pela MDRS mostrou associação com menor dose diária equivalente de levodopa ( $p = 0,604$ ;  $p < 0,001$ ). Maior declínio cognitivo no MEEM foi relacionado a maior sonolência diurna medida pela escala de Epworth ( $p = 0,414$ ,  $p = 0,009$ ) e menor proporção de sono N1 ( $p = -0,404$ ,  $p = 0,012$ ). O maior declínio no domínio de memória em MDRS foi relacionado a menor porcentagem de sono total despendido na fase N1 ( $p = -0,364$ ,  $p = 0,025$ ) e como total de minutos em sono REM ( $p = -0,395$ ,  $p = 0,25$ ). A sobrevida geral da amostra foi de 79% em 62 meses. Pacientes com DDP tem o risco relativo para óbito aumentado em 4,74 vezes, com homens tendo 73% menor risco relativo de morte. **Conclusão:** Pacientes com DP apresentam evolução mais favorável quando foram associados a serem mais jovens, ter maior escolaridade, usar doses equivalentes menores de levodopa e ter menos sonolência diurna.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson, Transtornos Cognitivos, Sono



## ABSTRACT

Freitas, S. A. 2022. **Are sleep disorders in patients with Parkinson's disease associated with the risk of dying or developing dementia?** Dissertation (master's degree). Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is the most common cause of parkinsonism, a syndrome characterized by bradykinesia, muscle rigidity and resting tremor. Its prevalence has increased in the last century, being the second most common neurodegenerative disease. Its causes are not yet established, with environmental and genetic factors appearing as potential candidates. Its treatment is centered on the use of drugs with dopaminergic activity, however incapable of modifying the course of the disease. Among non-motor disorders, we highlight cognitive and sleep disorders, often preceding motor symptoms by years. The prevalence of DP-CCL and DDP can range from 25% to 80% in specialized outpatient clinics. Sleep represents the “reversible suspension of sensorimotor interaction with the environment, usually associated with immobility”. Its importance has been postulated for neuronal plasticity, consolidation of learning and clearance of amyloid substances, where the disturbance in the quantity and quality of sleep seems to negatively influence cognition. **Objective:** To investigate whether the presence of sleep disorders are related to the evolution of cognitive loss and survival of patients with PD after 10 years. **Methods:** Through a cohort study, 43 of the 79 individuals assessed in stage I were reassessed. The patients underwent cognitive reassessment following the criteria proposed by the level 2 algorithm of Dubois, 2007 and DP-CCL MDS, 2013. **Results:** In stage II, 55% of the patients in stage I were evaluated. The average time between the two evaluations was 105.8 months. Sample II consisted of older patients ( $p < 0.001$ ), with less education ( $p < 0.001$ ), using antidepressants more frequently ( $p = 0.001$ ), with more severe symptoms ( $p < 0.001$ ), in more advanced stages of disease ( $p < 0.001$ ) and with lower performance in MMSE and MDRS total scores. There was a predominance of women and lower education among the patients who died ( $X^2(1) = 2.88$ ,  $p = 0.009$ ). The use of antidepressants and REM sleep time, at baseline, was proportionally higher among surviving patients ( $X^2(1) = 4.597$ ;  $p = 0.032$ ). Lower cognitive decline measured by MDRS was associated with lower equivalent daily dose of levodopa ( $\rho = 0.604$ ;  $p < 0.001$ ). Greater cognitive decline on the MMSE was related to greater daytime sleepiness measured by the Epworth scale ( $\rho = 0.414$ ,  $p = 0.009$ ) and lower proportion of N1 sleep ( $\rho = -0.404$ ,  $p = 0.012$ ). The greatest decline in the memory domain in MDRS was related to the lowest percentage of total sleep spent in phase N1 ( $\rho = -0.364$ ,  $p = 0.025$ ) and the total number of minutes in REM sleep ( $\rho = -0.395$ ,  $p = 0.25$ ). The overall survival of the sample was 79% at 62 months. Patients with PDD have a 4.74-fold increased relative risk of death, with men having a 73% lower relative risk of death. **Conclusion:** Patients with PD had a more favorable evolution when they were associated with being younger, having higher education, using lower equivalent doses of levodopa and having less daytime sleepiness.

**Keywords:** Parkinson's disease, Cognitive Disorders, Sleep.

## LISTA DE FLUXOGRAMAS

<b>Fluxograma 1</b> - fluxograma propositivo para verificação de possíveis desfechos por temporalidade após embasamento literário, hipotetizando a influência de distúrbios do sono sob transtornos cognitivos na DP como proposta para elaboração do estudo .....	29
<b>Fluxograma 2</b> - aplicação do algoritmo “Nível 2” implica na associação do algoritmo 1 junto a aplicação de baterias neuropsicológicas. ....	36
<b>Fluxograma 3</b> - DPN: Doença de Parkinson Normal; DP-MCI: Mild Cognitive Impairment (Comprometimento Cognitivo Leve na doença de Parkinson); DDP: Demência na doença de Parkinson; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; MDRS: Mattis Dementia Rating Scale (Escala de gravidade de demência de Mattis); FAQ: Escala de funcionalidade Pfeffer; Testes de cognição Global: MEEM e/ou Mattis.....	46
<b>Fluxograma 4</b> - fluxograma demonstrando o processo de seleção da amostra tendo como base na Etapa I até Etapa II. *n= perderam seguimento; avaliação parcial por Sars-Covid-19. **Amostra inicial =79, perda de seguimento = 3, óbitos = 28, não compareceram para reavaliação = 4, exclusão após revisão do diagnóstico = 1, avaliação parcial = 7 (4 realizaram apenas a avaliação médica; 3 realizaram apenas a avaliação neuropsicológica).....	47
<b>Fluxograma 5</b> - fluxograma demonstrando o processo de seleção da amostra Etapa I. *n= número de pacientes.....	49
<b>Fluxograma 6</b> - Caracterização de toda a amostra avaliada do estudo. *DP: Doença de Parkinson .....	50

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Evolução dos pacientes a partir do diagnóstico do estado cognitivo dos 78 pacientes avaliados na etapa I, e após a reavaliação ou não na etapa II do estudo.....	51
<b>Tabela 2</b> - <b>Comparação entre as características sociodemográficas e clínicas caracterizadas nas amostras Etapa I e Etapa II.</b> Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %), ou, média $\pm$ desvio padrão.....	53
<b>Tabela 3</b> - <b>Comparação dos participantes das etapas I e II em relação ao funcionamento cognitivo.</b> Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média $\pm$ desvio padrão.....	54
<b>Tabela 4</b> - <b>Comparação dos participantes das etapas I e II em relação às características dos pacientes relacionadas à percepção do sono.</b> Dados apresentados como média $\pm$ desvio padrão.....	54
<b>Tabela 5</b> - <b>Análise das características sociodemográficas e clínicas dos participantes da amostra na etapa I que tiveram ou não o diagnóstico de DDP na etapa II de reavaliação.</b> Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média $\pm$ desvio padrão .....	55
<b>Tabela 6</b> - <b>Análise das características cognitivas dos participantes da amostra na etapa I que tiveram ou não o diagnóstico de DDP na etapa II de reavaliação.</b> Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média $\pm$ desvio padrão .....	56
<b>Tabela 7</b> - <b>Análise das características clínicas do sono e da sonolência diurna avaliadas por escalas, diagnósticos de transtornos do sono e aspectos polissonográficos dos participantes da amostra na etapa I que tiveram ou não o diagnóstico de DDP na etapa II de reavaliação.</b> Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média $\pm$ desvio padrão.....	58
<b>Tabela 8</b> - <b>Análise das características sociodemográficas e clínicas dos participantes da amostra na etapa I</b> que evoluíram ou não para óbito na etapa II de reavaliação. Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média $\pm$ desvio padrão.....	59
<b>Tabela 9</b> - <b>Análise das características cognitivas dos participantes da amostra na etapa I</b> que evoluíram ou não para óbito na etapa II de reavaliação. Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média $\pm$ desvio padrão. ....	60
<b>Tabela 10</b> - <b>Análise das características clínicas do sono e da sonolência diurna avaliadas por escalas, diagnósticos de transtornos do sono e aspectos polissonográficos dos participantes da amostra na etapa I</b> que evoluíram ou não para óbito na etapa II de reavaliação. Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média $\pm$ desvio padrão .....	62
<b>Tabela 11</b> - Correlações entre a variação no escore total da MDRS e do MEEM com as variáveis da avaliação inicial (etapa I), sendo idade, escolaridade, tempo de duração da doença, dose equivalente de levodopa, escore na MDS-UPDRS. ....	64
<b>Tabela 12</b> - Correlações entre a variação no escore total da MDRS e MEEM com as variáveis da avaliação inicial (etapa I), as escalas de sono (PDSS, PSQI e ESE) e variáveis medidas na polissonografia .....	65
<b>Tabela 13</b> - Correlações entre a variação no escore total da MDRS e MEEM com as variáveis da avaliação inicial (etapa I) polissonográficas .....	65
<b>Tabela 14</b> - Correlações entre a variação no escore dos subdomínios da MDRS e da fluência verbal categórica com as variáveis da avaliação inicial (etapa I), sendo idade, escolaridade, tempo de duração da doença, dose equivalente de levodopa e escore na MDS-UPDRS.....	66
<b>Tabela 15</b> - Correlações entre a variação no escore dos subdomínios da MDRS e da fluência verbal categórica com as variáveis da avaliação inicial (etapa I), sendo os escores obtidos nas escalas de sono (PDSS, PSQI e ESE) e variáveis medidas na polissonografia .....	68
<b>Tabela 16</b> - Correlações entre a variação no escore dos subdomínios da MDRS e da fluência verbal categórica com as variáveis da avaliação inicial (etapa I), sendo as variáveis medidas na polissonografia .....	68
<b>Tabela 17</b> - Variáveis associadas ao óbito verificado até a etapa II .....	69
<b>Tabela 18</b> - Preditores e coeficientes padronizados.....	72

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Gráficos de correlação entre a variação do escore em testes de cognição e características da amostra verificadas na etapa I.....	64
<b>Figura 2</b> - Correlações entre a dose total diária de levodopa e a variação nos subdomínios específicos .....	67
<b>Figura 3</b> - Função de sobrevivência com desfecho óbito em pessoas com doença de Parkinson.....	71
<b>Figura 4</b> - Sobrevivência acumulada dos participantes incluídos na amostra da etapa I segundo os desfechos de demência e comprometimento cognitivo leve .....	72

## LISTAS DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALMA: Alternating Leg Muscle Activation

AOS: Apneia Obstrutiva do Sono

AQP- 4: Aquaporina 4

CTT: Color Trail Test

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

DP: Doença de Parkinson

DP-CCL: Doença de Parkinson com Comprometimento Cognitivo Leve

DP-CN: Doença de Parkinson Cognitivamente Normais

DP-MCI: Comprometimento Cognitivo Leve Relacionado a Doença de Parkinson

DMPM: Distúrbio da Movimentação Periódica dos Membros

DPN: Doença de Parkinson Normal

DDP: Demência na Doença de Parkinson

EEG: Eletroencefalograma

EFM = Excessive Fragmentary Myoclonus

ESE: Escala de Sonolência de Epworth

ESS: Epworth Sleepiness Scale

FAS: Teste de Fluência Verbal Léxica

FVS: Teste de Fluência Verbal Semântico (categoria animais)

GABA: Ácido Gama Aminobutírico

HFT Hypnagogic Foot Tremor

HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

HY: Escala de Hoehn e Yahr

IAH: Índice de Apnéia e Hipopnéia

IC: Insônia Crônica

ICSD-3: International Classification of Sleep Disorders - third edition

IDR total: Índice de Distúrbios Respiratórios

Índice PLM: Periodic Legs Movements

LEDD: Load Equivalent Diary levodopa Dose

LDT: Laterodorsal Tegumentar

MDRS: Mattis Dementia Rating Scale

MDS: Movement Disorders Society

MEEM: Mini Exame do Estado Mental

MOCA: Montreal Cognitive Assessment

N1 min : Duração em minutos fase N1 do sono em relação cada ciclo de sono

N1: Não – REM fase 1

N1 TTS %: Percentual fase N1 do sono em relação a tempo total de sono (TTS)

N2: Não – REM fase 2

N2 TTS %: Percentual fase N2 do sono em relação a tempo total de sono (TTS)

N3: Não – REM fase 3

N3 TTS %: Percentual fase N3 do sono em relação a tempo total de sono (TTS)

NVMB: Núcleo Ventromedial Bulbar

NPP Núcleo Pedúnculo Pontino

NSLD: Núcleo Sublaterodorsal

NSPQ: Núcleo Supraquiasmático

OSA: Obstructive Sleep Apnea Obstrutiva do Sono

PPT: Núcleo Pedunculopontino Tegumentar

PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale

PDQ-39: The Parkinson's Disease Questionnaire

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

PSG: Polissonografia

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test

RCFT: Rey Complex Figure Test

REM min: Duração em minutos fase REM do sono em relação cada ciclo de sono

REM: Rapid Eye Movement

REM TTS %: Percentual fase sono REM do sono em relação a tempo total de sono (TTS)

SCID-D: Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos Dissociativos do DSM-IV

SCPVL: Substância Cinzenta Periaquedutal ventrolateral

SPI: Síndrome das Pernas Inquietas

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCSREM: Transtorno comportamental do sono REM

TPL: Tegumento Pontino Lateral

UPDRS :Unified Parkinson's Disease Rating Scale

VLPO: Núcleo Ventrolateral Pré-óptico

WASO: Wake time after sleep onset

## SUMÁRIO

<b>FICHA CATALOGRÁFICA.....</b>	<b>3</b>
<b>BANCA EXAMINADORA .....</b>	<b>4</b>
<b>DEDICATÓRIA.....</b>	<b>5</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>6</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE FLUXOGRAMAS .....</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>12</b>
<b>SUMÁRIO.....</b>	<b>15</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
1.1 A DOENÇA DE PARKINSON.....	17
1.2 DISTÚRBIOS COGNITIVOS NA DOENÇA DE PARKINSON .....	19
1.3 O SONO .....	21
1.4 O SISTEMA GLINFÁTICO .....	23
1.5 DISTÚRBIOS DO SONO NA DOENÇA DE PARKINSON .....	23
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>30</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>30</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	30
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	30
<b>4 MÉTODOS .....</b>	<b>31</b>
4.1 DESENHO DO ESTUDO .....	31
4.2. CASUÍSTICA .....	31
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: .....	32
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: .....	32
4.5 POLISSONOGRRAFIA .....	33
4.6 REAVALIAÇÃO DOS PACIENTES (ETAPA II) .....	35

4.6.2 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DDP E INSTRUMENTOS UTILIZADOS CONFORME ALGORITMO NÍVEL 2 PROPOSTO POR DUBOIS ET AL, 2007 .....	36
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	48
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>49</b>
5.1 DESCRIÇÃO DA COORTE DE PACIENTES REAVALIADOS NA ETAPA II DO ESTUDO .....	49
5.2 EVOLUÇÃO DOS PACIENTES A PARTIR DA CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO COGNITIVO NA ETAPA I DO ESTUDO .....	51
5.3 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS 43 PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON REAVALIADOS NA ETAPA II DO ESTUDO EM RELAÇÃO À AMOSTRA DA ETAPA I .....	52
5.4 ANÁLISE DE DIVERSAS VARIÁVEIS AVALIADAS NA ETAPA I EM RELAÇÃO À EVOLUÇÃO PARA OS DESFECHOS PRINCIPAIS DEFINIDOS NA ETAPA II DO ESTUDO: DEMÊNCIA OU MORTE. ....	55
5.5 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA NA ETAPA I, EM RELAÇÃO À EVOLUÇÃO AO DESFECHO ÓBITO VERIFICADO NA ETAPA II....	59
5.7 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE PESSOAS COM DOENÇA DE PARKINSON AO LONGO DE 10 ANOS .....	69
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>73</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>77</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>86</b>
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	84
ANEXO B – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HC – FMRP -USP .....	90
ANEXO C – FICHA CLÍNICA.....	91



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 A DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson (DP) é a causa mais comum de parkinsonismo, denominação representativa sindrômica de doenças caracterizadas pela presença de bradicinesia, rigidez muscular e tremor de repouso (Armstrong & Okun, 2020). Ela foi descrita por James Parkinson em 1817, que através da observação de 6 casos clínicos descritos na monografia intitulada “An Essay on Shaking Palsy” abriu um novo capítulo na história da neurologia (Lees, 2017).

No início do século XIX, a antes desconhecida DP passou a ocupar lugar de destaque nos centros europeus e americanos de neurologia, chegando a ser a quarta doença mais diagnosticada na Clínica Salpêtrière em Paris (Duvoisin, 1987). A prevalência da doença aumentou drasticamente no último século, sobretudo nas últimas décadas (Ray Dorsey et al., 2018). Estimativas apontaram que em 2016 havia 6,2 milhões de pessoas acometidas no mundo todo em comparação a 2,4 milhões em 1990. O aumento seria justificado principalmente pelo envelhecimento populacional e o aumento da longevidade. A atual estimativa é de que a doença acometa cerca de 1% da população acima dos 60 anos de idade, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum, perdendo apenas para a doença de Alzheimer (Tysnes & Storstein, 2017). No Brasil, um estudo epidemiológico apontou uma prevalência de 3,3% da população com mais de 64 anos de idade (Barbosa et al., 2006). A prevalência da doença aumenta com a idade, sendo incomum iniciar antes dos 50 anos de idade, e com pico de aparecimento na oitava década, e maior acometimento entre os homens (1,4 homens: 1 mulher). Acredita-se que fatores ambientais também possam ter contribuído para o aumento dos casos ao longo da história, especialmente a industrialização e subsequente exposição a fatores de risco documentados como metais pesados e pesticidas. A redução no hábito de fumar pode também ter contribuído, já que há evidências de que o tabagismo seja um fator protetor para a doença, com redução no risco relativo de cerca de 40% (Ray Dorsey et al., 2018).

Ao lado desses fatores de risco ambientais, se desenvolveu muito nos últimos anos a investigação sobre as bases neurogenéticas da DP, especialmente após a identificação de formas monogênicas como formas com herança autossômica dominante (SNCA, LRRK2, VPS35, ATXN2, EGCH1) e recessiva (PRKN e PINK1). Um estudo

brasileiro estimou que mutações no gene PRKN são a forma de herança autossômica recessiva mais comum de DP no Brasil, enquanto mutações no gene LRRK2 são a principal causa de DP monogênica com herança autossômica dominante (Santos-Lobato et al., 2021).

As causas do processo neurodegenerativo que levam à DP ainda não são conhecidas, mas há vários possíveis mecanismos envolvidos nesse processo. O diagnóstico patológico da doença exige a identificação dos corpos de Lewy nos neurônios remanescentes na substância nigra compacta (Goedert et al., 2013; Goedert & Compston, 2018). Atualmente, muitos acreditam que a formação dessas inclusões citoplasmáticas, com a deposição da proteína alfa-sinucleína no citoplasma dos neurônios, seja peça-chave no processo neurodegenerativo. E há várias tentativas terapêuticas focadas em prevenir ou reverter essa deposição (Armstrong & Okun, 2020). Desenvolver terapias ou intervenções que detenham ou retardem a progressão da doença é uma meta ambicionada, mas ainda não atingida na realidade.

A fisiopatologia dos sintomas motores clássicos associados a DP não é totalmente conhecida, mas a maioria desses sintomas responde à terapia dopaminérgica, especialmente à levodopa (Armstrong & Okun, 2020). O tratamento atual da doença é totalmente sintomático e especialmente baseado no uso dessas drogas. Entretanto, a DP tem apresentação clínica complexa, com vários sintomas não-motores associados e sintomas não-motores que não respondem ao tratamento tradicional. As principais manifestações motoras da DP decorrem da depleção dopaminérgica no estriado, que se deve à extensa degeneração dos neurônios da substância nigra compacta que formam a via nigroestriatal. Entretanto, a patologia da DP é extensa e difusa, e acomete vários outros núcleos e neurotransmissores no sistema nervoso central e periférico. A deposição de alfa-sinucleína nos corpos ou neuritos de Lewy é considerado o principal marcador desse processo degenerativo (Braak et al., 2003) Dessa forma, a doença evolui com o aparecimento de diversas manifestações clínicas que não respondem à terapia dopaminérgica.

Diversas observações apontam que o processo neurodegenerativo que leva à DP se inicia muitos anos antes das manifestações motoras ficarem clinicamente patentes. Diversas análises calcularam que os sintomas parkinsonianos são observados apenas depois que a perda neuronal dopaminérgica na substância nigra compacta atinge um limiar, ou seja, quando há perda de 70-80% dos terminais nervosos no corpo estriado, o que corresponderia à perda de 50-60% dos corpos celulares na substância

negra compacta (Agid, 1991). Isso significa que no momento do diagnóstico clínico a perda neuronal nesse núcleo já é muito avançada. Por isso, se houvesse um tratamento neuroprotetor eficaz, ele deveria ser iniciado muito antes da fase sintomática da doença, ou seja, na sua fase prodrômica (Poewe et al., 2017).

Apesar do sucesso da terapia dopaminérgica, há inúmeras lacunas no tratamento sintomático da DP. O tratamento atual aparentemente não interfere na evolução do processo neurodegenerativo, e por isso, os sintomas continuam a progredir. Muitas manifestações não-motoras como a perda cognitiva não têm um tratamento eficaz, e a demência, que pode afetar até 80% dos pacientes na fase avançada da doença, costuma se tornar o problema clínico mais relevante nesses pacientes (Hely et al., 2008a). O tratamento neuroprotetor ou modificador seria uma proposta de tratamento que seria capaz de interromper ou retardar a evolução do processo neurodegenerativo, ou de maneira prática, a evolução dos sintomas da doença (Kiebertz et al., 2021). Vários medicamentos já foram testados com essa finalidade, mas todas as tentativas até aqui fracassaram (Espay et al., 2018).

Dentre os distúrbios não motores relacionados à DP, podemos destacar a presença de dor, constipação, distúrbios da olfação, transtornos cognitivos e transtornos do sono, muitas vezes precedendo em anos os sintomas motores da doença (Armstrong & Okun, 2020; Mehta et al., 2008; Poewe et al., 2017).

## 1.2 DISTÚRBIOS COGNITIVOS NA DOENÇA DE PARKINSON

A perda cognitiva é muito comum em pacientes com DP e está presente desde as fases iniciais da doença (Aarsland et al., 2021; Kulisevsky & Pagonabarraga, 2009). O problema afeta a qualidade de vida e piora o prognóstico do paciente. Estima-se em estudos transversais em ambulatórios especializados que cerca de 25% dos pacientes tenham demência e que cerca de 40-50% dos pacientes com mais de 5 anos de doença tenham comprometimento cognitivo leve (CCL) (Aarsland et al., 2021). O CCL foi definido como o transtorno cognitivo intermediário entre o conceito de normalidade e o diagnóstico demencial, diferenciando-se deste último pela manutenção da funcionalidade (Flicker et al., 1991). Estudos em pacientes com DP apontam não apenas para padrões disexecutivos representados pela teoria da disfunção fronto-nigro-estriatal como comprometimento em múltiplos domínios cognitivos, a exemplificação da esfera atencional, linguagem, visuoespacial, memória além esfera executiva. Em 2016, Galtier

et al, em estudo observacional transversal, determinou prevalência de 60,5% de CCL em pacientes com DP com cerca de 96,2% destes pacientes apresentando CCL múltiplos de domínios com ênfase para além dos domínios atencional, visuoespacial, executivo e memória previamente já estabelecidos, como também prejuízo no domínio da linguagem (Galtier, Nieto A & Barroso et al., 2016).

Através do emprego de regressão logística eles estimaram relação diretamente proporcional da perda cognitiva à escores elevados na escala Hohen & Yahr, e inversamente proporcionais ao nível educacional, sendo que o domínio da memória foi preditivo para progressão de demência (Galtier et al., 2016).

A perda cognitiva é lentamente progressiva e a demência pode afetar até 80% dos pacientes após 20 anos de duração da doença (Hely et al., 2008). Os mecanismos desse processo são diversos e complexos. Aparentemente a deposição de alfa-sinucleína e da patologia do “tipo-Alzheimer” parecem ser os principais determinantes da perda cognitiva (Aarsland et al., 2021; Hely et al., 2008b). O acúmulo da proteína alfa-sinucleína secundário a processo anômalo de fosforilação de seus filamentos no âmbito biomolecular, verificados sob a óptica histopatológica dos corpos de Lewy e da teoria de deposição ascendente caudo-cranial de Braak propõem um contínuo sobre as manifestações motoras e não-motoras na DP (Braak et al., 2003). Nessa teoria o acometimento motor ficaria evidente nos estadios 3 e 4, enquanto que as manifestações neurocognitivas teriam sua manifestação clínica quando houvesse acometimento do allocórtex e neocórtex nos estadios 5 e 6 (Braak et al., 2003).

Não há tratamento medicamentoso efetivo para o CCL na DP. O tratamento da demência na DP é realizado com as mesmas drogas utilizadas para tratar a doença de Alzheimer, utilizando os anticolinesterásicos e a memantina, mas a eficácia terapêutica é muito limitada (Aarsland et al., 2021).

Seria muito importante desenvolver estratégias preventivas que pudessem atenuar ou retardar a instalação da perda cognitiva na DP.

### 1.3 O SONO

A palavra “sono” tem por sua base etimológica a palavra latina “somnus” e do Indo - Europeu “Sweep” tendo como sinônimo dormir (“Origem da palavra SONO - Etimologia - Dicionário Etimológico,” (DA et al, 2008). Na antiguidade encontramos relatos na mitologia grega atribuindo "Hipnos" a seu irmão gêmeo “Tanatus” e assim caracterizando a percepção de que o sono estava relacionado à morte . Sob a perspectiva das ciências da saúde identificamos como definição a descrição de um estado fisiológico em que ocorre a “suspensão prontamente reversível da interação sensório-motor com o ambiente, geralmente associada à posição reclinada e à imobilidade”.

Sob as bases neurofisiológicas podemos distinguir quatro fases do sono, sendo a fase REM e três fases distintas de sono não REM, respectivamente caracterizando REM, N1, N2, N3. A fase REM é caracterizada pela ocorrência do movimento rápido dos olhos associados a atonia muscular, a fase N1 caracteriza-se pela progressiva lentificação das ondas com a presença de ondas Tetas visualizadas no eletroencefalograma (EEG) pela frequência de 7 a 9 Hz, na fase N2 além da perda da consciência, são identificados o aparecimento de grafoelementos específicos do sono como o complexo K, enquanto a fase N3, caracteriza-se pelo sono profundo e aparecimento de ondas lentas do tipo delta em frequência de 1 a 3 Hz. É sugerido que o aparecimento de ondas teta durante a fase REM seja oriunda de neurônios pré-ceruleus e a atonia seja induzida por neurônios localizados na região sublaterodorsal, REM-ON, enquanto o REM-OFF oriundo da parte ventral periaquedutal do tegmento pontino. Ao processo de inibição e ativação de forma alternada entre os estágios de REM-ON e REM-OFF, define-se o conceito de alça (flip-flop).

O controle sobre o ciclo sono vigília sofre influência da luminosidade, que através de sua atuação sob os fotorreceptores retinianos sob o núcleo supra-quiasmático(nSPQ) localizado no hipotálamo anterior e sua modulação pela melatonina, um hormônio produzido pela glândula pineal.(CLAUSTRAT; LESTON, 2015; DA et al, 2008).O ciclo circadiano apresenta mudanças ao longo da vida, sendo mais prolongado na primeira infância e caracterizado por menor latência ao sono REM com duração de até 18 horas

ao nascimento com redução progressiva até estabilização mediana durante a vida adulta com manutenção em torno de 8 a 9 horas (Gastaut et al., 1966).

As bases neurobiológicas do sono ainda continuam a ser elucidadas, com destaque as pesquisas realizadas por Moruzzi e Magoun em 1949 com identificação de conexões localizadas na parte superior do tronco cerebral com projeções a estruturas diencefálicas como tálamo e demais núcleos da base eram capazes de “dessincronizar” o córtex e, por sua vez, estavam relacionadas ao estado de vigília (Moruzzi & Magoun, 1995). Alguns núcleos colinérgicos tem papel de destaque para o despertar, como núcleo pedunculo pontino tegumentar (PPT) e o Laterodorsal Tegumentar (LDT), assim como núcleos não colinérgico, sobretudo gabaérgicos de localização prosencefálica (Saper et al., 2006).

Um grande número de neurotransmissores monoaminérgicos, representados pela norepinefrina produzidas no locus ceruleus, serotonina sintetizada no núcleos da rafe, ambos localizados no tronco cerebral e suas projeções para o diencefalo (DeCS, n.d.) e córtex (Schneider, 2020) tem caráter fundamental para implementação do sistema de vigília. Não podemos esquecer da participação de neurônios produtores de histamina localizados na região tuberomamilar e dopaminérgicos provenientes do pars compacta da substância negra mesencefálica, neurônios colinérgicos de alta densidade no núcleo frontobasal de Meynert e Núcleo Sub laterodorsal (NSLD), sendo estes últimos relacionados a fase de microdespertar identificados durante estudos neurofisiológicos com polissonografia como resultado desinibição talâmica e ativação cortical. O hipotálamo apresenta neurônios parabranquiais sensíveis a estímulos nócicos com aferência do sistema digestivo e respiratório, sobretudo glutamatérgicos, indutores de vigília e, em sua região lateral produtores de hipocretinas (orexinas), capazes de impor a manutenção das fases do sono pela inibição da atividade de neurônios monoaminérgicos, bem como recebendo contribuição da melatonina produzida no hipotálamo posterior para indução do sono REM. O Núcleo Ventrolateral Pré-óptico (VLPO) hipotalâmico e núcleo parafacial (Schneider, 2020) sobe modulação gabaérgica (Ácido Gama Aminobutírico - GABA) mantém influência sobre a manutenção do sono (Saper et al., 2006), sobretudo não REM, ficando evidente que a modulação desse sistema é realizada pela alternância de atividade imposta entre os neurônios da área VLPO inibindo a atividade de neurônios localizados na Substância Cinzenta Periaquedutal ventrolateral (SCPVL) e Tegumento Pontino Lateral (TPL) em oposição às aferências neuronais do (NSLD); o “ flip-flop” , capaz de inferir três estados básicos:

vigília, sono REM e sono não REM. (Saper et al., 2006; Schneider, 2020).

Tem sido postulado a importância do sono para a plasticidade neuronal, consolidação do processo de aprendizagem e clearance de substâncias amiloides, onde a perturbação na quantidade e qualidade do sono, como sua fragmentação, parecem ser capazes de influenciar negativamente a cognição.

#### 1.4 O SISTEMA GLINFÁTICO

Até 2012 acreditava-se que o cérebro era capaz de realizar o clearance dos seus próprios metabólitos, sendo sua perfusão determinada pela intrincada relação entre aporte arterial, fluxo do líquido cefalorraquidiano e drenagem venosa subsequente. A partir desta data, através da infusão de contraste por via intratecal, foi reconhecida a presença de um sistema de efluxo de metabólitos regulados por canais de aquaporina 4 (AQP-4) presentes nos podócitos dos astrócitos, células componentes da micróglia e responsáveis pela determinação e regulação dos espaços perivasculares.

Esse sistema sofre influência do índice de pulsatilidade arterial e, por sua vez, dependente da integridade do sistema cardiovascular e microvascular. Em inferência aos processos biomoleculares, o sistema glinfático tem importância no clareamento de substâncias amiloidogênicas envolvidas na gênese de doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer, DP, Paralisia Supranuclear Progressiva, Atrofia de Múltiplos Sistemas, Demência de Corpos de Lewy, Doença de Huntington e Demência Frontotemporal. Foi possível demonstrar que esse sistema sofre influência do ciclo circadiano, estando sob maior atividade durante a fase do sono de ondas lentas, sono profundo, evidenciado polissonograficamente pela fase "N3; fase mais afetada pelo processo de senescência, sendo caracterizada por sua redução ou até mesmo supressão. É possível aventar que tanto o processo inflamatório gerado pela deposição de proteínas anômalas com comportamento priônico resultantes do metabolismo cerebral, quanto a deturpação da funcionalidade desse sistema estejam envolvidos na fisiopatologia de transtornos cognitivos vinculados a doenças neurodegenerativas. (Christensen et al., 2021).

#### 1.5 DISTÚRBIOS DO SONO NA DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson está associada a inúmeros distúrbios do sono com

prevalência estimada entre 60% a 90% dos pacientes, conforme evidências encontradas pelo próprio estudo de Fase I ao qual este trabalho esta embasado, que teve por objetivo, além de estimar a prevalência de problemas variados do sono, como: insônia crônica, transtorno comportamental do sono REM (TCSREM), apneia obstrutiva do sono (AOS), síndrome das pernas inquietas (SPI), distúrbio da movimentação periódica dos membros (DMPM), noctúria, narcolepsia e desordens do ciclo circadiano, avaliar a qualidade de vida nestes pacientes (Albers et al., 2017; Sobreira-Neto et al., 2015, 2019, 2020, 2021).

A dopamina tem influência direta no estado de vigília, sendo que tanto a evolução da doença, quanto a terapêutica medicamentosa com uso de levodopa e agonistas dopaminérgicos têm grande influência na qualidade do sono (Mehta et al., 2008).

A correlação entre TCSREM e a DP ganharam notoriedade após 1996, quando Schenck identificou a prevalência de 38% de parkinsonismo em pacientes caracterizados previamente com TCSREM idiopático. Esse diagnóstico é prodromico a cerca de 90% dos casos de sinucleinopatias (Albers et al., 2017; Schenck et al., 1996) Em sua gênese, postula-se a perda de neurônios monoaminérgicos do locus ceruleus, substância negra mesencefálica e suas interconexões com regiões específicas do bulbo e ponte com deferência especial ao núcleo pedúnculo pontino (NPP) (Schenck et al., 1996) e em específico o núcleo ventromedial bulbar (NVMB) com neurônios GABA (ácido gama Amino butírico)/glicina responsáveis pela hiperpolarização de motoneurônios somáticos durante o sono paradoxal - REM (Garcia-Ptacek & Kramberger, 2016; Schenck et al., 1996). A presença TCSREM representa um transtorno do sono no qual a “fase do sono-REM”, em que normalmente ocorrem o sonhos e atonia muscular, esta última permaneça prejudicada, fazendo com que os sonhos sejam “vivenciados” pela manifestação do “fenômeno motor”, sendo considerado um forte preditor sobre o acometimento neurodegenerativo cerebral secundário a sinucleinopatias, exemplificadas, neste contexto, pela Doença de Parkinson (DP), Demência por Corpos de Lewy e Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS).

A AOS é definida como a obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores em consonância a fragmentação do sono, sua prevalência em pacientes com PD permanece mais elevada quando comparada a população em geral, sendo ainda conflitantes os estudos com a relação de causalidade e inferência a fatores de risco ou fatores associados a esta doença. Em 2019, Sobreira-Neto identificou em estudo



observacional transversal redução da fase de ondas lentas N3 e maior prevalência de AOS quando pacientes estratificados quanto a posição durante o sono em posição supina, não ficando estabelecida relação quanto à evolução na DP e embora presente, não parece contribuir preponderantemente para sonolência excessiva diurna nos pacientes com PD. (Albers et al., 2017; Sobreira-Neto et al., 2019).

A Síndrome das pernas Inquietas (SPI) ou Doença de Willis-Ekbom é caracterizada como um sensação de desconforto associada a vontade imperiosa de mobilização das pernas, principalmente ao anoitecer, tendo suas bases teóricas sob a degeneração de circuitos dopaminérgicos diencefálico e sua conseqüente desinibição de circuitos bulbomedulares. Eckeli et al realizou na cidade brasileira de Cássia dos Coqueiros estudo com prevalência de 6,4% nesta amostra populacional (Eckeli et al., 2011) sendo prevalência estimada em pacientes com DP de até 50%. Em estudo realizado por Sobreira-Neto, 2020, foram identificados maior prevalência de insônia, constipação e anosmia nos pacientes com SPI e DP.

Dentre os sintomas não motores estão presentes as manifestações autonômicas na DP, sendo que a identificação da redução da variabilidade cardíaca e distúrbios sob controle de esfíncteres como reflexo evacuatório e noctúria podem estar relacionados a severidade da doença. Em inferência a noctúria, sua presença está relacionada a fragmentação do sono com conseqüente piora na qualidade do sono e, quando em associação a hipotensão ortostática, impõe maior risco de queda em comparação ao ato miccional voluntário.(Albers et al., 2017).

A Insônia crônica (IC) é caracterizada como a dificuldade em iniciar, manter ou apresentar despertar precoce inferindo sono não reparador, deve acontecer por uma frequência de ao menos duas vezes por semana e por um período superior a três meses. Dentre as possíveis hipóteses foram aventados fatores predisponentes, precipitantes e fatores perpetuadores: sendo características inerentes à personalidade exemplo do primeiro; falecimentos ou perdas pessoais a exemplo do segundo e, consumo de cafeína, presença de televisão no quarto e refeições vultuosas como exemplo de mecanismos perpetuadores respectivamente. Quando em avaliação dos pacientes com DP, estudos sugerem a possibilidade de interferência medicamentosa no aumento da latência do sono; aumento da fragmentação do sono inerentes a evolução do processo neurodegenerativo, a presença de noctúria, rigidez e dor como possivelmente contribuintes. A prevalência também foi distinta entre o grupo de pacientes que apresentavam IC com AOS em comparação a somente IC, sendo maior neste último

(Sobreira-Neto et al., 2020).

### 1.5.1 Os distúrbios do sono e suas implicações na Doença de Parkinson

Doenças neurodegenerativas cerebrais são muitas vezes acompanhadas por uma miríade de transtornos vinculados ao sono sendo documentada variação da prevalência de distúrbios específicos em quadros demenciais, a exemplo do transtorno comportamental do sono REM na DP, assim como insônia, hipersonia, desordens do ritmo circadiano e síndrome das pernas inquietas. (Malhotra, 2018).

Em coorte multicêntrica Postuma, 2019, foi encontrada correlação entre TCSREM e fenoc conversão (conversão fenotípica) para quadros neurodegenerativos vinculados a Demência no Parkinson e Doença de Parkinson com índice anual de 7,3% chegando a valores de 73,5% com 12 anos de seguimento com aumento da incidência quando sobreposição por CCL, atonia do sono REM, idade dentre outros e correlação negativa para sexo, sonolência diurna, insonia, síndrome de pernas inquietas, apneia do sono, disfunção urinária, sintomas ortostáticos, depressão, ansiedade e heterogeneidade da substância negra ao ultrassom- US (Postuma, Gagnon, et al., 2015) ou seja o diagnóstico de TCSREM aumentaria o risco para o desenvolvimento de demência.

Transtornos cognitivos podem estar presentes ainda no início da doença de Parkinson sendo a prevalência estimada entre 25 a 30% em estudos transversais até 80% em estudos longitudinais quanto a presença de transtornos cognitivos como CCL e Demência na DP (Jozwiak et al., 2017), enquanto que os transtornos do sono podem acometer até dois terços dos pacientes e serem responsáveis por infligir perda da qualidade de vida.

A possibilidade de que Eficiência Cognitiva Global possa sofrer influência de distúrbios do sono tem sido aventada não apenas por bases teóricas que levam em consideração o papel do sono na aprendizagem, consolidação da memória, homeostase cerebral através do clareamento de substâncias amilóides e neuroplasticidade. A exemplo deste contexto, AOS, TCSREM e Insônia podem contribuir de maneira essencial para determinação de danos cerebrais redução da sua eficiência global. Em recente estudo, realizada por Sobreira et al na mesma população a qual se fundamenta este trabalho e, que buscou relacionar eficiência do sono com aspectos cognitivos, foi identificada piora na Eficiência Global Cognitiva no grupo de pacientes com DP que apresentavam maior índice de despertar precoce após o sono, menor mudança de fases de sono e por

subsequência menor tempo total de sono com nos domínios cognitivos executivo e atencional em pacientes capazes de categorizá-los como CCL múltiplos domínios (Sobreira et al., 2019). Memória episódica e visuoespacial foram verificados em coorte que identificou maior incidência de distúrbios cognitivos no grupo portador de TCSREM, sendo risco relativo estimado superior a três vezes ao grupo controle para este desfecho (Jozwiak et al., 2017). A Apnéia obstrutiva do sono (AOS) também aparece como fator de risco para prejuízo cognitivo e pior desfecho motor em pacientes com DP quando pressuposto maior hipoxemia, estresse oxidativo e a comunhão de fatores de risco cardiovasculares a ela já consagrados. Além disso, pacientes com DP avançado e com maior prejuízo motor comprovado pela escala UPDRS III e uso de levodopa de longa duração apresentaram maior índice de apnéia e hipopnéia (IAH) com maior fragmentação de sono, efeito ainda bidirecional induzida por provável disfunção de vias fronto-estriado-temporais, necessitando de maiores estudos para comprovação de causalidade (Goldman et al., 2014) Em metanálise realizada por Maggi et al, 2021 foi constatada pior Eficiência Cognitiva Global em pacientes com TCSREM, AOS e Síndrome de Pernas Inquietas enquanto Sonolência Excessiva Diurna foi vinculada a prejuízo atencional e memória Verbal. A relação entre déficits de memória e TCSREM foi atribuída a vias não dopaminérgicas, considerando-se sobretudo a degeneração de neurônios colinérgicos e a redução volumétrica da substância cinzenta dos lobos temporais e suas interconexões nos pacientes com DP. Menor desempenho quando avaliado o domínio visuoespacial pode estar centrado na associação desse distúrbio ao acometimento de vias corticais anteriores e posteriores, sobretudo em giro temporal superior e córtex occipital como consequência de disseminação da própria sinucleinopatia. Disfunções executivas foram atribuídas a estados dopaminérgicos alterados com subseqüentes anormalidades funcionais em estruturas pré-frontais e subcorticais. Quanto a avaliação da linguagem, torna-se importante ressaltar a distinção entre fluência e velocidade de processamento no qual vias subcorticais como o caudado podem estar acometidos em detrimento da fluência verbal semântica vinculada a disfunção sobretudo temporal, sendo possível hipotetizar mecanismos epifenotípicos distintos. (Maggi et al., 2021).

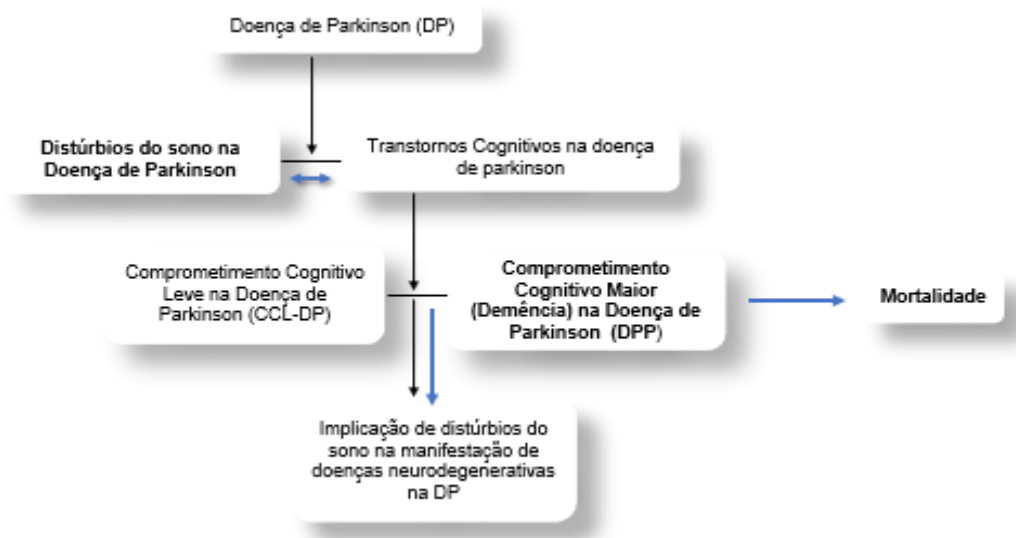
Schreiner 2021 realizou estudo seccional sugerindo correlação entre atividade regional do sono de ondas lentas - NREM, principalmente em topografia frontal com transtornos cognitivos vinculados à DP, embora limitações impostas pelo desenho do estudo na dificuldade em delimitar variáveis de confusão e na não aferição dos subdomínios em escalas psicométricas. (Schreiner et al., 2019)

Poucos estudos foram capazes de demonstrar de maneira significativa a associação entre anormalidades do sono, representados pela comparação entre variáveis clínicas e polissonográficas com evolução da performance cognitiva em paciente com PD.

Em estudo realizado por Sobreira E.S.T et al 2019, foram recrutados 79 pacientes que realizavam acompanhamento regular no ambulatório de distúrbios do movimento do HC-FMRP por PD em 2010. Estes pacientes foram subdivididos nos grupos DPN (Doença de parkinson Normal), representando os pacientes que apresentavam apenas DP e que não apresentam transtornos cognitivos; DP- MCI (Comprometimento Cognitivo Leve relacionado a Doença de Parkinson) e DDP (Demência na Doença de Parkinson), sendo posteriormente avaliados por neurologistas, neuropsicólogos especializados em medicina do sono e distúrbio do movimento através da aplicação de escalas de sono e psicométricas. respectivamente. Foi verificado neste estudo, que pacientes com PD que apresentavam “Wake time after sleep onset” – WASO (tempo em que o paciente permanece acordado após iniciar o sono em minutos) e redução no número de mudanças de fases de sono aferidos por polissonografia, estão associados a decréscimo da performance cognitiva global, quando avaliados pela escala MDRS (Mattis Dementia Rating Scale). WASO representa uma medida para verificação da eficiência do sono, embora associação entre distúrbios específicos do sono como TCSREM, AOS, SPI, dentre outros, não tenham sido observados (Sobreira et al., 2019).

A associação entre transtornos do sono específicos e a performance cognitiva ainda permanece incerta, sendo natural hipotetizar que o acompanhamento pacientes com DP e com distúrbios do sono, como aqueles advindos do estudo realizado por Sobreira E.S.T. et al 2019, sirvam como base para elaboração de novos estudos com modelagem prospectiva de coorte ou observacional transversal “two wave” possam elucidar algumas destas perguntas, assim como a possível influência dos distúrbios do sono sob os desfechos CCL, demência e mortalidade; caráter principal e justificativa propositiva deste estudo.

**Fluxograma 1** - fluxograma propositivo para verificação de possíveis desfechos por temporalidade após embasamento literário, hipotetizando a influência de distúrbios do sono sob transtornos cognitivos na DP como proposta para elaboração do estudo.



Fonte: Freitas, S. A. (2022).

## **2 JUSTIFICATIVA**

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva que reduz a expectativa de vida dos pacientes e está associada ao desenvolvimento progressivo de perda cognitiva que leva à demência. Não há intervenção conhecida que possa modificar esse processo. Por isso, é importante identificar fatores de risco relacionados a essa evolução, especialmente se forem fatores modificáveis, para eventualmente desenvolver intervenções que possam interromper ou retardar esse processo. Pacientes com DP têm alta prevalência de diversos distúrbios do sono, que podem estar associados a processos fisiopatológicos envolvidos com a progressão do processo neurodegenerativo, e por isso podem influenciar na sobrevida e no risco de desenvolver demência. Nossa hipótese é que a presença de certos distúrbios do sono possa contribuir para a evolução desses importantes desfechos em pacientes com DP. Por isso, desenvolvemos esse estudo que pretendeu avaliar o impacto dos principais distúrbios do sono na evolução clínica dos pacientes.

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Investigar se a presença de transtornos do sono está relacionado à evolução da perda cognitiva e à sobrevida de pacientes com doença de Parkinson após 10 anos.

### **3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

Caracterizar transversalmente o perfil sociodemográfico e clínico de um grupo de pacientes com doença de Parkinson, assim como seu funcionamento neuropsicológico e percepção sobre o sono;

Caracterizar longitudinalmente a evolução da doença de Parkinson através da comparação das características clínicas, cognitivas e de sono avaliadas em dois momentos com intervalo de 10 anos;

Avaliar as variáveis para os desfechos de morte e de demência na doença de Parkinson entre duas avaliações com intervalo de 10 anos;

Investigar a associação entre variáveis clínicas da doença de Parkinson, variáveis de sono e a variação do desempenho cognitivo após 10 anos;

Analisar os fatores que influenciaram o desfecho morte ao longo de 10 anos em pessoas com doença de Parkinson;

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo analítico observacional longitudinal.

### **4.2. CASUÍSTICA**

Desenvolvemos um estudo observacional, longitudinal sobre uma amostra de pacientes com diagnóstico de DP acompanhados nos ambulatórios de distúrbios do movimento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (Sobreira-Neto et al., 2019). Eles foram avaliados inicialmente no período entre fevereiro de 2010 e fevereiro de 2012 e foram submetidos a uma ampla avaliação clínica realizada por neurologistas especialistas em sono e distúrbios do movimento, por médico psiquiatra e por uma neuropsicóloga, que realizou uma extensa avaliação neuropsicológica. Além disso, os pacientes foram submetidos à realização de uma polissonografia (PSG) em um intervalo de no máximo 2 semanas após a avaliação clínica. Esses mesmos pacientes foram reavaliados agora após um intervalo de aproximadamente 10 anos de evolução da doença.

Este estudo foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP), no dia 28 de abril de 2010, com protocolo de número 13410/ 2009, em conformidade com os princípios éticos da Declaração de Helsinki, bem como a resolução número 196/96 do CNS/ MS.(Ver anexo A).

#### 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Ter o diagnóstico de doença de Parkinson idiopática de acordo com os critérios do Banco de Cérebros de Londres (Hughes Ben-Shlomo, Daniel, & Lees, 1992; Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992);

Ter mais que 18 anos de idade;

Concordar em participar desta pesquisa através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

#### 4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Não conseguir completar alguma das etapas do protocolo;
- Apresentar transtornos psiquiátricos graves e não controlados na época da avaliação cognitiva, como depressão e transtorno psicótico;
- Estar em ajuste dos medicamentos antiparkinsonianos ou de drogas para tratamento de sintomas não-motores da doença;
- Estar em “estado OFF” durante a realização das etapas do estudo.

Um neurologista especialista em sono fez uma avaliação clínica dirigida para diagnosticar distúrbios do sono de acordo com a International Classification of Sleep Disorders - third edition (ICSD-3) (Sateia, 2014). Um neurologista especialista em distúrbios do movimento fez uma avaliação clínica utilizando a Escala Unificada para Avaliação da DP (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS*) (Martinez-Martin, Gil-Nagel et al. 1994), além do estágio de Hoehn & Yahr e da escala de atividades da vida diária de Schwab & England (S&E). Os pacientes foram sempre examinados na fase ON. Um médico psiquiatra realizou uma entrevista clínica estruturada para o eixo 1 de distúrbios mentais do DSM-IV utilizando a SCID (Kübler, 2013).

Os pacientes preencheram alguns questionários de maneira autônoma ou com auxílio de outra pessoa quando fosse necessário, que foram:

1. A escala Epworth de sonolência (*Epworth Sleepiness Scale - ESS*) (Naimaier Bertolazi et al., 2009);
2. O índice de qualidade do sono de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index - PSQI*) (Bertolazi et al., 2011);
3. O questionário com 39 itens para a DP (*Parkinson's Disease Questionnaire - PDQ-39*) (Jenkinson, Fitzpatrick et al. 1997A escala de sono da DP



(*Parkinson's Disease Sleep Scale - PDSS*) (Margis, Donis et al., 2009).

Além disso, uma neuropsicóloga fez uma avaliação cognitiva abrangente utilizando as escalas e testes:

1. Escala cognitiva de Montreal (Montreal Cognitive Assessment - MoCA);
2. Escala cognitiva revisada de Addenbrooke (*Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised - ACE-R*);
3. Escala de demência de Mattis (Mattis Dementia rating scale - MDRS);
4. Testes de linguagem;
5. Teste de fluência verbal léxica (FAS);
6. Teste de fluência verbal semântica (nomes de animais); Testes de memória;
7. Teste de aprendizado verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT);
8. Figura complexa de Rey (Rey Complex Figure Test - RCFT);
9. Testes de funções executivas / atenção;
10. Teste de trilhas coloridas (Color Trail Test - CTT);
11. Teste de Stroop;
12. Testes de funções visoespaciais:
  - Teste do desenho do relógio;
  - Figura complexa de REY – cópia (figura A).

Os pacientes foram então classificados como cognitivamente normais (DP-CN), com comprometimento cognitivo leve (DP-CCL) e demência (DDP) de acordo com os critérios da *Movement Disorders Society* (Emre et al., 2007; Litvan et al., 2012). Utilizamos o nível II de avaliação para classificar os pacientes com CCL.

#### 4.5 POLISSONOGRAFIA

Os pacientes incluídos nesse estudo inicial foram todos submetidos a uma polissonografia. A PSG foi realizada com um polígrafo digital (sistema computadorizado de sono; Biologic Sleep Scan VISION PSG, Natus Bio-logic Systems Inc., San Carlos, CA). Os dados foram coletados a partir de um eletroencefalograma (EEG) (de acordo com o International 10–20 System); um eletrooculograma bilateral (E1-M2, E2-M1), eletrocardiograma (derivação V2 modificada) e eletromiografia de superfície do músculo mentoniano e submentoniano foram registrados. Os eletrodos de superfície foram colocados em ambos os músculos tibiais anteriores, masseteres e extensores dos dedos. O vídeo digital foi gravado com uma câmera infravermelha

(Sony Ipela, Califórnia, EUA) e depois sincronizado com os dados da PSG. A respiração foi monitorada da seguinte forma: o fluxo de ar foi medido com um sistema transdutor de pressão nasal (AcSleep 119, Biolink Medical, São Paulo, Brasil) e um sensor de fluxo de ar com termopar nasal e bucal (Pro-Tech Services Inc., Mukilteo, WA); os esforços torácicos e abdominais foram medidos com cintos pletismográficos indutivos respiratórios (módulo Pro-Tech zRIP, Pro-Tech Services Inc.); a SaO<sub>2</sub> arterial foi medida com oximetria de pulso (Netlink Headbox, Natus Bio-logic Systems Inc.); sons de ronco foram medidos com um microfone de ronco. A posição do corpo foi determinada por um sensor (Netlink Body Sensor Position, Natus Bio-logic Systems Inc.). Todos os parâmetros técnicos utilizados foram realizados de acordo com o Manual AASM para a Pontuação do Sono e Eventos Associados: Regras, Terminologia e Especificação Técnica (2007) (Iber, Ancoli-Israel et al. 2007).

## 4.6 REAVALIAÇÃO DOS PACIENTES (ETAPA II)

### 4.6.1 A avaliação clínica

Os pacientes participantes desse estudo original foram então reavaliados cerca de 10 anos após a avaliação inicial, considerada neste estudo como “Etapa II”. A maior parte foi reavaliada durante o seu retorno habitual ao ambulatório. Os pacientes que não estavam mais agendados para acompanhamento nos ambulatórios foram inicialmente contatados por telefone pelo pesquisador principal. Nos casos em que não foi possível contatá-los, foi enviada correspondência destinada ao endereço informado na base de dados do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Os pacientes que puderam ser localizados dessas formas, foram convidados a comparecer ao ambulatório de distúrbios do movimento (AEXP) para uma reavaliação clínica.

Os critérios de elegibilidade para o presente estudo foram: 1) ter o diagnóstico de DP confirmado e 2) ter completado as etapas de avaliação do estudo inicial (Sobreira EST., 2019).

Todos os pacientes foram atendidos de maneira individual em sala reservada, podendo contar com o apoio do cuidador quando solicitado pelo examinador. A avaliação inicial foi realizada por um médico neurologista para coleta de dados sociodemográficos e clínicos, utilizando-se de protocolo de entrevista estruturada elaborado para esta investigação (conforme anexo B). Foi realizada também uma avaliação cognitiva breve incluindo os seguintes instrumentos:

- Questionário de pílulas (Emre et al., 2007);
- Teste do entrelaçamento dos dedos (Souza et al., 2016);
- Teste de fluência verbal semântica;
- Teste do desenho do relógio - CLOX (Royall et al., 1998);
- Mini-exame do estado mental (Folstein Folstein, & McHugh, 1975).

A avaliação foi complementada com a aplicação das escalas:

- A escala Epworth de sonolência (*Epworth Sleepiness Scale* - ESS)(Bertolazi, Fagondes et al., 2009);
- O índice de qualidade do sono de Pittsburg (*Pittsburgh Sleep Quality Index* - PSQI) (Bertolazi , Fagondes et al., 2011);
- A escala de sono da DP (*Parkinson’s Disease Sleep Scale* - PDSS) (Margis, Donis et al., 2009);

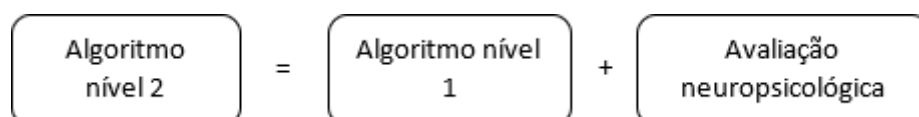
- Escala Unificada para Avaliação da DP (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* - UPDRS) (Martínez, Gil-Nagel, Gómez et al., 1994);
- Escala de Deterioração Global–GDS (Reisberg, Ferris, de Leon, & Crook et al., 1982);
- Questionário de Triagem do Transtorno Comportamental do Sono REM (QT-TCSREM-BR) (Pena- Pereira et al., 2020);

A duração média da reavaliação clínica dos pacientes foi de aproximadamente 120 minutos por paciente, sendo em média 90 minutos de duração para a avaliação neurológica e 30 minutos vinculados a avaliação neuropsicológica. O paciente também foi avaliado por uma neuropsicóloga que aplicou ao cuidador o Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (Kurosaki, Harrah, Chance, & Filos, 1982) e ao paciente a escala de demência de Mattis (Foss et al., 2013).

#### 4.6.2 Critérios para diagnóstico DDP e Instrumentos utilizados conforme algoritmo nível 2 proposto por Dubois et al, 2007.

Para avaliação de DDP na etapa II foram aplicados os critérios propostos pelo estudo de (Dubois et al., 2007). Foi considerado o critério de “Nível 2” para diagnóstico clínico de “probabilidade” e “possibilidade”. O “Nível 1” do algoritmo pode ser empregado com facilidade por clínicos não habituados à realização de avaliação neuropsicológica, enquanto o “Nível 2” necessita de intervenção e interpretação de escalas descritivas neuropsicológicas se propondo ao seguimento em pesquisas ou quando existe dúvida diagnóstica.

**Fluxograma 2** - aplicação do algoritmo “Nível 2” implica na associação do algoritmo 1 junto a aplicação de baterias neuropsicológicas.



Algoritmo para o diagnóstico de DDP proposto Dubois, et al 2007.

#### 4.6.1.1 Algoritmo “Nível 1”

O algoritmo “nível 1” busca confirmar que os critérios de DP definida estejam estabelecidos; determinar que a **doença tenha iniciado antes do quadro demencial; determinar que a DP esteja associada ao decréscimo da eficiência cognitiva global; que a deficiência cognitiva seja severa o suficiente para causar prejuízo à vida diária, e por fim, estabelecer prejuízo em dois ou mais domínios cognitivos** (Dubois et al., 2007).

Abaixo será discriminado cada um dos critérios:

##### 4.6.1.1.1 Doença de Parkinson

Definida conforme os critérios propostos pelo “Banco de Cérebros - Queen Square” em Londres (Hughes et al., 1992) e Revisados por Postuma (Postuma, Gagnon, et al., 2015)

Para o diagnóstico de Doença de Parkinson é necessária identificação de bradicinesia, caracterizada por lentificação na iniciação do movimento voluntário com redução progressiva da velocidade e amplitude em ações repetitivas associadas um ou mais sinais cardinais, representados por: rigidez muscular (resistência velocidade-independente, resistência ao movimento passivo sem representar espasticidade ou paratonia, tremor de repouso entre 4 a 6 Hz e instabilidade postural não causada por distúrbios visuais, vestibulares, cerebelares ou proprioceptivos. Após determinação dos sinais positivos a etapa subsequente está centrada na verificação dos critérios excludentes, representados por: história de acidente vascular cerebral (AVC) de repetição, traumatismo craniano grave, encefalite, crise oculogíricas, tratamento prévio com neurolépticos, remissão espontânea dos sintomas, quadro clínico estritamente unilateral após três anos, paralisia supranuclear do olhar, sinais cerebelares, sinais autonômicos precoces, demência precoce, liberação piramidal com sinal de Babinski, presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante, resposta negativa a altas doses de levodopa e exposição a metilfeniltetraperidinium. Para a determinação definitiva torna-se necessária a identificação três ou mais

critérios de suporte, representados por: início unilateral, tremor de repouso, doença progressiva, persistência da assimetria dos sintomas, boa resposta a levodopa, presença de coréia induzida por levodopa, resposta levodopa por 5 anos ou mais e evolução clínica de 5 anos ou mais.

Em 2015 foi publicado pela International Movement Disorder (MDS) (Postuma, Gagnon, et al., 2015) critérios revisados para o diagnóstico da Doença de Parkinson ressaltando o fato de que a acurácia pode variar entre 75% a 95% tendo em vista a experiência do examinador e o seguimento longitudinal do paciente. A MDS também optou por excluir instabilidade postural dos critérios diagnósticos, uma vez que aparece em estágios tardios da doença e, quando ocorre de maneira precoce, sugere diagnóstico alternativo, como também incluiu sob os critérios de suporte a presença de hiposmia, caracterizada por perda do olfato ajustada para idade e sexo, bem como exame de estratificação com especificidade superior a 80%, representado, neste caso pela cintilografia cardíaca com metaiodobenzilguanidina identificando desnervação cardíaca. Quanto a avaliação dos sinais de alerta (Red flags), reforçou a identificação de quedas recorrentes, maior que “uma” no ano, porque aponta para prejuízo no balanço com 3 anos no início dos sintomas e a presença de anterocolis ou contraturas presentes em mãos e pés nos primeiros 10 anos.

Nenhuma das mudanças propostas na nova atualização de 2015 foi capaz de modificar os critérios de elegibilidade previamente determinados para inclusão neste estudo.

#### 4.6.1.1.2 Determinar que a doença tenha iniciado antes do quadro demencial A

avaliação deste quesito foi centrada em entrevista com paciente, cuidadores ou revisão de prontuário.(Dubois et al., 2007).

#### 4.6.1.1.3 Doença de Parkinson (DP) associada ao decréscimo da eficiência cognitiva global.

O decréscimo da eficiência cognitiva global é sugerido pela aplicação do Mini Exame do Estado Mental (Folstein et al., 1975) pela facilidade de aplicação a beira do leito, além de ser amplamente difundido no meio clínico e acadêmico. Desta forma foi estabelecido como ponto de corte valores menores a 26 para pacientes menores de

80 anos e com até 10 anos de escolaridade pela baixa sensibilidade na detecção de disfunções executivas com orientação para o emprego de escalas normativas padronizadas para idade e escolaridade, à exceção destes. (Dubois et al., 2007).

a) Mini Exame do Estado mental (MEEM)

Após avaliar 206 pacientes com demência juntamente com 63 controles “normais” Folstein et al, 1975 propôs a validação de um teste de fácil aplicação com duração entre 5-10min para aplicação e que abordasse somente as funções cognitivas dos domínios mentais.(Folstein et al., 1975).

O Mini exame do estado mental é dividido em duas seções, sendo a primeira parte vinculada a aferição por meio de respostas vocais relacionadas a orientação, memória e atenção totalizando 21 pontos. A segunda parte busca avaliar habilidades de nomeação, comandos verbais e escritos, escrita de uma “frase” sentença espontânea e a cópia de um polígono complexo, perfazendo 9 pontos para a segunda parte e 30 na totalidade do teste. A descrição original Folstein et al não determina limite de tempo para execução do teste, sendo sua validação proposta tendo como referência a escala de avaliação de Inteligência do adulto Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale-Wais).(Folstein et al., 1975).

Em 1994 (Bertolucci et al.,1994.) avaliaram o impacto da escolaridade e idade numa amostra populacional em São Paulo, Brasil sob a aplicação do Mini Exame do estado mental em 530 pacientes estabelecendo perfil de corte o 5º percentil inferior da curva de distribuição dos escores estabelecidos por grupo, respectivamente 13 para analfabetos, 18 para baixa e média escolaridades (escolaridade inferior a 8 anos) e 26 para alta escolaridade (maior que 8 anos de escolaridade), com sensibilidade de 82,4% para analfabetos, 75,6% para baixa e média escolaridade e 80% para alta escolaridade e com especificidade de 97,5% para analfabetos, 96,6% para baixa e média escolaridade e 95,6% para alta escolaridade. (Bertolucci et al., 1994).

4.6.1.1.4 A deficiência cognitiva é severa o suficiente para causar prejuízo à vida diária.

A identificação de prejuízo na manutenção de atividades de vida diária não relacionadas a distúrbios motores ou autonômicos é essencial para o diagnóstico de demência. Para este fim, foram perguntas subjetivas, tais como a forma com que o

paciente organiza suas finanças e interações sociais.(Dubois et al., 2007) a sistematização sobre como o paciente estabelece seus cuidados com a medicação, uma vez que a DP exige uso regular de inúmeros medicamentos em diferentes horários. Desta forma segue descrição sob a adoção do “questionário de pílulas”.

a) Questionário de pílulas

O questionário de Pílulas é um instrumento útil para rastrear perda funcional em pacientes com perda cognitiva. Ele tem uma especificidade de 80% e sensibilidade de 41% para diagnosticar perda funcional em pacientes com DP, por isso, serve como instrumento inicial de rastreio (Reginold et al., 2012). O questionário foi aplicado de forma a determinar se o paciente conhece ou não seu esquema terapêutico atual, sendo a resposta negativa indicativa de provável perda funcional (Reginold et al., 2012)

A avaliação da funcionalidade também pode ser realizada através da escala Pfeffer (FAQ), nesse caso avaliação atribuída ao algoritmo **Algoritmo “Nível 2”**.

4.6.1.1.5 Estabelecer prejuízo em dois ou mais domínios cognitivos dos quatro descritos abaixo:

a) Atenção

O domínio da atenção pode ser testado através do emprego da “avaliação seriada de subtração de 7 a partir de 100” do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein et al., 1975) ou através da solicitação para “evocação dos meses de forma inversa”.

Nesta pesquisa foi utilizada a “avaliação seriada de subtração de 7 a partir de 100”, que consiste na subtração de 7 números iniciando por 100, nesta tarefa é considerado déficit a partir de duas respostas incorretas. A tarefa de “evocação de meses de forma inversa” foi substituída pela “soletração inversa da palavra MUNDO” como proposta por Bertolucci et al, 1994 na normatização brasileira, considerando déficit atencional a omissão de dois ou mais números seriados ou letras soletradas respectivamente, com tempo de execução em até 90 segundos. (Bertolucci et al., 1994.)



## b) Função executiva

Os testes propostos por (Dubois et al., 2007) para avaliação das Funções Executivas são: “Fluência Lexical” e o “Desenho do relógio”.

A Fluência Lexical avalia as estratégias de ativação frontal para recuperar uma informação específica. O paciente evoca o máximo de palavras dentro de uma categoria em 60 segundos, considerando insatisfatória a evocação inferior a 10 palavras, neste último caso também representando envolvimento temporal (da Silva et al., 2011).

Avaliando 336 indivíduos controle e 65 apresentando perda (Brucki et al., 2003), elaborou dados normativos para o “Teste de Fluência Verbal Categoria Animais” para a população brasileira. A predileção por teste lexical semântico foi estabelecida pela suposição de que esta estaria menos sujeita ao efeito da escolaridade na avaliação de um grupo heterogêneo, chegando a valores de corte de 9 para analfabetos e 13 para alta escolaridade (maior que 8 anos de escolaridade) com sensibilidade de 75% para analfabetos, 100% para baixa escolaridade (até 4 anos), 87% média escolaridade (4-8 anos) e especificidade de 79% para analfabetos, 84% para baixa escolaridade e 88% para média escolaridade respectivamente. A alta escolaridade teve 86% de sensibilidade e 67% de especificidade, sendo valor de corte escolhido por apresentar maior valor preditivo negativo. Mesmo com a normatização brasileira a escolha como valor de corte  $\leq 9$  proposta por (Dubois et al., 2007) não sofre influência da escolaridade (Dozzi Brucki et al., 1997) ou idade (da Silva et al., 2011), sendo também utilizada em estudo avaliando indivíduos com Doença de Alzheimer, Huntington, Esclerose Múltipla, alcoolismo além da própria Doença de Parkinson e, portanto, assim admitida (Dozzi Brucki et al., 1997).

O “Teste do desenho do relógio” pode ser dividido entre duas tarefas, sendo que a primeira representada pela denominação “CLOX 1”, na qual o paciente é estimulado a realizar em uma folha de papel em branco de forma livre o desenho de um relógio com ponteiros e números com horário previamente estabelecido pelo avaliador. Esta fase avalia sobretudo a função executiva. A segunda tarefa proposta, denominada “CLOX 2”, considerada aplicação da construção através da cópia do desenho do relógio executado pelo examinador num desenho incompleto previamente estabelecido, circunferência, na qual o paciente completa numeração arábica e ponteiros especificando horas e minutos previamente determinados. A proposta do

CLOX 2 seria maior sensibilidade em demonstrar déficit visuoespacial vinculado a disfunção de lobo parietal direito (Royall et al., 1998).

#### c) Memória

A deterioração no campo mnésico pode ser avaliada pela “evocação livre das 3 palavras” utilizadas no MEEM, sendo que a perda da evocação de uma única palavra representa prejuízo no campo da memória episódica. Embora a avaliação deste domínio, bem como o da linguagem não seja essencial para o diagnóstico de demência na Doença de Parkinson (DDP), sendo normalmente preservados nesta patologia.(Dubois et al., 2007).

Conforme proposto por (Pillon et al., 1994), doenças neurodegenerativas subcorticais com acometimento frontal mantém relativa manutenção da memória verbal semântica, sendo esta utilizada como mecanismo facilitador na proposta de “dica” no teste de evocação, apontando assim, método sensível para identificação de disfunção executiva por interferência no processamento, comum tanto na Demência de Huntington e Doença de Parkinson ao contrário da Doença de Alzheimer que apresenta importante acometimento no campo da linguagem em topografia cortical temporal, hipocampo e giro para-hipocampal. (Pillon et al., 1994).

#### 4.6.1.1.6 Critérios de suporte

Apesar dos sintomas comportamentais não serem requisitos para diagnóstico, a presença de um sintoma comportamental **como apatia, depressão, ansiedade, alucinação, delírio ou sonolência diurna excessiva podem apoiar o provável diagnóstico de DDP.**

O estudo de (Bronnick et al., 2005) conseguiu identificar, através do Inventário neuropsiquiátrico – NPI, nos pacientes com DDP maior prevalência de psicose com alucinações visuais similares às manifestações apresentadas pelos pacientes demência por corpos de Lewy. Estes pacientes teriam acometimento em suas vias de associação entre núcleos do tronco cerebral, sistema límbico e vias neocorticais compatíveis com manifestações neuropsiquiátricas vinculadas a depressão, desilusões e apatia, que embora podendo ocorrer de maneira independente, representariam prejuízo nos circuitos fronto-subcorticais. A sonolência

diária excessiva, representada por uma miríade de distúrbios do sono identificada em boa parte dos pacientes com DDP, como o já comprovado transtorno comportamental do sono REM (TCSREM), poderia ser aferida em caráter independente. Dubois et al, 2007, propôs que a identificação de apenas uma disfunção neuropsiquiátrica teria validade positiva para a inclusão desta como critério positivo como critério de suporte para DDP.(Dubois et al., 2007).

Embora não seja imprescindível a solicitação de exames auxiliares para o diagnóstico de DDP, dentro do contexto clínico de transtorno cognitivo, podem ser solicitados exames subsidiários laboratoriais e de imagem quando em vigência de hipótese alternativa para transtorno cognitivo. É preciso lembrar que quando o quadro demencial ocorrer em associação ou no intercurso das manifestações motoras, podemos estar diante do diagnóstico de Demência de Corpos de Lewy.(Dubois et al., 2007) Quadros depressivos não são necessariamente excludentes, mas devem ser devidamente tratados antes da elaboração do diagnóstico de DDP provável.

Para rastreamento de quadros depressivos empregamos a primeira parte da avaliação formal da UPDRS, escala de avaliação em Doença de Parkinson revisada pela International Parkinson and Movement Disorder Society (Goetz et al., 2008; Goldman et al., 2014; Postuma, Berg, et al., 2015) na qual consiste da avaliação de componentes não motores da vida diária, sendo preenchido pelo avaliador. No subitem 1.3 o paciente é questionado sobre sintomas compatíveis com humor depressivo na semana pregressa a execução da avaliação, sendo posteriormente graduados de forma crescente sob eventos discretos, ligeiros, moderados e graves com sua respectiva correspondência de proporcionalidade numérica com valor atribuído de “1” para discreto; “2” para ligeiro; “3” para moderado e “4” para grave. A escala ainda é composta pela Parte II, correspondente aos aspectos motores de vida diária; Parte III com avaliação motora e Parte IV para avaliação de complicações motoras. (Goetz et al., 2008; Goldman et al., 2014).

#### 4.6.2.1 Algoritmo “Nível 2”

A proposta de algoritmo “Nível 2”, ao qual como já referido está associada aos processos de estratificação incluídos no algoritmo “Nível 1”, então executada pelo médico neste trabalho, e intervenção com escalas neuropsicológicas aplicadas por profissional com habilitação em neuropsicologia. Neste último, são ampliadas as

capacidades de discriminação dos casos de DDP que não puderam ser identificados através do algoritmo “Nível 1”, além de estabelecer maior número de dados para averiguação sob ótica da pesquisa clínica. (Dubois et al., 2007)

A avaliação do algoritmo “Nível 2” verifica quatro domínios: a eficiência global, envolvimento subcortical frontal, as funções instrumentais características neuropsiquiátricas.

Abaixo serão descritos cada domínio:

#### 4.6.2.1.1 Avaliação da funcionalidade (complementar ao questionário de pílulas descrito para o algoritmo “nível 1”).

O questionário de atividades funcionais de Pfeffer (FAQ) avalia 10 atividades sociais capazes de prever a capacidade funcional do avaliado (Pfeffer et al., 1982). Cada atividade pode ser graduada numa escala numérica, sendo a nota 0 considerada como independência até 3, considerada dependência. A escala foi traduzida para uso no Brasil, e tem sensibilidade de 75,93% com especificidade de 80,36% para definir declínio funcional (Dutra, Ribeiro, Pinheiro, de Melo, & Carvalho, 2015; Sanchez, Correa, & Lourenco, 2011).

#### 4.6.2.1.2 Eficiência Global

##### d) Envolvimento subcortical-frontal

Para avaliação de paciente com DDP o espectro da avaliação neuropsicológica também deve estar centrado na identificação de disfunções executivas, em especial com prejuízo a memória de trabalho atenção, conceitualização e mudança de atitude, bem como alterações comportamentais e evocação da memória (Dubois et al., 2007).

#### 4.6.2.1.3 Avaliação das funções executivas

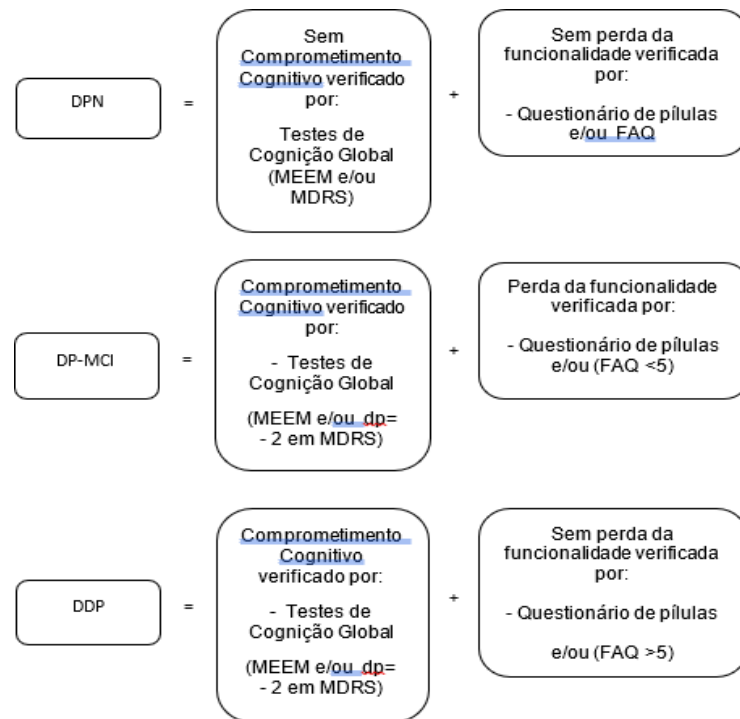
Para avaliação de funções executivas, nas quais são verificadas habilidades relacionadas a identificação, organização e formulação de estratégias para a resolução de problemas, estas foram subdivididas em avaliação da memória de Trabalho, no qual em nosso trabalho foi empregado o “Digit Span” que, por sua vez, subdivide-se em duas etapas: no primeiro caso são proferidos pelo examinador uma sequência numérica que deve ser prontamente evocada pelo paciente, sendo esta

considerada sua forma direta. A segunda parte integrante consiste na evocação em caráter inverso ao solicitado. O ponto de corte é  $6 \pm 1$  com variável de interesse para o estudo a tarefa vinculada a ordem direta. O mesmo procedimento foi abortado quanto a caracterização da habilidade de conceitualização, ou seja, sintetizar e estabelecer uma relação entre um tema abordado, tendo como validade as relações abstratas e não concretas; assim como avaliação do controle comportamental e memória. Em inferência às funções instrumentais, ressaltamos a função da linguagem e funções complexas visuais, com ambos os testes inclusos dentre os parâmetros da escala Mattis (DRS). (Dubois et al., 2007), a exceção dos componentes cognitivos associados à ativação, flexibilidade/mudança e manutenção da informação, podendo assim serem avaliados também pelo teste de fluência verbal (da Silva et al., 2011; Dozzi Brucki et al., 1997; Dubois et al., 2007) e comportamentais; tais como apatia, humor deprimido e alucinações, também verificada pela UPDRS (Goetz et al., 2008).

#### 4.6.3 Classificação

Após a finalização de todas as avaliações, reuniram-se o neurologista e a neuropsicóloga, para que de maneira conjunta elaborassem o diagnóstico sobre o estado cognitivo do paciente: DP-NC, DP-CCL, DDP.

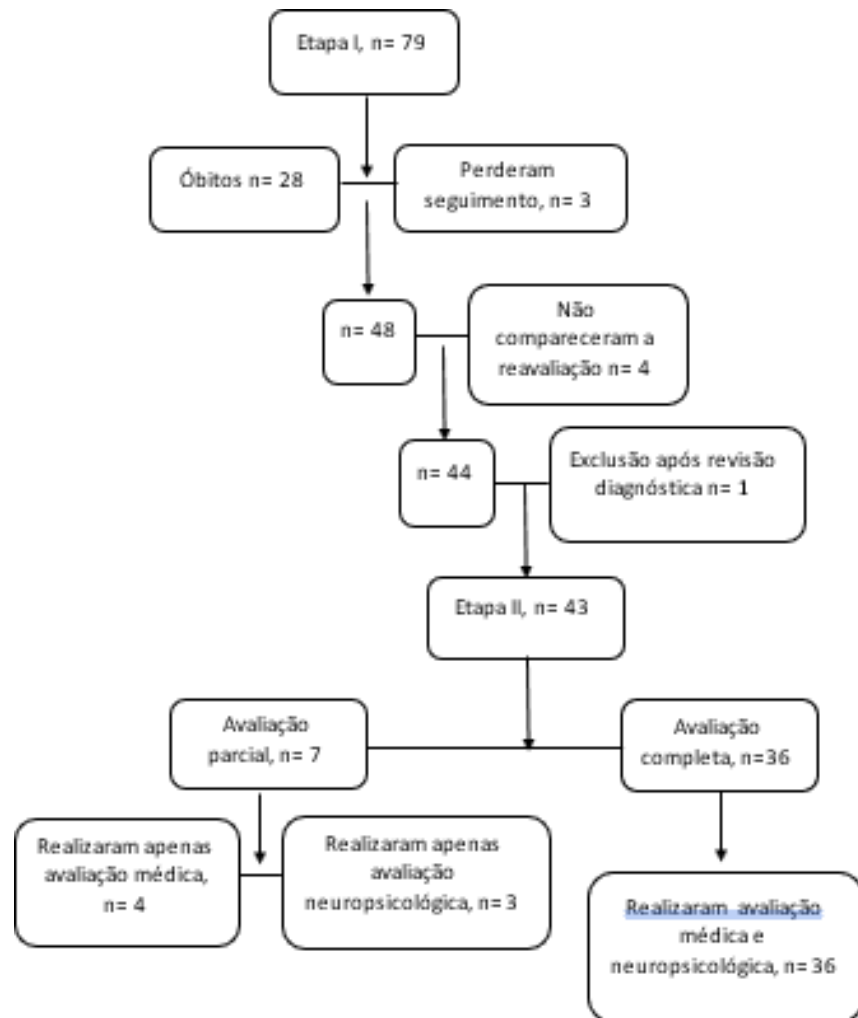
**Fluxograma 3** - DPN: Doença de Parkinson Normal; DP-MCI: Mild Cognitive Impairment (Comprometimento Cognitivo Leve na doença de Parkinson); DDP: Demência na doença de Parkinson; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; MDRS: Mattis Dementia Rating Scale (Escala de gravidade de demência de Mattis); FAQ: Escala de funcionalidade Pfeffer; Testes de cognição Global: MEEM e/ou Mattis.



Fonte: Freitas, S. A. (2022).

Os pacientes que apresentavam episódio depressivo não estabilizado no momento da reavaliação, ou piora do estado cognitivo por deterioração clínica não vinculadas a progressão da doença, tais como distúrbios metabólicos e infecciosos, foram encaminhados para estabilização clínica, sucedendo-se a reavaliação cognitiva após remissão desses problemas. Ver fluxograma 6.

**Fluxograma 4** - fluxograma demonstrando o processo de seleção da amostra tendo como base na Etapa I até Etapa II. \*n= perderam seguimento; avaliação parcial por Sars-Covid-19. \*\*Amostra inicial =79, perda de seguimento = 3, óbitos = 28, não compareceram para reavaliação = 4, exclusão após revisão do diagnóstico = 1, avaliação parcial = 7 (4 realizaram apenas a avaliação médica; 3 realizaram apenas a avaliação neuropsicológica)



Fonte: Freitas, S. A. (2022).

#### 4.6.4 Os desfechos deste estudo

Esse estudo analisou como desfechos principais o diagnóstico de demência ou óbito.

O desfecho de óbito pode ser verificado também através da base de dados institucional. Os casos em que a informação não estava disponível foram contornados através de buscas realizadas no website: <https://falecidosnobrasil.org.br/index.php>, que vincula a divulgação de óbitos registrados no Brasil.

#### 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para tabulação dos dados, foram empregados a plataforma Redcap, então disponível em [Redcap.fmrp.usp.br](http://Redcap.fmrp.usp.br).

As medidas de desfecho foram analisadas com os testes de Kolmogorov-Smirnov para avaliação da normalidade da distribuição. A comparação entre as amostras da etapa I e etapa II foi realizada com teste  $X^2$ , teste McNemar ou teste de Friedman para variáveis categóricas. Para variáveis escalares, utilizamos teste t de Student pareado ou teste de Wilcoxon. Utilizamos o teste t de Student de amostras independentes para analisar a idade dos participantes, o escore obtido na UPDRS e ESE, além do desempenho no teste de fluência verbal quando os participantes da etapa II foram divididos conforme os desfechos de demência ou morte. Para as demais variáveis foi utilizado o teste Mann-Whitney Whitney e Kruskal-Wallis

A associação entre variáveis clínicas, sociodemográficas e de sono com as medidas de variação do desempenho cognitivo após o intervalo de 10 anos foi examinada através da correlação de Spearman. Para investigação da influência de variáveis do desfecho de óbito ao longo de 10 anos, foi adotado o método de Kaplan-Meier e curvas de regressão de Cox. A avaliação do impacto de variáveis sociodemográficas, clínicas e de sono na variação do desempenho cognitivo entre as etapas I e II foi investigada através do modelo de regressão linear múltipla, com método Forward. Para verificar a influência de valores extremos no modelo preditivo, foi adotada como medida as distâncias de Cook e de Mahalanobis, além de uma análise dos resíduos padronizados.

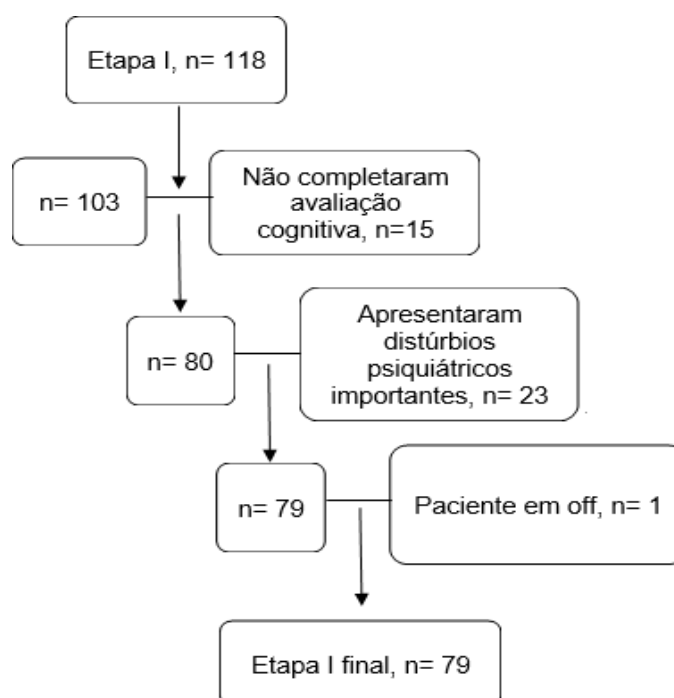
Para confecção e análise do banco de dados foi utilizado o software IBM SPSS Statistics 25.



## 5 RESULTADOS

Para a avaliação inicial (Etapa I) foram incluídos 118 pacientes atendidos consecutivamente nos ambulatórios, mas 39 deles foram excluídos inicialmente por diversos motivos (15 por não completarem a avaliação cognitiva, 23 por apresentarem diagnósticos de distúrbios psiquiátricos relevantes, e 1 paciente que sempre esteve presente para avaliação no estado OFF. Ao final foram completadas as avaliações de 79 pacientes. Ver fluxograma 3:

**Fluxograma 5-** fluxograma demonstrando o processo de seleção da amostra Etapa I. \*n= número de pacientes



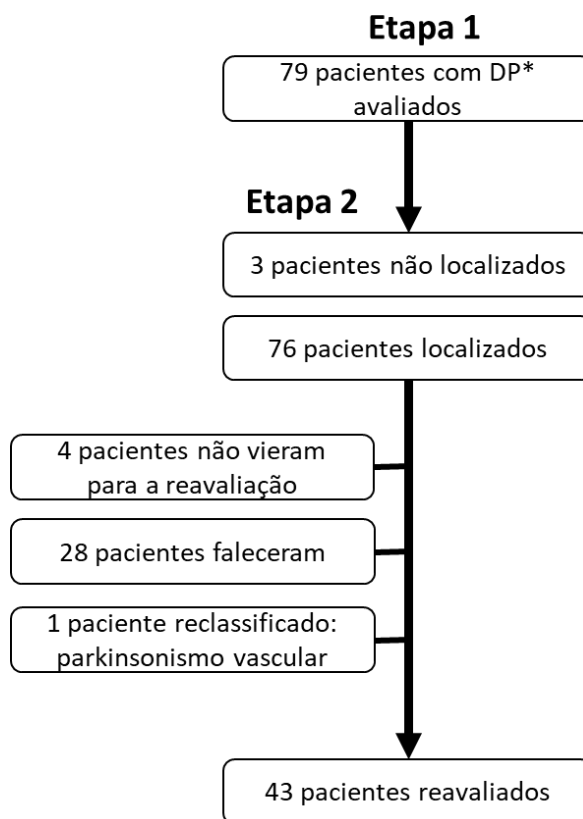
Fonte: Freitas, S. A. (2022).

### 5.1 DESCRIÇÃO DA COORTE DE PACIENTES REAVALIADOS NA ETAPA II DO ESTUDO

Dos 79 indivíduos avaliados na etapa I do estudo foi possível confirmar o destino de 76 participantes. Três pacientes incluídos na etapa I do estudo perderam o seguimento no serviço e não responderam às tentativas de contato. Dos restantes, 4 pacientes localizados não compareceram para a reavaliação, 28 pacientes faleceram e um participante foi excluído do estudo porque após a revisão dos critérios de diagnóstico ele foi reclassificado como parkinsonismo vascular. Foi então possível reavaliar 43 pacientes na etapa II do estudo. Dentre eles, 7 pacientes não completaram

todo protocolo de reavaliação em função das dificuldades geradas pelo início das medidas restritivas pela pandemia por SARS-CoV-2. A figura 1 demonstra o fluxograma de composição da amostra do estudo.

**Fluxograma 6** - Caracterização de toda a amostra avaliada do estudo. \*DP: Doença de Parkinson.



Fonte: Bosaipo, N. B. (2022).

## 5.2 EVOLUÇÃO DOS PACIENTES A PARTIR DA CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO COGNITIVO NA ETAPA I DO ESTUDO

Na etapa II conseguimos examinar pouco mais da metade (55%) dos pacientes avaliados na etapa I. O tempo médio entre as duas avaliações clínicas foi de 105,8 meses (desvio padrão= 8,06 meses; mediana= 106 meses; mínimo= 93 meses; máximo= 125 meses). Considerando os pacientes que faleceram, foi possível obter a data de óbito de 27 deles. O tempo médio entre a avaliação da etapa I e o óbito registrado foi de 61,4 meses (desvio padrão= 28,4 meses; mediana= 62 meses; mínimo= 6 meses; máximo= 123 meses).

A tabela 1 mostra a evolução dos participantes dessa coorte em relação aos desfechos cognitivos e à ocorrência de óbito definidos na etapa II do estudo a partir do diagnóstico do estado cognitivo deles na etapa I.

Dentre os 28 pacientes incluídos no grupo DP-CN na etapa I, a maior parte (42,9%) permaneceu na mesma classificação quando foram reavaliados na etapa II. Uma pequena parte foi reclassificado na etapa II como DP-CCL (7,1%) e DDP (7,1%), 7 pacientes (25%) evoluíram para óbito e 5 (17,9%) não foram reavaliados. Entre os 33 pacientes classificados inicialmente na etapa I como DP-CCL, pouco mais de um terço deles (36,4%) foi reclassificado como tendo cognição preservada, e boa parte (30,3%) deles evoluiu para DDP. Entre os participantes classificados na etapa I como DDP, a grande maioria (82,4%) evoluiu ao óbito até o momento da etapa II. Ficou evidente que a maior parte dos pacientes que evoluíram para óbito (82,4%) tinham diagnóstico na etapa I de DDP.

<b>Tabela 1</b> - Evolução dos pacientes a partir do diagnóstico do estado cognitivo dos 78 pacientes avaliados na etapa I, e após a reavaliação ou não na etapa II do estudo.								
Diagnóstico cognitivo na etapa I (n=78)		Evolução do diagnóstico cognitivo e eventual óbito				Óbito (n=28)	Não reavaliados no estudo (n=7)	
		Diagnóstico cognitivo após reavaliação na etapa II (n=43)			Óbito (n=28)			Não reavaliados no estudo (n=7)
		DP-CN (n=24)	DP-CCL (n=4)	DDP (n=15)				
DP-CN	28	12 (42,9%)	2 (7,1%)	2 (7,1%)	7 (25%)	5 (17,9%)		
DP-CCL	33	12 (36,4%)	2 (6,1%)	10 (30,3%)	7 (21,2%)	2 (6,1%)		
DDP	17	0	0	3 (17,6%)	14 (82,4%)	0		

### 5.3 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS 43 PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON REAVALIADOS NA ETAPA II DO ESTUDO EM RELAÇÃO À AMOSTRA DA ETAPA I

A amostra da etapa II foi composta por 21 homens (48,9%) e 22 mulheres (51,1%), que tinham uma duração média da doença de 212,4 meses (desvio padrão= 67,46 meses), e entre eles, 2 (4,65%) pacientes foram classificados como do subtipo tremulante e 41 (95,35%) pacientes como do subtipo rígido-acinético. Na tabela 2 apresentamos as principais características sociodemográficas e clínicas dessa amostra em comparação com a amostra examinada na etapa I do estudo. Podemos verificar que a amostra da etapa II foi composta por pacientes mais idosos ( $p < 0.001$ ), com menor escolaridade ( $p < 0.001$ ), usando antidepressivos com maior frequência ( $p = 0.001$ ), com sintomas mais graves ( $p < 0.001$ ) e em estágios mais avançados da doença ( $p < 0.001$ ) em relação a amostra da etapa I.

**Tabela 2 - Comparação entre as características sociodemográficas e clínicas caracterizadas nas amostras Etapa I e Etapa II. Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %), ou, média  $\pm$  desvio padrão.**

	Etapa I n=78	Etapa II n=43	P
Sexo (n/%)			1,000
Homens	31 (39,7%)	21 (48,9%)	
Mulheres	47 (60,3%)	22 (51,1%)	
Idade (anos)	61,42 $\pm$ 10,5	67,23 $\pm$ 8,58	<0,001
Escolaridade (anos)	7,70 $\pm$ 5,03	4,7 $\pm$ 2,27	<0,001
Estado civil			0,052
Casado	60 (76,9%)	29 (67,4%)	
Solteiro	5 (6,41%)	1 (2,32%)	
Viúvo	5 (6,41%)	7 (16,3%)	
Divorciado	8 (10,3%)	6 (13,9%)	
Em uso de antidepressivos	26 (33,3%)	35 (94,6%)	0,001
Em uso de benzodiazepínicos	11 (14,1%)	14 (35,9%)	0,263
LEDD	829,24 $\pm$ 382	836,63 $\pm$ 411	0,459
MDS-UPDRS	32,85 $\pm$ 15,66	49,68 $\pm$ 21,49	<0,001
HY			<0,001
0	1 (1,3%)	0 (0%)	
1	4 (5,1%)	0 (0%)	
2	67 (85,9%)	18 (42,8%)	
3	5 (6,4%)	10 (23,8%)	
4	4 (1,3%)	4 (9,52%)	
5	0 (0%)	5 (11,9%)	

LEDD: dose equivalente de levodopa (*Load Equivalent Diary levodopa Dose*); MDS - UPDRS: *Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating*; HY: Escala de Hoehn e Yahr.

Quanto ao estado cognitivo (Tabela 3), observamos uma distribuição muito similar entre as categorias nas 2 amostras, exceto pelo relativo número reduzido de casos de DP-CCL na amostra da etapa II. De qualquer forma, os pacientes da amostra da etapa II mostraram desempenho inferior aos da amostra da etapa I nos escores totais das 2 escalas globais utilizadas, MEEM e MDRS, e em praticamente todos os subescores da MDRS, exceto no item conceitualização ( $p=0,121$ ).

**Tabela 3 - Comparação dos participantes das etapas I e II em relação ao funcionamento cognitivo.** Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média  $\pm$  desvio padrão.

	Amostra Etapa I n=78	Amostra Etapa II n=43	P
Estado cognitivo			0,047
DP-CN	28 (35,9%)	24 (55,8%)	
DP-CCL	33 (42,3%)	4 (9,30%)	
DDP	17 (21,8%)	15 (34,9%)	
MEEM escore total	25,99 $\pm$ 3,43	23 $\pm$ 8,24	0,022
MDRS escore total	125,08 $\pm$ 16	124,62 $\pm$ 17,5	0,019
MDRS subescore atenção	34,55 $\pm$ 3,18	31,12 $\pm$ 11,17	0,030
MDRS subescore I/P	31,86 $\pm$ 5,26	27 $\pm$ 10,98	<0,001
MDRS subescore construção	4,88 $\pm$ 1,41	3,94 $\pm$ 2,62	0,004
MDRS subescore conceitualização	31,51 $\pm$ 6,60	30 $\pm$ 11,33	0,121
MDRS subescore memória	22,29 $\pm$ 3,50	19,18 $\pm$ 7,67	0,005
Fluência subescore semântica	12,86 $\pm$ 4,59	10,85 $\pm$ 5,13	<0,001

DP: doença de Parkinson; DP-CN: cognição normal; DP-CCL: comprometimento cognitivo leve; DDP: Demência na Doença de Parkinson; I/P: iniciativa/perseveração; MEEM: Mini-exame do Estado Mental; MDRS: Mattis Dementia Rating Scale – Escala de demência de Mattis.

A análise das escalas clínicas para avaliar o sono e a sonolência diurna (Tabela 4) não mostrou diferenças significativas entre os escores das amostras da etapa I e etapa II do estudo, embora seja verificado, pior qualidade de sono, representada pela escalas PDSS e PSQi e presença de sonolência excessiva diurna (ESE) em ambas as avaliações nos grupos avaliados.

**Tabela 4 - Comparação dos participantes das etapas I e II em relação às características dos pacientes relacionadas à percepção do sono.** Dados apresentados como média  $\pm$  desvio padrão.

Escalas de (média/DP)	Amostra Etapa I n=78	Amostra Etapa II n=43	P
PDSS escore total	82,06 $\pm$ 29,15	82,82 $\pm$ 25,85	0,611
PSQi escore total	9,17 $\pm$ 4,14	9,38 $\pm$ 2,73	0,417
ESE escore total	10,6 $\pm$ 5,88	10,45 $\pm$ 7,14	0,592

ESE: Escala de Sonolência de Epworth; PDSS: Escala de Sono da Doença de Parkinson; PSQi: Escala de qualidade do sono de Pittsburgh

#### 5.4 ANÁLISE DE DIVERSAS VARIÁVEIS AVALIADAS NA ETAPA I EM RELAÇÃO À EVOLUÇÃO PARA OS DESFECHOS PRINCIPAIS DEFINIDOS NA ETAPA II DO ESTUDO: DEMÊNCIA OU MORTE.

Análise das variáveis dos participantes da amostra na etapa I, em relação à evolução ao desfecho demência verificado na etapa II.

Analizamos e comparamos as características sociodemográficas e clínicas dos participantes na etapa I que evoluíram ou não para o desfecho de DDP na etapa II de reavaliação (Tabela 5).

**Tabela 5 - Análise das características sociodemográficas e clínicas dos participantes da amostra na etapa I que tiveram ou não o diagnóstico de DDP na etapa II de reavaliação.** Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média  $\pm$  desvio padrão.

Variáveis na Etapa I	DP sem demência (n=28)	DDP (n=15)	P
Sexo			0,033
Homens	17 (60,7%)	4 (26,7%)	
Mulheres	11 (39,3%)	11 (73,3%)	
Idade (anos)	55,36 $\pm$ 7,87	61,3 $\pm$ 8,30	0,734
Escolaridade (anos de estudo)	8,82 $\pm$ 5,1	7,06 $\pm$ 4,10	0,272
Estado civil			0,702
Casado	21 (75%)	13 (86,7%)	
Solteiro	2 (7,1%)	0	
Viúvo	3 (10,7%)	1 (6,7%)	
Divorciado	2 (7,1%)	1 (6,7%)	
Duração da doença (meses)	107,1 $\pm$ 65,9	108,8 $\pm$ 59,0	0,818
Em uso de antidepressivos	13 (46,4%)	7 (46,7%)	0,988
Em uso de benzodiazepínicos	6 (21,4%)	2 (13,3%)	0,516
LEDD	785 $\pm$ 306,5	1108 $\pm$ 428,6	0,006
MDS-UPDRS score total	27,89 $\pm$ 15,8	29,1 $\pm$ 9,25	0,782
HY			0,128
0	1 (3,6%)	0	
1	2 (7,1%)	2 (13,3%)	
2	25 (89,3%)	10 (66,7%)	
3	0	2 (13,3%)	
4	0	1 (6,7%)	
5	0	0	

DP= doença de Parkinson; DDP= demência na doença de Parkinson; LEDD: dose equivalente de levodopa (Load Equivalent Diary levodopa Dose); MDS – UPDRS: Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s Disease Rating; HY: Escala de Hoehn e Yahr.

Como já havíamos descrito antes, dos 43 pacientes reavaliados na etapa II, 15 foram diagnosticados com DDP. Comparando as diferentes variáveis, observamos que em relação ao sexo, foi observado predomínio de mulheres no grupo que evoluiu para DDP ( $X^2_{(1)} = 4,532$ ,  $p = 0,033$ ). Não foram observadas diferenças entre os grupos que apresentaram ou não demência na etapa II em relação à idade ( $t = -2,304$ ;  $p=0,734$ ) ou escolaridade ( $U = 167,000$ ;  $p=0,272$ ) e estado civil ( $X^2_{(3)} = 1,415$ ;  $p=0,702$ ), ou gravidade ( $p=0,782$ ), ou estágio da doença ( $p=0,128$ ), ou duração da doença ( $p=0,818$ ). Entretanto, o uso de maiores doses equivalentes de levodopa na etapa I foi associado a evolução para o desfecho DDP na etapa II.

Analizamos e comparamos as características cognitivas dos participantes quando avaliados na etapa I que evoluíram ou não para o desfecho de DDP na etapa II de reavaliação (Tabela 6).

**Tabela 6 - Análise das características cognitivas dos participantes da amostra na etapa I que tiveram ou não o diagnóstico de DDP na etapa II de reavaliação.** Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média  $\pm$  desvio padrão.

Variáveis na Etapa I	DP sem demência (n=28)	DDP (n=15)	P
Estado cognitivo			0,008
DP-CN	14 (50%)	2 (13,3%)	
DP-CCL	14 (50%)	10 (66,7%)	
DDP	0	3 (20%)	
MEEM escore total	26,9 $\pm$ 2,47	26,8 $\pm$ 2,70	0,887
MDRS escore total	133 $\pm$ 6,64	125,2 $\pm$ 11,5	0,009
MDRS subescore atenção	35,5 $\pm$ 1,5	34,5 $\pm$ 2,26	0,125
MDRS subescore I/P	34,5 $\pm$ 2,44	31,7 $\pm$ 3,50	0,003
MDRS subescore construção	5,64 $\pm$ 0,68	4,33 $\pm$ 1,05	<0,001
MDRS subescore conceituação	34,2 $\pm$ 4,65	31,9 $\pm$ 5,86	0,298
MDRS subescore memória	23,5 $\pm$ 1,55	22,7 $\pm$ 2,05	0,26
Fluência verbal semântica	14,35 $\pm$ 5,15	13,3 $\pm$ 3,98	0,507

*DP: doença de Parkinson; DP-CN: cognição normal; DP-CCL: comprometimento cognitivo leve; DDP: Demência na Doença de Parkinson; I/P: iniciativa/perseveração; MEEM: Mini-exame do Estado Mental; MDRS: Mattis Dementia Rating Scale – Escala de demência de Mattis.*

Observamos que as variáveis que foram significativamente distintas entre aqueles que progrediram ou não para o desfecho demência foram: a classificação do estado cognitivo ( $p=0,008$ ), o escore total na MDRS ( $p=0,009$ ), assim como os escores nas suas subescalas de iniciação/perseveração ( $p=0,003$ ) e construção ( $p<0,001$ ).



Tendo em vista a classificação do estado cognitivo segundo a avaliação neuropsicológica realizada na etapa I, houve diferença entre o grupo de pacientes classificados como sem demência e aqueles classificados como DDP na etapa II ( $X^2_{(2)} = 9,615$ ;  $p = 0,008$ ). No grupo sem demência na etapa II, 50% dos pacientes foram considerados ter cognição normal, 50% como DP-CCL e nenhum como DDP na etapa I. Já no grupo que teve o diagnóstico de demência na etapa II, 13,3% dos pacientes haviam sido classificados na etapa I como “cognição normal”, 66,7% como DP-MCI e 20% como DDP. Não foram verificadas diferenças entre os grupos DP e DDP em relação aos escores obtidos no MEEM na etapa I ( $U = 204,500$ ;  $p = 0,887$ ). De modo semelhante, não houve diferença entre os escores médios das subescalas de atenção da MDRS ( $U = 152,000$ ;  $p = 0,125$ ); conceitualização da MDRS ( $U = 169,500$ ;  $p = 0,298$ ); memória da MDRS ( $U = 167,000$ ;  $p = 0,260$ ), assim como no teste de fluência verbal semântica ( $t = 0,669$ ;  $p = 0,507$ ).

Analizamos e comparamos as características clínicas do sono e da sonolência diurna avaliadas por escalas, diagnósticos de transtornos do sono e aspectos polissonográficos dos participantes na etapa i que evoluíram ou não para o desfecho de ddp na etapa ii de reavaliação (Tabela 7).

**Tabela 7 - Análise das características clínicas do sono e da sonolência diurna avaliadas por escalas, diagnósticos de transtornos do sono e aspectos polissonográficos dos participantes da amostra na etapa I que tiveram ou não o diagnóstico de DDP na etapa II de reavaliação.** Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média  $\pm$  desvio padrão.

Variáveis na Etapa I	DP sem demência (n=28)	DDP (n=15)	P
Escalas de sono			
PDSS escore total	79,45 $\pm$ 27,12	83,8 $\pm$ 26,6	0,478
PSQi escore total	9,89 $\pm$ 4,44	9,73 $\pm$ 4,11	0,909
ESE escore total	8,85 $\pm$ 5,73	13,27 $\pm$ 6,42	0,027
Variáveis polissonográficas			
Índice de microdespertares	24,4 $\pm$ 12,67	26,9 $\pm$ 14,3	0,416
Eficiência do sono	68,1 $\pm$ 20	58,8 $\pm$ 23,7	0,237
N1 TTS %	18,9 $\pm$ 18,62	22,6 $\pm$ 14,7	0,181
N2 TTS %	49,7 $\pm$ 5,8	50,2 $\pm$ 12,7	0,916
N3 TTS %	19,97 $\pm$ 14,02	18,6 $\pm$ 15,4	0,684
REM TTS %	16,8 $\pm$ 22,37	11,7 $\pm$ 4,89	0,74
N1 min	22,27 $\pm$ 32,33	21,4 $\pm$ 26,7	0,637
REM min	182,64 $\pm$ 112,67	197 $\pm$ 86,3	0,587
IDR total	15,61 $\pm$ 13,06	16,8 $\pm$ 21,3	0,583
Índice PML	8,12 $\pm$ 22,89	5,07 $\pm$ 17,23	0,665
Transtornos do sono			
SPI	7 (25%)	5 (33,3%)	0,723
TCSREM	18 (78,3%)	9 (90%)	0,64
Insônia	17 (60,7%)	7 (46,7%)	0,521
AOS	13 (46,4%)	7 (46,7%)	0,988
ALMA	3 (11,5%)	1 (7,1%)	0,658
HFT	1 (3,7%)	0	0,457
MFE	16 (59,3%)	8 (57,1%)	0,787

DP: doença de Parkinson; DDP: Demência na Doença de Parkinson; Escala de Sonolência de Epworth (ESE) ; Escala de Sono da Doença de Parkinson (PDSS), Escala de qualidade do sono de Pittsburgh-PSQi; N1 TTS %: percentual fase N1 do sono em relação a tempo total de sono (TTS); N2 TTS %: percentual fase N2 do sono em relação a tempo total de sono (TTS); N3 TTS %: percentual fase N3 do sono em relação a tempo total de sono (TTS); REM TTS %: percentual fase sono REM do sono em relação a tempo total de sono (TTS); N1 min : duração em minutos fase N1 do sono em relação cada ciclo de sono; REM min: duração em minutos fase REM do sono em relação cada ciclo de sono; IDR total : índice de distúrbios respiratórios (normal<5); índice PLM: Periodic Legs Movements (Movimentos Periódicos das Pernas), normal <15; SPI: Síndrome das Pernas Inquietas; TCSREM: Transtorno Comportamental do Sono REM; AOS: Obstructive Sleep Apnea) Apneia Obstrutiva do Sono; ALMA: Alternating leg muscle activation (Ativação Muscular Alternante das Pernas); HFT Hypnagogic foot tremor (Tremor Hipnagógico dos Pés); MFE = excessive fragmentary myoclonus (mioclonia fragmentar excessiva).

Observamos que apenas o escore na ESE registrado na avaliação clínica na etapa I do estudo foi significativamente diferente entre os grupos com diagnóstico ou não de demência na etapa II do estudo ( $t=-2,291$ ;  $p= 0,027$ ). Os pacientes com DDP tinham um escore mais elevado na ESE na etapa I. Não foi verificada diferença significativa entre os grupos DP e DDP em relação às demais escalas de sono, a variáveis polissonográficas e aos diagnósticos de transtornos do sono segundo a

ICDS-III na etapa I.

## 5.5 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA NA ETAPA I, EM RELAÇÃO À EVOLUÇÃO AO DESFECHO ÓBITO VERIFICADO NA ETAPA II.

Analisamos e comparamos as características sociodemográficas e clínicas dos participantes na etapa I que evoluíram ou não para óbito na etapa II de reavaliação (Tabela 8)

**Tabela 8 - Análise das características sociodemográficas e clínicas dos participantes da amostra na etapa I que evoluíram ou não para óbito na etapa II de reavaliação. Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média  $\pm$  desvio padrão.**

Variáveis na Etapa I	Vivos (n=43)	Óbitos (n=28)	P
Sexo			0,09
Homens	21 (48,8%)	8 (28,6%)	
Mulheres	22 (51,2%)	20 (71,4%)	
Idade (anos)	57,4 $\pm$ 8,4	69,1 $\pm$ 7,50	<0,001
Escolaridade (anos de estudo)	8,2 $\pm$ 4,79	6,32 $\pm$ 4,94	0,04
Estado civil			0,409
Casado	34 (79,1%)	20 (71,4%)	
Solteiro	2 (4,7%)	2 (7,1%)	
Viúvo	4 (9,3%)	1 (3,6%)	
Divorciado	3 (7%)	5 (17,9%)	
Duração da doença (meses)	107,7 $\pm$ 62,9	112,71 $\pm$ 63,70	0,75
Em uso de antidepressivos	20 (46,5%)	6 (21,4%)	0,032
Em uso de benzodiazepínicos	8 (18,6%)	3 (10,7%)	0,369
LEDD	897,6 $\pm$ 381,9	819,3 $\pm$ 363,5	0,444
MDS-UPDRS (escore total)	28,3 $\pm$ 13,7	40,5 $\pm$ 17,2	0,002
HY (%)	1,86 $\pm$ 0,56	2,05 $\pm$ 0,31	0,296
0	1 (2,3%)	0	
1	4 (9,3%)	0	
2	35 (81,4%)	25 (89,3%)	
3	2 (4,7%)	3 (10,7%)	
4	1 (2,3%)	0	

DP= doença de Parkinson; DDP= demência na doença de Parkinson; LEDD: dose equivalente de levodopa (Load Equivalent Diary levodopa Dose); MDS – UPDRS: Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s Disease Rating; HY: Escala de Hoehn e Yahr.

Verificamos uma diferença significativa entre a proporção de homens e mulheres sobreviventes quando comparados em relação aos que tiveram óbito, havendo predominância de mulheres entre os pacientes que faleceram ( $X^2_{(1)}= 2,88$ , p

= 0,09). Houve diferença na idade entre os grupos, com média de 57,45 anos para os pacientes sobreviventes, que é inferior à média de 69,1 anos dos pacientes que faleceram ( $t=-5,98$ ;  $p< 0,001$ ). Também foi verificada diferença em relação à escolaridade, com menos anos de estudo no grupo que evoluiu para o óbito. Os pacientes que faleceram até a etapa II apresentaram média do escore total da MDS-UPDRS significativamente superior àqueles que sobreviveram, indicando maior gravidade de sintomas da DP na ocasião da avaliação realizada na etapa I ( $t= -3,289$ ;  $p= 0,002$ ). O uso de antidepressivos na etapa I foi proporcionalmente maior entre os pacientes que sobreviveram até a etapa II em contraste com aqueles que evoluíram a óbito ( $X^2_{(1)}= 4,597$ ;  $p= 0,032$ ). Não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação ao uso de benzodiazepínicos ( $X^2_{(1)}= 0,806$ ;  $p= 0,369$ ), dose total diária equivalente de levodopa ( $U= 537,000$ ;  $p= 0,444$ ), duração da DP ( $U= 575,000$ ;  $p= 0,750$ ) e estadiamento da DP segundo a escala de HY ( $X^2_{(4)}= 4,917$ ;  $p= 0,296$ ).

Analizamos e comparamos as características cognitivas dos participantes quando avaliados na etapa I que evoluíram ou não para óbito na etapa II de reavaliação (tabela 9).

**Tabela 9 - Análise das características cognitivas dos participantes da amostra na etapa I que evoluíram ou não para óbito na etapa II de reavaliação. Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média  $\pm$  desvio padrão.**

Variáveis na Etapa I	Vivos (n=43)	Óbitos (n=28)	p
Estado cognitivo, n(%)			<0,001
DP-CN	16 (37,2%)	7 (25%)	
DP-CCL	24 (55,8%)	7 (25%)	
DDP	3 (7%)	14 (50%)	
MEEM escore total	26,9 $\pm$ 2,50	24 $\pm$ 4,01	0,002
MDRS escore total	130,5 $\pm$ 9,38	114,1 $\pm$ 22,3	<0,001
MDRS subescore atenção	35,2 $\pm$ 1,83	33,5 $\pm$ 4,59	0,036
MDRS subescore I/P	33,5 $\pm$ 4,59	28,5 $\pm$ 6,77	<0,001
MDRS subescore construção	5,18 $\pm$ 1,02	4,22 $\pm$ 1,80	0,013
MDRS subescore conceitualização	33,4 $\pm$ 5,15	27,5 $\pm$ 7,48	<0,001
MDRS subescore memória	23,2 $\pm$ 1,75	20,4 $\pm$ 4,98	0,002
Fluência verbal semântica	14 $\pm$ 4,75	11,4 $\pm$ 4,35	0,022

DP= doença de Parkinson; DP-CN: cognição normal; DP-CCL: comprometimento cognitivo leve; DDP= Demência na Doença de Parkinson; I/P: iniciativa/perseveração; MEEM: Mini-exame do Estado Mental; MDRS: Mattis Dementia Rating Scale – Escala de demência de Mattis

Segundo o estado cognitivo definido por testes neuropsicológicos realizados na etapa I, verificamos maior proporção de pacientes com DDP entre aqueles que evoluíram a óbito até a etapa II. Enquanto no grupo dos que estavam vivos, apenas 7% haviam sido classificados como DDP na etapa I. No grupo dos que faleceram, 50% dos pacientes receberam a classificação de DDP, com diferença significativa entre os grupos ( $X^2_{(2)} = 17,58$ ;  $p < 0,001$ ). Adicionalmente, no grupo dos que sobreviveram verificamos as proporções de 37,2% dos pacientes apresentando cognição normal e 55,8% dos pacientes classificados como DP-MCI. Já no grupo que evoluiu a óbito, 25% dos pacientes apresentavam cognição normal e 25% DP-MCI.

Quando verificados os escores obtidos em instrumentos psicométricos, notamos uma associação significativa entre o desfecho óbito e o desempenho cognitivo mensurado na etapa I. Considerando o desempenho global medido pelo MEEM, o grupo que evoluiu a óbito apresentou escore médio significativamente inferior àqueles que estavam vivos na etapa II ( $U = 343,500$ ,  $p = 0,002$ ). De modo semelhante, observamos média significativamente inferior no escore médio obtido na MDRS para o grupo de pacientes que foi a óbito até a etapa II ( $114,1 \pm 22,3$ ), em comparação àqueles que estavam vivos ( $131 \pm 9,29$ ) ( $U = 234,000$ ;  $p < 0,001$ ). Os mesmos resultados foram observados nos domínios da MDRS. O desempenho da MDRS foi em média sempre inferior no grupo que foi a óbito nos subescores: atenção ( $U = 410,500$ ;  $p = 0,036$ ), iniciação/perseveração ( $U = 282,500$ ;  $p < 0,001$ ), construção ( $U = 386,000$ ;  $p = 0,013$ ), conceitualização ( $U = 281,000$ ;  $p < 0,001$ ) e memória ( $U = 327,500$ ;  $p = 0,002$ ). Além disso, observamos que os pacientes que evoluíram a óbito eram também aqueles com pior desempenho de fluência verbal verificado na etapa I quando comparados àqueles que sobreviveram até a etapa II ( $t = 0,361$ ;  $p = 0,022$ ).

Analisamos e comparamos as características clínicas do sono e da sonolência diurna avaliadas por escalas, diagnósticos de transtornos do sono e aspectos polissonográficos dos participantes na etapa I que evoluíram ou não para óbito na etapa II de reavaliação (Tabela 10).

**Tabela 10 - Análise das características clínicas do sono e da sonolência diurna avaliadas por escalas, diagnósticos de transtornos do sono e aspectos polissonográficos dos participantes da amostra na etapa I que evoluíram ou não para óbito na etapa II de reavaliação. Dados apresentados como número absoluto (porcentagem - %) ou média ± desvio padrão.**

Variáveis na Etapa I	Vivos (n=43)	Óbitos (n=28)	P
<b>Escalas de sono</b>			
PDSS total	81,05 ±26,6	82,1 ±32,5	0,892
PSQi	9,83 ±4,28	8,356 ±3,96	0,147
ESE	10,42 ±6,28	11,071 ±5,74	0,723
<b>Variáveis polissonográficas</b>			
Índice de microdespertares	25,3 ±13,2	25,03 ±11,3	0,931
Eficiência do sono	64,8 ±21,6	64 ±20,1	0,726
N1 TTS %	20,2 ±17,2	18,2 ±9,9	0,811
N2 TTS %	49,9 ±14,6	46,3 ±14,9	0,261
N3 TTS %	19,49 ±14,4	23,1 ±13,8	0,406
REM TTS %	15,2 ±18,7	15,5 ±10,5	0,412
N1 min	23,9 ±30,17	37,7 ±55,3	0,212
REM min	187,25 ±104,1	127 ±91,4	0,033
IDR total	15,7 ±16,38	12,1 ±13,2	0,31
Índice PML	7,03 ±20,88	19,82 ±39,65	0,052
<b>Diagnóstico de Transtornos do sono de acordo com a ICDS_III</b>			
SPI	12 (27,9%)	7 (25%)	0,787
TCSREM	27 (81,8%)	17 (85%)	0,765
Insônia	24 (55,8%)	13 (46,4%)	0,439
OSA	20 (46,5%)	10 (35,7%)	0,368
ALMA	4 (10%)	1 (3,7%)	0,336
HFT	1 (2,5%)	1 (3,7%)	0,776
EFM	24 (60%)	12 (44,4%)	0,21

DP: doença de Parkinson; DDP: Demência na Doença de Parkinson; Escala de Sonolência de Epworth (ESE) ; Escala de Sono da Doença de Parkinson (PDSS), Escala De qualidade do sono de Pittsburgh-PSQi; N1 TTS %: percentual fase N1 do sono em relação a tempo total de sono (TTS); N2 TTS %: percentual fase N2 do sono em relação a tempo total de sono (TTS); N3 TTS %: percentual fase N3 do sono em relação a tempo total de sono (TTS); REM TTS %: percentual fase sono REM do sono em relação a tempo total de sono (TTS); N1 min : duração em minutos fase N1 do sono em relação cada ciclo de sono; REM min: duração em minutos fase REM do sono em relação cada ciclo de sono; IDR total : índice de distúrbios respiratórios (normal<5); índice PLM: Periodic Legs Movements (Movimentos Periódicos das Pernas), normal <15; SPI: Síndrome das Pernas Inquietas; TCSREM: Transtorno Comportamental do Sono REM; OSA: Obstructive Sleep Apnea) Apneia Obstrutiva do Sono; ALMA: Alternating leg muscle activation (Ativação Muscular Alternante das Pernas); HFT Hypnagogic foot tremor (Tremor Hipnagógico dos Pés); EFM = excessive fragmentary myoclonus (mioclonia fragmentar excessiva)

Quando analisamos as características de sono dos pacientes verificadas na etapa I em relação ao desfecho morte contabilizado até a etapa II, o tempo de sono REM se destacou como variável distinguível entre os grupos. O grupo de pacientes que sobreviveu apresentou, no exame polissonográfico da etapa I, maior média de tempo, em minutos, de sono REM em comparação àqueles pacientes que faleceram até a etapa II ( $U = 241,500$ ,  $p = 0,033$ ). Enquanto para os pacientes que sobreviveram a média foi de 189,2 minutos para os pacientes que faleceram, a média foi de 127 minutos.

Não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos em relação a outros sintomas associados ao sono, a aspectos polissonográficos ou a diagnósticos de transtornos do sono.

#### 5.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE A VARIAÇÃO NA PERFORMANCE COGNITIVA AVALIADA ENTRE AS ETAPAS I E DO ESTUDO E SUA CORRELAÇÃO ÀS DIVERSAS VARIÁVEIS AVALIADAS NA ETAPA I, E QUE PODERIAM ESTAR RELACIONADAS À EVOLUÇÃO PARA OS DESFECHOS PRINCIPAIS DEFINIDOS NA ETAPA II DO ESTUDO: DEMÊNCIA OU MORTE.

Para a avaliação de quais variáveis clínicas e de sono na doença de Parkinson estariam relacionadas a maior declínio cognitivo após 10 anos, foram analisadas as correlações entre a variação no escore total da MDRS, do MEEM e da fluência verbal categórica com as variáveis da avaliação inicial (etapa I), sendo idade, escolaridade, tempo de duração da doença, dose equivalente de levodopa, escore na MDS-UPDRS, além dos escores obtidos nas escalas de sono (PDSS, PSQI e ESE), e variáveis medidas na polissonografia.

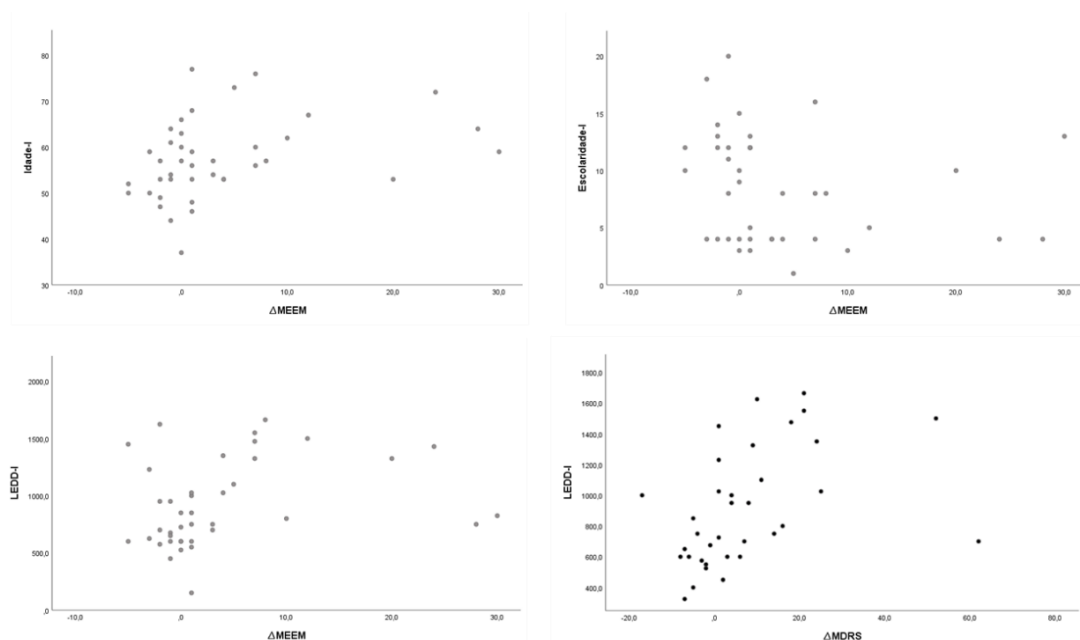
A variação dos escores do MEEM e da MDRS, no sentido de maior ou menor declínio do desempenho na tarefa, apresentaram correlações estatisticamente significativas com a idade, escolaridade e dose total diária de levodopa. Observamos que o menor declínio no desempenho cognitivo mensurado pela MDRS, mostrou associação moderada com menor dose diária equivalente de levodopa ( $\rho = 0,604$ ;  $p < 0,001$ ). Em paralelo, as menores perdas no escore do MEEM apresentaram associação moderada com idades menores ( $\rho = -0,437$ ;  $p = 0,005$ ) e, ao mesmo tempo, associação leve com maior escolaridade ( $\rho = 0,316$ ;  $p = 0,047$ ) e com menores doses diárias equivalentes de levodopa ( $\rho = -0,395$ ;  $p = 0,012$ ). (Tabela 11).

**Tabela 11** - Correlações entre a variação no escore total da MDRS e do MEEM com as variáveis da avaliação inicial (etapa I), sendo idade, escolaridade, tempo de duração da doença, dose equivalente de levodopa, escore na MDS-UPDRS.

		Idade-I	Escolaridade-I	Duração da doença-I	LEDD-I	UPDRS-I
$\Delta$ MDRS	P	0,169	-0,139	-0,029	<b>0,604**</b>	0,113
	P	0,331	0,425	0,857	<b>&lt;0,001</b>	0,517
$\Delta$ MEEM	P	<b>-0,437**</b>	<b>0,316*</b>	0,012	<b>-0,395*</b>	-0,081
	P	<b>0,005</b>	<b>0,047</b>	0,943	<b>0,012</b>	0,619

$\rho$ : rho de Spearman. LEDD: dose equivalente de levodopa (Load Equivalent Diary levodopa Dose); UPDRS: Movement Disorders Society – Unified

**Figura 1** - Gráficos de correlação entre a variação do escore em testes de cognição e características da amostra verificadas na etapa I.



$\Delta$ MEEM: Variação no escore total do Mini Exame do Estado Mental;  $\Delta$ MDRS: Variação no escore total da Mattis Dementia Rating Scale (Escala de gravidade de demência de Mattis); LEDD: Load Equivalent Diary levodopa Dose.

Considerando as medidas de sono, apenas a variação no escore do MEEM apresentou correlação significativa, indicando que o maior declínio cognitivo esteve moderadamente relacionado a maior sonolência diurna medida pela escala de Epworth ( $p=0,414$ ,  $p=0,009$ ). Não foram encontradas associações significativas entre a variação do escore global no MEEM e MDRS com as medidas polissonográficas obtidas na etapa I. Em resumo, os dados sugerem que as pessoas com doença de Parkinson têm uma evolução mais benigna, ou seja, com menor declínio cognitivo, associada a ser mais jovem, ter maior escolaridade, usar doses equivalentes menores



de levodopa e ter menos sonolência diurna (Tabela 12 e Tabela 13).

**Tabela 12** - Correlações entre a variação no escore total da MDRS e MEEM com as variáveis da avaliação inicial (etapa I), as escalas de sono (PDSS, PSQI e ESE) e variáveis medidas na polissonografia.

		PDSS-I	PSQI-I	ESE-I	Microdes- -pertares- I	Eficiência de sono-I
$\Delta$ MDRS	P	0,131	-0,128	0,217	0,152	0,016
	P	0,492	0,462	0,210	0,392	0,928
$\Delta$ MEEM	P	0,037	0,062	<b>,414**</b>	0,034	-0,036
	P	0,833	0,704	<b>0,009</b>	0,836	0,825

$\rho$ : rho de Spearman. PDSS: Escala de Sono da Doença de Parkinson; PSQI: Escala de qualidade do sono de Pittsburgh; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; Microdespertares-I: índice de microdespertares na etapa I; Eficiência de sono-I: tempo total dormindo em relação ao tempo deitado na cama na etapa I.

**Tabela 13** - Correlações entre a variação no escore total da MDRS e MEEM com as variáveis da avaliação inicial (etapa I) polissonográficas.

		N1%-I	N2%-I	N3%-I	REM%- I	N1- min-I	REM- min-I	IDR-I	PML-I
$\Delta$ MDRS	P	0,158	0,219	-0,060	-0,205	-0,262	0,151	-0,058	-0,078
	P	0,372	0,214	0,736	0,296	0,135	0,444	0,748	0,662
$\Delta$ MEEM	P	0,054	-0,009	0,178	-0,112	-0,150	0,112	-0,048	-0,056
	P	0,742	0,956	0,277	0,541	0,361	0,543	0,775	0,736

$\rho$ : rho de Spearman. N %-I: percentual fase N1 do sono em relação a tempo total de sono (TTS) na etapa I; N2%-I: percentual fase N2 do sono em relação a tempo total de sono (TTS) na etapa I; N3%-I: percentual fase N3 do sono em relação a tempo total de sono (TTS) na etapa I; REM%-I: percentual fase sono REM do sono em relação a tempo total de sono (TTS) na etapa I; N1-min-I: duração em minutos fase N1 do sono em relação cada ciclo de sono na etapa I; REM-min-I: duração em minutos fase REM do sono em relação cada ciclo de sono na etapa I; IDR-I: índice de distúrbios respiratórios total na etapa I; PLM: Índice de Movimentos Periódicos das Pernas (*Periodic Legs Movements*) na etapa I.

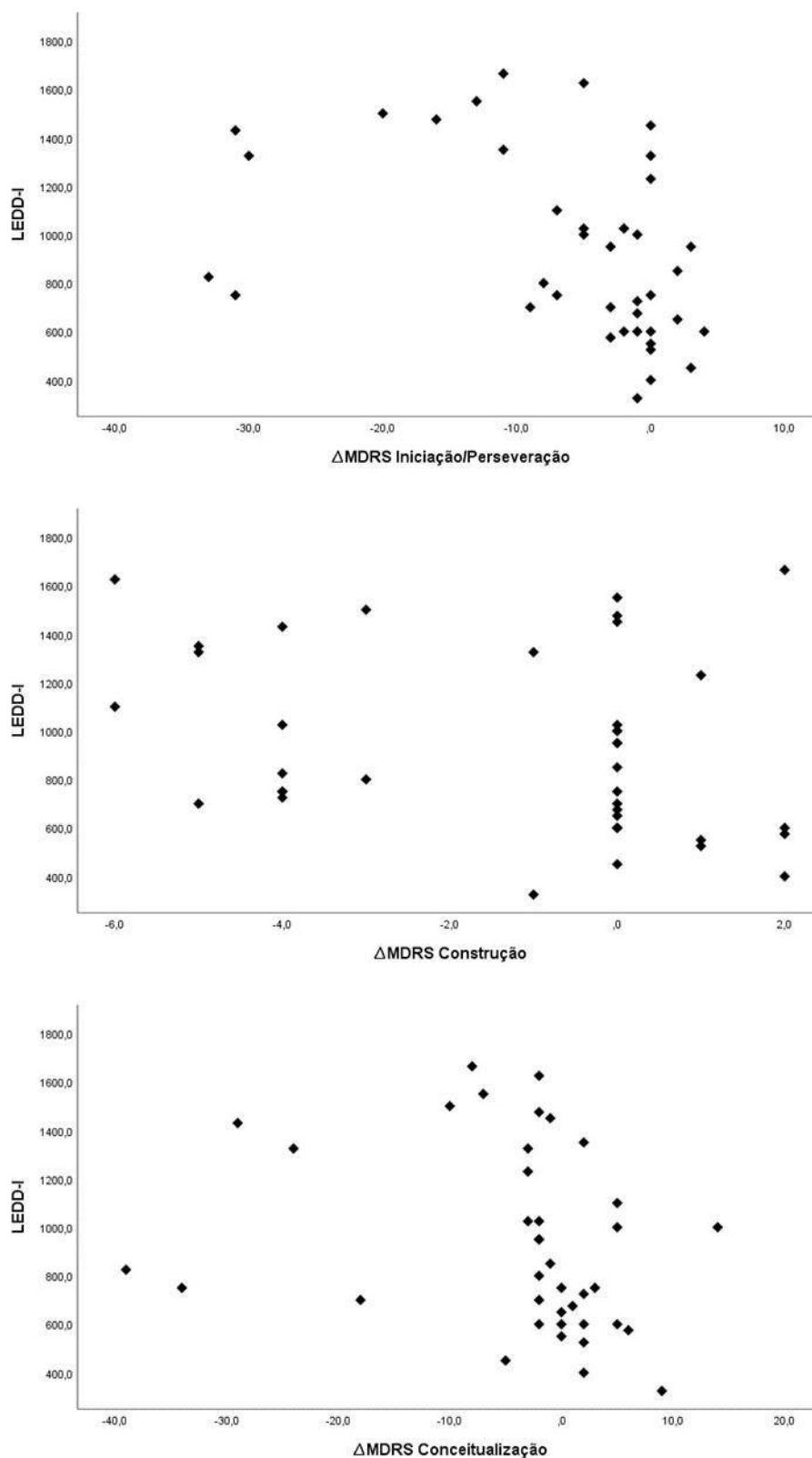
Tendo em vista o declínio em domínios cognitivos específicos, mensurado como a variação nos escores das subescalas da MDRS e no teste de fluência verbal semântica, observamos correlações significativas entre a LEED e os subdomínios de construção, iniciação/perseveração e conceitualização da MDRS. Em todos esses casos, a associação foi negativa e variou na intensidade entre leve a moderada respectivamente ( $p = -0,356$ ;  $p = 0,026$ ;  $p = -0,512$ ,  $p = 0,01$ ;  $p = -0,440$ ,  $p = 0,05$ ) (Tabela 14).

**Tabela 14** - Correlações entre a variação no escore dos subdomínios da MDRS e da fluência verbal categórica com as variáveis da avaliação inicial (etapa I), sendo idade, escolaridade, tempo de duração da doença, dose equivalente de levodopa e escore na MDS-UPDRS.

		Idade-I	Escolaridade-I	Duração da doença-I	LEDD-I	UPDRS-I
$\Delta$ MDRS-Atenção	P	-0,140	0,250	-0,038	-0,253	-0,201
$\Delta$ MDRS-IP	P	0,394	0,124	0,818	0,120	0,221
	P	-0,274	0,158	-0,099	<b>-0,512**</b>	-0,045
	P	0,091	0,338	0,548	<b>0,001</b>	0,787
$\Delta$ MDRS-Construção	P	-0,171	0,120	0,049	<b>-0,356*</b>	-0,032
	P	0,297	0,466	0,765	<b>0,026</b>	0,845
$\Delta$ MDRS-Conceitualização	P	-0,192	0,007	0,047	<b>-0,440**</b>	-0,243
	P	0,243	0,968	0,775	<b>0,005</b>	0,136
$\Delta$ MDRS-Memória	P	-0,054	0,146	0,064	-0,235	0,049
	P	0,743	0,375	0,700	0,149	0,766
$\Delta$ FVS	P	-0,145	0,020	-0,111	-0,176	-0,035
	P	0,373	0,903	0,497	0,276	0,830

$\rho$ : rho de Spearman.  $\rho$ : rho de Spearman. LEDD: dose equivalente de levodopa (Load Equivalent Diary levodopa Dose); UPDRS: Movement Disorders Society – Unified

**Figura 2** - Correlações entre a dose total diária de levodopa e a variação nos subdomínios específicos da MDRS.



Finalmente, no que se refere às medidas de sono, foram encontradas correlações

significativas com os domínios de iniciação/perseveração, conceitualização e memória. O maior declínio nas habilidades de iniciação/perseveração foi associado com intensidade leve à maior sonolência diurna, medida pela ESE ( $\rho = -0,366$ ,  $p = 0,022$ ) e, associada com intensidade moderada à porcentagem de sono total despendido na fase N1 ( $\rho = -0,404$ ,  $p = 0,012$ ). Já para o domínio de conceitualização, foi observada correlação negativa moderada com o escore na escala de sonolência diurna ( $\rho = -0,531$ ,  $p = 0,001$ ). Adicionalmente, o maior declínio no domínio de memória foi associado, ainda que de modo fraco, com a porcentagem de sono total despendido na fase N1 ( $\rho = -0,364$ ,  $p = 0,25$ ) e com o total de minutos em sono REM ( $\rho = -0,395$ ,  $p = 0,25$ ) (Tabela 15 e Tabela 16).

**Tabela 15** - Correlações entre a variação no escore dos subdomínios da MDRS e da fluência verbal categórica com as variáveis da avaliação inicial (etapa I), sendo os escores obtidos nas escalas de sono (PDSS, PSQI e ESE) e variáveis medidas na polissonografia.

		PDSS-I	PSQI-I	ESE-I	Micro desperta- res-I	Eficiência de sono-I
$\Delta$ MDRS- Atenção	$\rho$	0,074	-0,063	-0,114	0,086	0,216
	$p$	0,676	0,703	0,491	0,607	0,193
	$\rho$	-0,198	0,042	<b>-0,366*</b>	-0,168	0,005
$\Delta$ MDRS-IP	$p$	0,263	0,802	<b>0,022</b>	0,312	0,976
$\Delta$ MDRS- Construção	$\rho$	-0,156	0,211	0,087	-0,129	-0,023
	$p$	0,380	0,196	0,597	0,439	0,891
$\Delta$ MDRS- Conceitualizaç ão	$\rho$	0,068	-0,126	<b>-,531**</b>	-0,022	0,202
	$p$	0,704	0,445	<b>0,001</b>	0,897	0,224
$\Delta$ MDRS- Memória	$\rho$	-0,133	-0,057	-0,208	-0,147	0,273
	$p$	0,455	0,729	0,204	0,378	0,097
	$\rho$	-0,129	-0,266	-0,229	-0,164	0,137
$\Delta$ FVS	$p$	0,460	0,097	0,161	0,319	0,407

$\rho$ : rho de Spearman. PDSS: Escala de Sono da Doença de Parkinson; PSQI: Escala de qualidade do sono de Pittsburgh; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; Microdespertares-I: índice de microdespertares na etapa I; Eficiência de sono-I: tempo total dormindo em relação ao tempo deitado na cama na etapa I.

**Tabela 16** - Correlações entre a variação no escore dos subdomínios da MDRS e da fluência verbal categórica com as variáveis da avaliação inicial (etapa I), sendo as variáveis medidas na polissonografia.

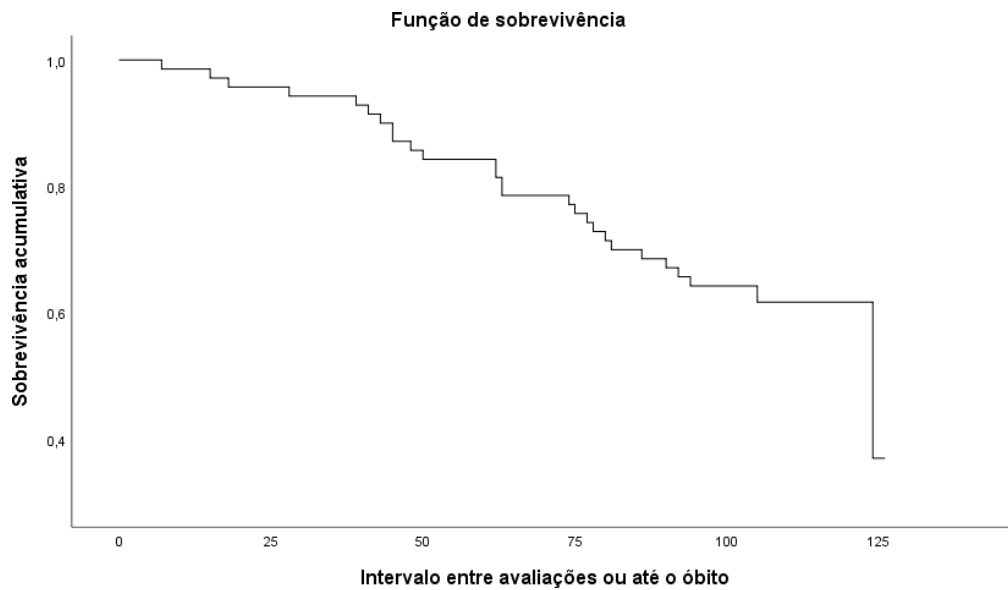
		REM%-			REM-				
		N1%-I	N2%-I	N3%-I	I	N1-m-I	m-I	IDR-I	PML-I
ΔMDRS-	P	-0,238	0,126	0,039	-0,116	0,138	-0,023	0,095	0,010
Atenção	P	0,150	0,452	0,816	0,526	0,410	0,901	0,575	0,951
ΔMDRS-	P	<b>-,404*</b>	0,037	0,105	0,039	0,173	-0,197	-0,071	0,189
IP	P	<b>0,012</b>	0,825	0,529	0,833	0,298	0,281	0,677	0,257
ΔMDRS-	P	-0,187	0,082	-0,024	-0,111	0,264	-0,208	0,094	-0,136
Construção	P	0,262	0,623	0,885	0,547	0,109	0,253	0,580	0,415
ΔMDRS-	P	0,089	-0,097	-0,063	-0,122	-0,070	0,154	0,188	-0,040
Conceitualização	P	0,594	0,564	0,707	0,506	0,676	0,400	0,265	0,813
ΔMDRS-	P	<b>-,364*</b>	0,047	0,047	0,241	0,219	<b>-,395*</b>	0,074	-0,006
Memória	P	<b>0,025</b>	0,779	0,781	0,184	0,186	<b>0,025</b>	0,664	0,972
	P	-0,074	-0,086	0,007	0,129	0,095	-0,016	-0,015	0,097
ΔFVS	P	0,655	0,604	0,965	0,481	0,566	0,931	0,928	0,556

ρ: rho de Spearman. N %-I: percentual fase N1 do sono em relação a tempo total de sono (TTS) na etapa I; N2%-I: percentual fase N2 do sono em relação a tempo total de sono (TTS) na etapa I; N3%-I: percentual fase N3 do sono em relação a tempo total de sono (TTS) na etapa I; REM%-I: percentual fase sono REM do sono em relação a tempo total de sono (TTS) na etapa I; N1-min-I: duração em minutos fase N1 do sono em relação cada ciclo de sono na etapa I; REM-min-I: duração em minutos fase REM do sono em relação cada ciclo de sono na etapa I; IDR-I: índice de distúrbios respiratórios total na etapa I; PLM: Índice de Movimentos Periódicos das Pernas (*Periodic Legs Movements*) na etapa I.

## 5.7 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE PESSOAS COM DOENÇA DE PARKINSON AO LONGO DE 10 ANOS

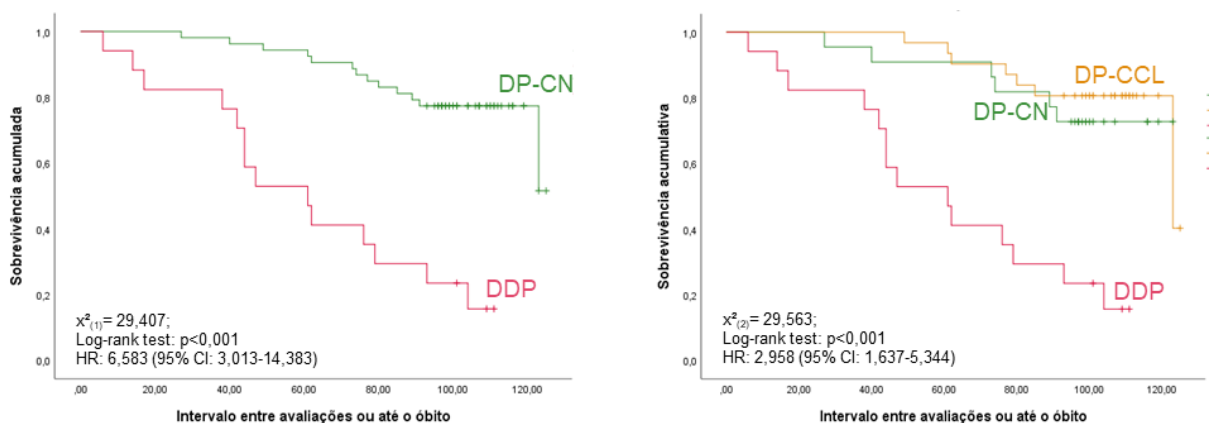
A partir da amostra da etapa I foi possível analisar 70 casos em relação à possibilidade do desfecho óbito ao longo de um intervalo de 125 meses. Conforme reportado previamente, identificamos o óbito de 35,8% dos participantes avaliados na etapa I (n=28). Os dados referentes ao registro da data de óbito estavam disponíveis para 27 pacientes. Por meio das tábuas de sobrevivência, identificou-se uma sobrevivência geral da amostra de 79% em 62 meses, sendo este o ponto intermediário do intervalo entre as avaliações da etapa I e etapa II. Adicionalmente, observou-se que metade dos óbitos ocorreram até o 123º mês de seguimento.

**Figura 3** - Função de sobrevivência com desfecho óbito em pessoas com doença de Parkinson.



Por meio do teste log-rank, identificamos que houve diferença significativa na sobrevida entre os pacientes que foram ou classificados com demência na DP ou como cognição preservada na etapa I ( $X^2_{(1)} = 29,407$ ,  $p < 0,001$ ). Encontramos também diferença na sobrevida dos pacientes quando foi considerada sua classificação mais detalhada, considerando-se também o status de comprometimento cognitivo leve ( $X^2_{(1)} = 29,563$ ,  $p < 0,001$ ), conforme mostra a figura abaixo:

**Figura 4** - Sobrevida acumulada dos participantes incluídos na amostra da etapa I segundo os desfechos de demência e comprometimento cognitivo leve.



Por meio de um modelo de regressão de Cox, buscamos identificar as características associadas ao óbito dos pacientes com DP incluídos na amostra da etapa I. O modelo utilizado foi estatisticamente significativo ( $X^2_{(4)} = 43,465$ ;  $p < 0,001$ )

em relação ao modelo com apenas a constante. A análise multivariada indicou que pacientes com demência tem o risco relativo para óbito aumentado em 4,74 vezes e cada ano acrescido na idade aumenta o risco relativo em 11,6%. Em contraste, o sexo masculino teve 73% menor risco relativo de morte. Nesse mesmo sentido, a quantidade de horas de sono REM também se mostrou um fator protetivo, visto que o acréscimo de cada hora de sono REM implicou em um risco relativo 43,2% menor de morte após o intervalo entre as avaliações. Quando considerados em conjunto com as outras variáveis, a influência do uso de antidepressivos e a gravidade de sintomas da doença de Parkinson deixou de ser significativa.

**Tabela 17** - Variáveis associadas ao óbito verificado até a etapa II.

	HR <sub>B</sub>	IC95%	p-valor	HR <sub>A</sub>	IC95%	p-valor
Sexo	0,401	0,169-0,953	0,038	0,275	0,082-0,919	0,036
Idade	1,117	1,067-1,169	<0,001	1,116	1,050-1,186	0,000
Status de demência	6,583	3,013-14,383	<0,001	4,739	1,726-13,009	0,003
Sono REM	0,748	0,557-1,005	0,054	0,568	0,381-0,845	0,005
Antidepressivos	0,366	0,147-0,910	0,310	-	-	0,516
UPDRS	1,037	1,014-1,061	0,002	-	-	0,473

#### 4.7 AVALIAÇÃO DO IMPACTO DE ALTERAÇÕES DE SONO E DE VARIÁVEIS CLÍNICAS DA DOENÇA DE PARKINSON NO DECLÍNIO COGNITIVO APÓS 10 ANOS.

Com o objetivo de investigar em que medida a idade, escolaridade e sonolência diurna verificadas na etapa I impactavam no declínio cognitivo após 10 anos, foi realizada uma análise de regressão linear múltipla (método forward). Os resultados demonstraram haver uma influência significativa das variáveis idade e escore da escala de sonolência de Epworth (ESE) na variação do escore no MEEM ( $F(2,36) = 7,781$ ,  $p=0,002$ ;  $R^2_{ajustado} = 0,263$ ). A tabela 17 apresenta os coeficientes para todos os preditores significativos. Conforme pode ser verificado, a variável que mais fortemente impactou a variação no desempenho cognitivo foi a sonolência diurna, explicando 21% do desfecho. As demais variáveis, por sua vez, estiveram relacionadas com apenas 9,2% da variância do escore no MEEM. Não apresentaram impacto significativo, a escolaridade ( $B = -0,098$ ,  $t = -0,673$ ,  $p = 0,505$ ), a dose diária



equivalente de levodopa ( $B= 0,188$ ,  $t=1,332$ ,  $p=0,192$ ) e gravidade da DP mensurada pela MDS-UPDRS ( $B= -0,088$ ,  $t=-0,609$ ,  $p=0,547$ ) (Tabela 18).

**Tabela 18** – Preditores e coeficientes padronizados

Preditores	Coeficientes padronizados		T	Sig.	R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>
	Beta					
(constant)	-		-2,420	,021	-	-
Epworth_I	,421		3,000	,005	,210	-
Idade_I	,305		2,177	,036	,302	,263

## 6 Discussão

Nosso estudo mostrou resultados que reafirmaram a existência de uma associação evidente em pacientes com DP entre desenvolver comprometimento cognitivo e ter uma maior tendência a evoluir para demência ou óbito. Essa é uma relação bem estabelecida em diversos estudos anteriores (Macleod, Taylor et al. 2014, Xu, Gong et al. 2014). Apesar das importantes limitações do nosso estudo de coorte, que avaliou um número restrito de pacientes com DP em um intervalo de aproximadamente 9 anos, essa associação ficou evidente em vários dos resultados apresentados acima. Além disso, na nossa amostra, também verificamos que usar doses maiores de drogas dopaminérgicas e ser do sexo feminino estiveram associados a ter um maior risco para desenvolver demência.

Em nossa amostra, 28 pacientes (36%) com DP faleceram durante o período de avaliação. Não fizemos comparações com uma amostra de não-portadores da doença, então não podemos afirmar que a mortalidade tenha sido acima do esperado para a nossa população. Na amostra II, observamos que além da perda cognitiva, ser do sexo feminino, ter mais idade e menor escolaridade e ter uma doença mais grave implicou em maior risco para o óbito. A idade mais avançada é um evidente fator de risco para o óbito.

Ter menor escolaridade e uma DP mais grave são variáveis associadas ao risco de ter perda cognitiva e maior risco de morte.

Em nossa amostra, o sexo feminino foi associado a um maior risco para desenvolver demência e evoluir para óbito.

Em nossa amostra, o sexo feminino foi associado a maior risco para desenvolver demência e evoluir para óbito. Essa questão é difícil de analisar, já que esse achado pode representar apenas um viés do estudo, embora alguns estudos relatem redução na proporção entre o acometimento de homens em relação a mulheres quando pareados por idade, sendo maior a incidência de DP no sexo feminino quando associados maior idade e ser asiático (Vaidya et al., 2021). Em relação ao primeiro, essa afirmação parece ser compatível com os achados verificados na etapa II representados por maior idade dos participantes. Em relação a ser asiático, a baixa prevalência deste grupo em nossa coorte, determina que esta hipótese seja menos plausível. Existem observações discordantes sobre essa questão e alguns estudos apontam resultados discordantes, a exemplo do estudo

epidemiológico Norueguês que identificou uma proporção de 1,5 homens acometidos por mulher para DP, assim como maior mortalidade para este grupo. Dentre os fatores de confusão abordados no estudo, foram citados influências étnica e a probabilidade de o tabagismo estar associado a eventual fator protetor (Brakedal, Toker et al. 2022, Ulivelli, Bezzini et al. 2022). Quando fizemos uma análise de regressão para identificar os principais fatores associados ao risco de óbito, verificamos que o diagnóstico de demência seria o principal fator de risco para esse desfecho, e possivelmente todas essas outras variáveis identificadas estariam envolvidas indiretamente com o risco de desenvolver perda cognitiva e assim consequentemente aumentariam o risco para óbito.

Em estudo realizado por Zhang et al, a duração e a proporção do sono REM foram associados negativamente com a mortalidade (Zhang et al., 2019) e demência (Pase et al., 2017), ou seja, um menor tempo de sono REM estaria associado a uma maior mortalidade e DDP quando considerados desfechos neurológicos e cardiovasculares (Leary et al., 2020; Pase et al., 2017; Zhang et al., 2019).

Todas essas análises servem para mostrar que apesar de todas as limitações da nossa coorte e da nossa avaliação clínica, nossos achados reproduzem de certa forma as principais observações na definição dos fatores de risco mais associados à evolução dos pacientes com DP para demência ou para o óbito. Isso serve como apoio para considerar válidas nossas análises sobre a participação de aspectos do sono no risco dos pacientes com DP evoluírem para esses desfechos, que era o objetivo principal deste estudo.

No estudo inicial, que foi uma análise transversal de associação de variáveis, verificamos que a perda na eficiência global do sono esteve associada ao risco dos pacientes com DP desenvolverem perda cognitiva (Sobreira, Sobreira- Neto et al., 2019). Outros estudos apontaram que a AOS seria um potencial fator de risco para a perda cognitiva na DP (Mery Gros et al. 2017 et al., 2017). A principal associação descrita até aqui é a relação entre o diagnóstico de TCSREM e o maior risco para desenvolver perda cognitiva (Vendette, Gagnon et al., 2007). Os diversos estudos sobre esse assunto mostraram resultados controversos sobre o efeito de distúrbios do sono na evolução do estado cognitivo dos pacientes com DP. Uma revisão recente com metanálise desses estudos apontou que os diagnósticos de TCSREM, sonolência diurna excessiva, AOS e SPI estariam associados ao maior risco para desenvolver declínio cognitivo global (Maggi et al., 2021).

Nesse estudo, nós observamos na análise inicial que a redução na duração do sono REM poderia estar associada ao risco para evoluir para óbito. E nas análises de correlação observamos que o maior declínio nas escalas de avaliação global da cognição e de alguns subdomínios da MDRS estariam associadas a uma menor duração do tempo na fase N1 do sono assim como com a maior gravidade da sonolência diurna, enquanto o declínio na memória foi associado a uma redução no tempo de duração do sono REM. Na análise de regressão observamos que na nossa amostra a sonolência diurna excessiva é um fator de risco importante para o óbito. Não observamos outras associações na nossa amostra entre sintomas do sono, diagnóstico de transtornos específicos do sono, outras variáveis da polissonografia com o risco de evoluir para demência ou óbito. Isso se contrapõe às observações de outros estudos. Nós também não pudemos confirmar aqui que uma menor eficiência global do sono esteve associada ao maior risco de desenvolver perda cognitiva, como apontado no nosso estudo original. A relevância da associação que fizemos entre aspectos da polissonografia e risco de desfechos negativos pode ser bastante questionada e certamente não é um achado definitivo.

Um achado curioso no presente trabalho foi que 36,4% dos pacientes classificados como DP-CCL na etapa I foram reclassificados como DP-CN na etapa II. Uma explicação para a mudança do status cognitivo entre as duas etapas pode ser a presença de sintomas de humor como causa reversível de déficit cognitivo. No estudo de Castro et al (2016), o resultado indicando pior desempenho cognitivo de pacientes DP em comparação a controles saudáveis não foi mantido quando os pesquisadores refizeram a análise controlando pelo escore em escalas de ansiedade e depressão (Castro et al., 2016). Uma explicação adicional pode ser encontrada no uso de critérios de diagnóstico diferentes entre as duas etapas de avaliação. Sendo que em etapa I foi empregado para o diagnósticos de DP-CCL os critérios estabelecidos pela força tarefa da Movement Disorders Society – MDS, Lawson, 2014, considerando que os testes neuropsicológicos podem ser representados por declínio de 1 a 2 dp abaixo da média esperado para a população, sendo considerada, na ocasião, comprometimento no desempenho nos diferentes testes escores abaixo de 1,5 desvios padrão da média esperada para a população (Lawson et al., 2014).

Etapa II foi utilizado os critérios de Goldman et al 2013 no qual apontou maior acurácia para o diagnóstico de DP-CCL, com boa sensibilidade e especificidade desempenho nos diferentes testes escores abaixo de 2 desvios padrão da média

esperada para a população (Goldman et al., 2013).

Nosso estudo tem várias limitações, incluindo o tempo de avaliação entre as duas etapas do trabalho que pode ter dificultado o controle de interferentes relacionados às variações na adesão terapêutica; a perda de seguimento ambulatorial, provavelmente amplificada pelo já referido elevado período em que foi proposto a reavaliação e pelas restrições impostas a pandemia Sars-Covid-19; aplicação de um algoritmo para DP-CCL distinto da etapa I em etapa II, uma vez que uma nova recomendação para o diagnóstico de DP-CCL foi proposta em 2013 pela MDS, aumentando para - 2 dp o ponto de corte, em oposição a - 1,5 dp, quando aplicado o algoritmo nível 2, proposto em etapa I deste estudo; falta de um grupo /controle sem DP, o que impõe limitações quando se refere a generalização desses desfechos verificados a pacientes sem DP, o que também se observa pelo fato da amostra ser vinculada a um ambulatório de especialidades em distúrbios do movimento e, portanto, sob controle de fatores interferentes externos.

Estudar o impacto dos distúrbios do sono em paciente com DP tem vários desafios, muitos deles representados pelo grande número de variáveis epidemiológicas, cognitivas e de sono que se sobrepõem ao contexto de evolução natural da doença dificultando o estabelecimento de relações de causa e efeito, assim como a permanência de muitos pacientes sob situação controlada em ambulatórios especializados, com prejuízo a extrapolação dos desfechos a população geral.

Nosso estudo fez uma análise estatística simplificada, talvez análises mais elaboradas e modernas pudessem trazer dados mais precisos. Também fizemos a análise separada dos 2 principais desfechos negativos, mas talvez a análise combinada deles pudesse trazer dados mais sólidos e claros.

## **7 Conclusões**

O diagnóstico de demência e a presença de sonolência diurna excessiva parecem ser fatores que indicam aumento do risco dos pacientes com DP evoluírem para o óbito.

A duração da fase N1 do sono, e do tempo de sono REM avaliados no exame de polissonografia podem ser aspectos do sono associados ao maior risco de evolução para desfechos negativos como demência e morte em pacientes com DP.

## REFERÊNCIAS

- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers* 2021 7:1, 7(1), 1–21. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
- Agid, Y. (1991). Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet (London, England)*, 337(8753), 1321–1324. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92989-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92989-F)
- Albers, J. A., Chand, P., & Anch, A. M. (2017). Multifactorial sleep disturbance in Parkinson's disease. In *Sleep Medicine* (Vol. 35, pp. 41–48). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.03.026>
- Alexandre PENA-PEREIRA, M., Alves SOBREIRA-NETO, M., Sobreira, E., Hortes Nisihara CHAGAS, M., Sabino de OLIVEIRA, D., Riccioppo RODRIGUES, G., Pinto de SOUZA, C., Luiz ECKELI, A., Maria França FERNANDES, R., & Tumas, V. (n.d.). *Validation of the Brazilian Portuguese version of the Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ-BR) Validação da Versão Brasileira do Questionário de Triagem do Transtorno Comportamental do Sono REM (QT-TCSREM-BR)*. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200125>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 6, pp. 548–560). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Barbosa, M. T., Caramelli, P., Maia, D. P., Cunningham, M. C. Q., Guerra, H. L., Lima-Costa, M. F., & Cardoso, F. (2006). Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Movement Disorders*, 21(6), 800–808. <https://doi.org/10.1002/MDS.20806>
- Bertolazi, A. N., Fagundes, S. C., Hoff, L. S., Dartora, E. G., da Silva Miozzo, I. C., de Barba, M. E. F., & Menna Barreto, S. S. (2011). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Medicine*, 12(1), 70–75. <https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2010.04.020>
- Bertolucci, P. H. F., Brucki, S. M. D., Campacci, S. R., & Juliano, Y. (n.d.). *O MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL EM UMA POPULAÇÃO GERAL IMPACTO DA ESCOLARIDADE*.
- Braak, H., Tredici, K. del, Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. In *Neurobiology of Aging* (Vol. 24).
- Brakedal, B., Toker, L., Haugarvoll, K., & Tzoulis, C. (n.d.). *ARTICLE OPEN A nationwide study of the incidence, prevalence and mortality of Parkinson's disease in the Norwegian population*. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00280-4>
- Bronnick, K., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Neuropsychiatric disturbances in Parkinson's disease clusters in five groups with different prevalence of dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(3), 201–207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00562.x>
- Brucki, S. M. D., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., & Okamoto, I. H. (2003). SUGESTÕES PARA O USO DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL NO BRASIL. In *Arq Neuropsiquiatr* (Vol. 61, Issue B).
- Castro, P. C. F., Aquino, C. C., Felício, A. C., Doná, F., Medeiros, L. M. I., Silva, S. M. C. A., Ferraz, H. B., Bertolucci, P. H. F., & Borges, V. (2016). Presence or absence of cognitive complaints in Parkinson's disease: mood disorder or anosognosia? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 74(6), 439–444. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160060>
- Christensen, J., Yamakawa, G. R., Shultz, S. R., & Mychasiuk, R. (2021). Is the glymphatic system the missing link between sleep impairments and neurological disorders? Examining the implications and uncertainties. *Progress in Neurobiology*, 198, 101917. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2020.101917>

- da Silva, T. B. L., Yassuda, M. S., Guimarães, V. V., & Florindo, A. A. (2011). Fluência verbal e variáveis sociodemográficas no processo de envelhecimento: um estudo epidemiológico. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 24(4), 739–746. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722011000400014>
- DeCS. (n.d.). Retrieved June 11, 2022, from <https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=4062>
- Dozzi Brucki, S. M., Fleury Malheiros, S. M., Okamoto, I. H., & Bertolucci, P. H. F. (1997). Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 55(1), 56–61. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1997000100009>
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., Dickson, D., Duyckaerts, C., Cummings, J., Gauthier, S., Korszyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., Mizuno, Y., McKeith, I. G., Olanow, C. W., Poewe, W., Sampaio, C., ... Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. In *Movement Disorders* (Vol. 22, Issue 16, pp. 2314–2324). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mds.21844>
- Duvoisin, R. (1987). *HISTORY OF PARKINSONISM* (Vol. 32).
- Eckeli, A. L., Gitaí, L. L. G., Dach, F., Ceretta, H., Sander, H. H., Passos, A. D. C., do Prado, G. F., & Fernandes, R. M. F. (2011). Prevalence of restless legs syndrome in the rural town of Cassia dos Coqueiros in Brazil. *Sleep Medicine*, 12(8), 762–767. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.01.018>
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korszyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., ... Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689–1707. <https://doi.org/10.1002/MDS.21507>
- Espay, A. J., Morgante, F., Merola, A., Fasano, A., Marsili, L., Fox, S. H., Bezdard, E., Picconi, B., Calabresi, P., & Lang, A. E. (2018). Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. *Annals of Neurology*, 84(6), 797–811. <https://doi.org/10.1002/ANA.25364>
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006–1009. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.7.1006>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Foss, M. P., de Carvalho, V. A., Machado, T. H., dos Reis, G. C., Tumas, V., Caramelli, P., Nitrini, R., & Porto, C. S. (2013). Mattis Dementia Rating Scale (DRS): Normative data for the Brazilian middle-age and elderly populations. *Dementia & Neuropsychologia*, 7(4), 374–379. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642013DN74000004>
- Galtier, I., Nieto, A., Lorenzo, J. N., & Barroso, J. (2016). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Diagnosis and progression to dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(1), 40–50. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1087465>
- Garcia-Ptacek, S., & Kramberger, M. G. (2016). Parkinson Disease and Dementia. In *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* (Vol. 29, Issue 5, pp. 261–270). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/0891988716654985>
- Gastaut, H., Tassinari, C. A., & Duron, B. (1966). Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the pickwick syndrome. *Brain Research*, 1(2), 167–186. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(66\)90117-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(66)90117-X)
- Goedert, M., & Compston, A. (2018). Parkinson's disease - The story of an eponym. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 14, Issue 1, pp. 57–63). Nature Publishing Group.



- <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.165>
- Goedert, M., Spillantini, M. G., del Tredici, K., & Braak, H. (2013). 100 years of Lewy pathology. *Nature Reviews. Neurology*, 9(1), 13–24.  
<https://doi.org/10.1038/NRNEUROL.2012.242>
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., ... Zweig, R. M. (2008). Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129–2170.  
<https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- Goldman, J. G., Holden, S., Bernard, B., Ouyang, B., Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (2013). Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(14), 1972–1979. <https://doi.org/10.1002/MDS.25655>
- Goldman, J. G., Stebbins, G. T., Leung, V., Tilley, B. C., & Goetz, C. G. (2014). Relationships among cognitive impairment, sleep, and fatigue in Parkinson's disease using the MDS-UPDRS. *Parkinsonism and Related Disorders*, 20(11), 1135–1139.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.08.001>
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008a). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6), 837–844. <https://doi.org/10.1002/MDS.21956>
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008b). The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6), 837–844. <https://doi.org/10.1002/MDS.21956>
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 55(3), 181–184.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., et al. (2007) *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events Rules, terminology and technical specifications. 1st Edition, American Academy of Sleep medicine. Westchester. - References - Scientific Research Publishing.* (n.d.). Retrieved December 19, 2022, from <https://www.scirp.org/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=978277>
- Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R. and Hyman, N. (1997) *The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) Development and validation of a Parkinson's disease Summary Index Score. Ageing, 26, 353-357. - References - Scientific Research Publishing.* (n.d.). Retrieved December 19, 2022, from [https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=992647](https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=992647)
- Jozwiak, N., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Latreille, V., Panisset, M., Chouinard, S., Bourgouin, P.-A., & Gagnon, J.-F. (2017). REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *SLEEP*, 40(8). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx101>
- Kiebertz, K., Katz, R., McGarry, A., & Olanow, C. W. (2021). A New Approach to the Development of Disease-Modifying Therapies for PD; Fighting Another Pandemic. *Movement Disorders*, 36(1), 59–63. <https://doi.org/10.1002/MDS.28310>
- Kübler, U. (2013). Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). *Encyclopedia of Behavioral Medicine*, 1919–1920. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9\\_66](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_66)
- Kulisevsky, J., & Pagonabarraga, J. (2009). Cognitive impairment in Parkinson's disease: Tools for diagnosis and assessment. In *Movement Disorders* (Vol. 24, Issue 8, pp. 1103–1110). <https://doi.org/10.1002/mds.22506>
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Breen, D. P., Barker, R. A., Collerton, D., Taylor, J. P., & Burn, D. J. (2014). Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism and Related Disorders*, 20(10), 1071–1075. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.004>

- Leary, E. B., Watson, K. T., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Yaffe, K., Ravelo, L. A., Peppard, P. E., Zou, J., Goodman, S. N., Mignot, E., & Stone, K. L. (2020). Association of Rapid Eye Movement Sleep With Mortality in Middle-aged and Older Adults. *JAMA Neurology*, *77*(10), 1241–1251. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2020.2108>
- Lees, A. (2017). Dorsal column grey matter an essay on the shaking palsy. In *Brain* (Vol. 140, Issue 3, pp. 843–848). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/awx035>
- Maggi, G., Trojano, L., Barone, P., & Santangelo, G. (2021a). Sleep Disorders and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Meta-Analytic Study. *Neuropsychology Review* *2021* *31*:4, *31*(4), 643–682. <https://doi.org/10.1007/S11065-020-09473-1>
- Maggi, G., Trojano, L., Barone, P., & Santangelo, G. (2021b). Sleep Disorders and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Meta-Analytic Study. In *Neuropsychology Review* (Vol. 31, Issue 4, pp. 643–682). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09473-1>
- Malhotra, R. K. (2018). Neurodegenerative Disorders and Sleep. In *Sleep Medicine Clinics* (Vol. 13, Issue 1, pp. 63–70). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.006>
- Margis, R., Donis, K., Schönwald, S. V., Fagondes, S. C., Monte, T., Martín-Martínez, P., Chaudhuri, K. R., Kapczinski, F., & Rieder, C. R. M. (2009). Psychometric properties of the Parkinson's Disease Sleep Scale--Brazilian version. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*(7), 495–499. <https://doi.org/10.1016/J.PARKRELDIS.2008.12.008>
- Martínez-Martín, P., Gil-Nagel, A., Gracia, L.M., Gómez, J.B., Martínez-Sarriés, J. and Bermejo, F. (1994) *Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. Movement Disorders*, *9*, 76-83. - References - Scientific Research Publishing. (n.d.). Retrieved December 19, 2022, from [https://www.scirp.org/\(S\(lz5mqp453edsnp55rrgjt55.\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=715168](https://www.scirp.org/(S(lz5mqp453edsnp55rrgjt55.))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=715168)
- Mehta, S. H., Morgan, J. C., & Sethi, K. D. (2008). Sleep disorders associated with Parkinson's disease: Role of dopamine, epidemiology, and clinical scales of assessment. In *CNS Spectrums* (Vol. 13, Issue 3 SUPPL. 4, pp. 6–11). MBL Communications. <https://doi.org/10.1017/s1092852900017260>
- Mery, V. P., Gros, P., Lafontaine, A. L., Robinson, A., Benedetti, A., Kimoff, R. J., & Kaminska, M. (2017). Reduced cognitive function in patients with Parkinson disease and obstructive sleep apnea. *Neurology*, *88*(12), 1120–1128. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003738>
- Naimaier Bertolazi, A., Chaves Fagondes, S., Santos Hoff, L., Dallagasperina Pedro, V., Saldanha Menna Barreto, S., & Johns, M. W. (2009). Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil\* , \*\* Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*, *35*(9), 877–883. [www.jornaldepneumologia.com.br](http://www.jornaldepneumologia.com.br)
- Orayj, K. (2021). *Impact of Antidepressants on Cardiac Events and All-Cause Mortality in Parkinson's Disease: A National Data-Linkage Study*. <https://doi.org/10.2147/NDT.S325521>
- Origem da palavra SONO - Etimologia - Dicionário Etimológico*. (n.d.). Retrieved June 10, 2022, from <https://www.dicionarioetimologico.com.br/sono/>
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, M. J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community 1. In *Journal of Gerontology* (Vol. 37, Issue 3). <https://academic.oup.com/geronj/article-abstract/37/3/323/611005>
- Pillon, B., Deweer, B., Michon, A., Malapani, C., Agid, Y., & Dubois, B. (1994). Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology*, *44*(7), 1264–1270. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.7.1264>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews. Disease Primers*, *3*, 1–21. <https://doi.org/10.1038/NRDP.2017.13>

- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. In *Movement Disorders* (Vol. 30, Issue 12, pp. 1591–1601). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Bertrand, J.-A., Marchand, D. G., & Montplaisir, J. Y. (2015). *Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder Preparing for neuroprotective trials*. [http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample\\_size/time\\_to\\_](http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/time_to_)
- Ray Dorsey, E., Elbaz, A., Nichols, E., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., Ansha, M. G., Brayne, C., Choi, J. Y. J., Collado-Mateo, D., Dahodwala, N., Do, H. P., Edessa, D., Endres, M., Fereshtehnejad, S. M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gupta, R., Hankey, G. J., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *17*(11), 939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Reginold, W., Armstrong, M. J., Duff-Canning, S., Lang, A., Tang-Wai, D., Fox, S., Rothberg, B., Zadikoff, C., Kennedy, N., Gill, D., Eslinger, P., Mapstone, M., Chou, K., Persad, C., Litvan, I., Mast, B., & Marras, C. (2012). The pill questionnaire in a nondemented Parkinson's disease population. *Movement Disorders*, *27*(10), 1308–1311. <https://doi.org/10.1002/mds.25124>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, *139*(9), 1136–1139. <https://doi.org/10.1176/AJP.139.9.1136>
- Royall, D. R., Cordes, J. A., & Polk, M. (1998a). CLOX: an executive clock drawing task. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *64*(5), 588–594. <https://doi.org/10.1136/JNPN.64.5.588>
- Royall, D. R., Cordes, J. A., & Polk, M. (1998b). CLOX: an executive clock drawing task. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *64*(5), 588–594. <https://doi.org/10.1136/JNPN.64.5.588>
- Santos-Lobato, B. L., Schumacher-Schuh, A., Mata, I. F., Letro, G. H., Braga-Neto, P., Brandão, P. R. P., Godeiro-Junior, C. O., della Coletta, M. v., Camargos, S. T., Borges, V., Rieder, C. R. M., & Tumas, V. (2021). Genética da doença de Parkinson no Brasil: revisão sistemática de formas monogênicas. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *79*(7), 612–623. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0409>
- Saper, C. B., Jackson Putnam Professor of Neurology, J., Fuller, P. M., & Gooley, J. J. (2006). Neurobiology of the Sleep-Wake Cycle: Sleep Architecture, Circadian Regulation, and Regulatory Feedback. *JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS*, *21*(6), 482–493. <https://doi.org/10.1177/0748730406294627>
- Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest*, *146*(5), 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology*, *46*(2), 388–393. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.2.388>
- Schneider, L. (2020). *Neurobiology and Neuroprotective Benefits of Sleep*.
- Schreiner, S. J., Imbach, L. L., Werth, E., Poryazova, R., Baumann-Vogel, H., Valko, P. O., Murer, T., Noain, D., & Baumann, C. R. (2019). Slow-wave sleep and motor progression in Parkinson disease. *Annals of Neurology*, *85*(5), 765–770. <https://doi.org/10.1002/ANA.25459>
- Sobreira, E. S. T., Sobreira-Neto, M. A., Pena-Pereira, M. A., Chagas, M. H. N., Fernandes, R. M. F., Eckeli, A. L., & Tumas, V. (2019). Global cognitive performance is associated with sleep efficiency measured by polysomnography in patients with Parkinson's disease. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *73*(5), 248–253. <https://doi.org/10.1111/PCN.12819>
- Sobreira-Neto, M. A., Pena-Pereira, M. A., Sobreira, E. S. T., Chagas, M. H. N., de Almeida, C. M. O., Fernandes, R. M. F., Tumas, V., & Eckeli, A. L. (2019). Factors related to

- excessive sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Neurological Research*, 41(3), 227–233. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1548746>
- Sobreira-Neto, M. A., Pena-Pereira, M. A., Sobreira, E. S. T., Chagas, M. H. N., de Almeida, C. M. O., Fernandes, R. M. F., Tumas, V., & Eckeli, A. L. (2020). Chronic Insomnia in Patients With Parkinson Disease: Which Associated Factors Are Relevant? *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 33(1), 22–27. <https://doi.org/10.1177/0891988719856687>
- Sobreira-Neto, M. A., Pena-Pereira, M. A., Sobreira, E. S. T., Chagas, M. H. N., de Almeida, C. M. O., Fernandes, R. M. F., Tumas, V., & Eckeli, A. L. (2021). Is restless legs syndrome in Parkinson disease patients associated with any specific factor? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 79(1), 38–43. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0122>
- Sobreira-Neto, M. A., Pena-Pereira, M. A., Sobreira, E. S. T., Chagas, M. H. N., Tumas, V., Fernandes, R. M. F., & Eckeli, A. L. (2015). Excessive fragmentary myoclonus in patients with Parkinson's disease: prevalence and clinico-polysomnographic profile. *Sleep and Breathing*, 19(3), 997–1002. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-1098-2>
- Souza, C. P., Oliveira, G. N., Foss, M. P., & Tumas, V. (2016). The interlocking finger test in patients with Parkinson's disease and healthy subjects. *Journal of Clinical Neuroscience*, 29, 145–148. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.09.026>
- Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. In *Journal of Neural Transmission* (Vol. 124, Issue 8, pp. 901–905). Springer-Verlag Wien. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- Vaidya, B., Dhamija, K., Guru, P., & Sharma, S. S. (2021). Parkinson's disease in women: Mechanisms underlying sex differences. *European Journal of Pharmacology*, 895. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2021.173862>
- Vendette, M., Gagnon, J. F., Décary, A., Massicotte-Marquez, J., Postuma, R. B., Doyon, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2007). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 69(19), 1843–1849. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000278114.14096.74>
- Wu, Y.-H., Chen, Y.-H., Chang, M.-H., & Lin, C.-H. (2018). *Depression in Parkinson's disease: A case-control study*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192050>
- Zhang, J., Jin, X., Li, R., Gao, Y., Li, J., & Wang, G. (2019). Influence of rapid eye movement sleep on all-cause mortality: a community-based cohort study. *Aging*, 11(5), 1580–1588. <https://doi.org/10.18632/AGING.101858>

## ANEXOS

ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido

### **HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA**

DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa:  
**DISTÚRBIOCOMPORTAMENTAL DO SONO REM: Características Clínicas e  
Neurofisiológicas em paciente com Parkinsonismo.**

O Distúrbio Comportamental do Sono REM é um distúrbio do sono cuja causa ainda permanece desconhecida e pode acometer de maneira mais frequente pessoas que tenham Doença de Parkinson, Atrofia de Múltiplos Sistemas e Demência com Corpos de Lewy. A doença se manifesta por comportamentos agressivos durante o sono, levando algumas vezes o paciente a se machucar ou a agredir sem intenção seu companheiro(a) de quarto.

O objetivo desse trabalho é determinar as características clínicas e em alguns exames (polissonografia e actigrafia) de portadores de Distúrbio Comportamental do Sono REM.

O procedimento para coleta de dados será realizado através de uma entrevista com um questionário, antes da realização da polissonografia, quando, em alguns momentos, será gravado parte da entrevista para análise futura pelos pesquisadores e, em alguns casos, para confecção de aulas para profissionais da área da saúde no intuito de esclarecer melhor a doença. Os dados relativos à entrevista, bem como as filmagens não serão divulgados em qualquer espaço público sem a sua autorização prévia. Não existe desconforto ou risco para você durante a coleta dos dados.

Após a entrevista, você será submetido ao exame de Polissonografia, onde serão colocados na superfície da cabeça, nos braços e nas pernas alguns eletrodos, que são pequenos discos de metal ligados a fios. No tórax e no abdome, serão colocadas duas cintas respiratórias, que são faixas de tecido elástico, para o registro dos movimentos respiratórios. No nariz, será colocado um pequeno caninho para medir a entrada e saída de ar, que é o sensor de fluxo de ar nasal. No dedo, o sensor de oximetria colocado é um *clip*

plástico que registra o nível de oxigênio no sangue durante o sono. Todos os sensores

são colocados na superfície do corpo através de pasta própria para este tipo de

exame, dispensando acessos venosos ou

qualquer intervenção invasiva (nenhum tipo de agulha é usado). A duração da

preparação da pessoa para o exame, isto é, a colocação de todos os sensores, dura em média uma hora (1h). Você passará a noite dormindo na sala de exame. Serão

ainda colocadas nas suas pernas e seus braços, um aparelho semelhante a um relógio, chamado actígrafo. Não existe desconforto ou risco para você durante a realização da polissonografia e o uso do actígrafo.

Após o exame, você deverá após o exame preencher um pequeno questionário sobre a sua noite no laboratório de sono. Em seguida receberá instruções sobre o preenchimento do diário de sono e sobre o uso do actígrafos. Você permanecerá com eles por 1 semana. Ao final da mesma você retomará ao ambulatório de distúrbios do movimento onde entregará o diário de sono e os actígrafos e receberá o resultado da polissonografia, caso o mesmo já esteja disponível. Caso você deseje, o resultado final da polissonografia poderá ir para o seu prontuário para uso pelos médicos assistentes.

Caso você seja diagnosticado com Distúrbio Comportamental do Sono REM você poderá, se desejar, ser acompanhado(a) e encaminhado(a) para tratamento adequado da seguinte maneira: será marcada consulta, com médico neurologista, na vaga disponível, no ambulatório que trata de problemas do sono neste Hospital ou ser acompanhado pelos médicos neurologistas no ambulatório de Distúrbios do Movimento, da qual você já participa, também realizado neste Hospital ou no Centro de Saúde Escola. Será garantida a continuidade do seu tratamento, após a conclusão do trabalho da pesquisa.

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Não existe desconforto ou risco para você durante a coleta dos dados. Não há despesas pessoais para o participante durante o estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Eu \_\_\_\_\_, R.G. \_\_\_\_\_, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima e ciente dos meus direitos, concordo em participar dessa pesquisa.

Ribeirão Preto ,\_de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente/ responsável

Assinatura do pesquisador


Em caso de dúvida fale com D. Manoel Alves Sobreira Neto - Telefone: (16) 8801-2481

Médico Neurologista - CRM/ SP: 122.299



ANEXO B – Aprovação comitê de ética em pesquisa do HC – FMRP -USP


Fls. n.º	62
Proc. n.º	
Ext.	A



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

[www.hcrp.usp.br](http://www.hcrp.usp.br)

CÓPIA



Ribeirão Preto, 28 de abril de 2010

Ofício n° 1280/2010  
CEP/MGV

**Prezados Senhores,**


O trabalho intitulado **"DISTÚRBO  
CIRCUITAMENTAL DO SONO REM: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E  
NEUROFISIOLÓGICAS EM PACIENTES COM SINUCLEINOPATIAS"** foi  
analisado pelo Comitê Ético em Pesquisa, em sua 306ª Reunião  
Ordinária realizada em 26/04/2010 e enquadrado na categoria:  
**APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,**  
de acordo com o Processo HCRP n° 13410/2009.

*Este Comitê segue integralmente a Conferência  
Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem  
como a Resolução n° 196/96 CNS/MS.*

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o  
Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

de

  
**DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em  
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores  
**MANOEL ALVES SOBREIRA NETO**  
**FROFª DRª REGINA MARIA FRANÇA FERNANDES (Orientadora)**  
Depto. d

Monte Alegre 14043-900 Ribeirão Preto SP

ANEXO C – Ficha clínica

Reg		DATA			
-----	--	------	--	--	--

Médico

DADOS PESSOAIS E DEMOGRÁFICOS						
<b>NOME</b>						
<b>REG</b>			<b>TIPO:</b>		<input type="checkbox"/> HCRP <input type="checkbox"/> outro:	
<b>SEXO:</b>		<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<b>DATA NASC:</b>		<b>IDADE:</b> anos	
<b>TELEFONES</b>						
<b>e-mail</b>						
<b>Dominância manual:</b>			<input type="checkbox"/> Destro <input type="checkbox"/> Sinistro <input type="checkbox"/> Ambidestro			
<b>COR DO PACIENTE:</b>		<input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> Pardo <input type="checkbox"/> Indígena <input type="checkbox"/> Amarelo <input type="checkbox"/>				
<b>ESTADO CIVIL:</b>		<input type="checkbox"/> casado(a) <input type="checkbox"/> solteiro(a) <input type="checkbox"/> viúvo(a) <input type="checkbox"/> separado(a) <input type="checkbox"/> outro, especifique:				
<b>ESCOLARIDADE</b>				<b>ANOS DE ESTUDO:</b> ANOS		
<input type="checkbox"/> não estudou (< 1 ano na escola) <input type="checkbox"/> primário incompleto <input type="checkbox"/> primário completo <input type="checkbox"/> I grau(ginásio) incompleto <input type="checkbox"/> I grau(ginásio) completo				<input type="checkbox"/> II grau (colegial) incompleto <input type="checkbox"/> II grau (colegial) completo <input type="checkbox"/> superior (faculdade) incompleto <input type="checkbox"/> superior (faculdade) completo <input type="checkbox"/> pós-graduação		
<b>ATIVIDADE PROFISSIONAL ATUAL:</b>		<input type="checkbox"/> trabalhador ativo <input type="checkbox"/> desempregado <input type="checkbox"/> do lar <input type="checkbox"/> aposentado/afastado por invalidez <input type="checkbox"/> aposentado por tempo ou idade <input type="checkbox"/> outro:				

MEDICAÇÕES EM USO									

QUESTIONÁRIO DAS PÍLULAS
<input type="radio"/> <b>NÃO</b> conhece o seu esquema terapêutico





**SIM**, conhece o seu esquema terapêutico

**Necessita de alguma ajuda.** O cuidador acha

que o paciente **É CAPAZ**  / **NÃO É CAPAZ**  de cuidar dos seus medicamentos por conta própria

Reg		DATA			
-----	--	------	--	--	--

**TESTE DO ENTRELAÇAMENTO DOS DEDOS**

				Escore total

**TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA: CATEGORIA ANIMAIS**

	escore

**MINI EXAME DO ESTADO MENTAL** (Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

**O R I E N T A Ç ã O**

o dia da semana <input type="checkbox"/>	o dia do mês <input type="checkbox"/>	o mês <input type="checkbox"/>	o ano <input type="checkbox"/>	hora aproximada <input type="checkbox"/>	
lugar (consultório) <input type="checkbox"/>	andar/ setor <input type="checkbox"/>	HC <input type="checkbox"/>	Cidade <input type="checkbox"/>	Estado <input type="checkbox"/>	

**REGISTRO:**  PENTE  VASO  LARANJA

**A T E N Ç ã O & C O N C E N T R A Ç ã O**

(100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7):  93  86  79  72  65

O  D  N  U  M . Registre o número de tentativas:

**M E M Ó R I A – R e c o r d a ç ã o:**  PENTE  VASO  LARANJA

**N O M E A Ç ã O:**  relógio  caneta

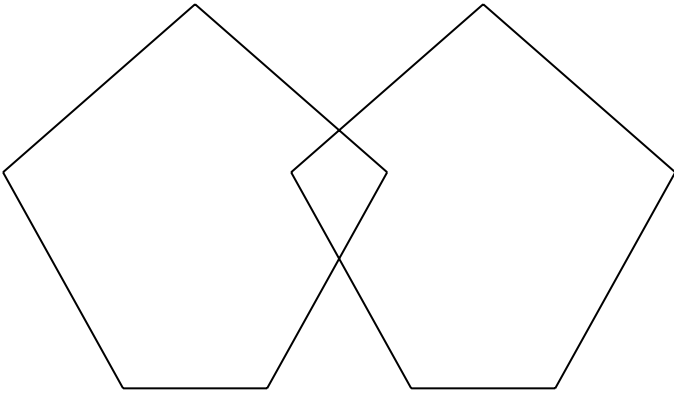
<b>REPETIÇÃO:</b> “Nem aqui, nem ali, nem lá” <input type="checkbox"/>	
<b>COMPREENSÃO:</b> “pegue este papel com a mão direita <input type="checkbox"/> , dobre-o ao meio <input type="checkbox"/> e coloque -o no chão <input type="checkbox"/> ”	
<b>LER E OBEDECER À ORDEM:</b> “FECHE OS OLHOS” <input type="checkbox"/>	
<b>ESCRITA:</b> Peça ao indivíduo para escrever uma frase <input type="checkbox"/>	
<b>CÓPIA DO DESENHO:</b> Peça ao indivíduo para copiar o desenho <input type="checkbox"/>	
<b>Escore total:</b>	

Reg		DATA			
-----	--	------	--	--	--

# FECHE OS OLHOS

**ESCREVA UMA FRASE**

COPIE O DESENHO



<b>Reg</b>		<b>DATA</b>		
------------	--	-------------	--	--

<b>ESCALA DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH-PSQI</b>				
<b>As seguintes questões relacionam-se aos seus hábitos usuais de sono durante o mês passado somente. Suas respostas devem ser as mais verdadeiras possíveis e representar a maioria dos dias e noites do mês passado. Por favor, responda todas as questões abaixo:</b>				
1. Durante o mês passado, qual foi o horário habitual que você foi para a cama?			Horário usual de dormir:	
2. Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) você demorou para começar dormir à noite?			Número de minutos:	
3. Durante o mês passado, qual foi o horário habitual que você despertou?			Horário usual de despertar:	
4. Durante o mês passado, quantas horas você dormiu à noite? (Isto pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama.)			Horário de sono por noite:	
Para cada uma das questões restantes, marque a melhor resposta. Por favor, responda todas as questões				
5. Durante o mês passado, com frequência você teve problemas de sono porque você				
(a) Não conseguiu dormir em 30 minutos	Nenhuma vez no mês passado	Menos de 1 vez por semana	1 a 2 vezes por semana	3 ou mais vezes por semana
(b) Levantou no meio da noite ou no início da manhã	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(c) Levantou para usar o banheiro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(d) Não pode respirar confortavelmente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(e) Tossiu ou roncou alto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(f) Sentiu muito frio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(g) Sentiu muito calor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(h) Teve sonhos ruins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(i) Teve dor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(j) Outra razão, por favor, descreva .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Durante o mês passado, como você poderia pontuar a qualidade do seu sono	Muito bom <input type="checkbox"/>	Razoavelmente bom <input type="checkbox"/>	Razoavelmente ruim <input type="checkbox"/>	Muito ruim <input type="checkbox"/>
7. Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicações para dormir? (medicações controladas)	Nenhuma vez no mês passado <input type="checkbox"/>	Menos de 1 vez por semana <input type="checkbox"/>	1 a 2 vezes por semana <input type="checkbox"/>	3 ou mais vezes por semana <input type="checkbox"/>
8. Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldade de permanecer acordado enquanto dirigia, se alimentava ou durante um compromisso social?	Nenhuma vez no mês passado <input type="checkbox"/>	Menos de 1 vez por semana <input type="checkbox"/>	1 a 2 vezes por semana <input type="checkbox"/>	3 ou mais vezes por semana <input type="checkbox"/>
9. Durante o mês passado, que problemas você teve para que conseguisse prosseguir mantendo entusiasmo para realizar algo?	Nenhum problema <input type="checkbox"/>	Problemas leves <input type="checkbox"/>	Problema moderado <input type="checkbox"/>	Um grande problema <input type="checkbox"/>

10. Você tem um parceiro de quarto ou de cama?	Nenhum parceiro de quarto <input type="checkbox"/>	Parceiro em outro quarto <input type="checkbox"/>	Parceiro mesmo quarto, não na mesma cama <input type="checkbox"/>	Parceiro mesma cama <input type="checkbox"/>
--	---	--	--	---

Reg		DATA			
-----	--	------	--	--	--

**ESCALA DE SONO PARA A DOENÇA DE PARKINSON (PDSS)**

Instrução: escala real como apresentada aos pacientes, que são solicitados a marcar suas respostas de acordo com a gravidade, colocando um X na linha de 10 cm em relação ao sono da semana anterior. A escala mm que é impressa em uma transparência é então aplicada nas linhas de 10 cm para medir as respostas em figuras decimais; 10 representa respostas excelente / nunca; 0 representa péssimo ou sempre

7.4 A qualidade total de seu sono noturno

02. e: Você tem dificuldade em pegar no sono a cada noite?	PESSIMA	EXCELENTE
03. Você tem dificuldade em permanecer dormindo?	SEMPRE	NUNCA
04. Você tem inquietude das pernas dos braços à tardinha ou à noite causando interrupção do sono?	SEMPRE	NUNCA
05. Você se remexe cama?	SEMPRE	NUNCA
06. Você sofre de sonhos perturbadores à noite?	SEMPRE	NUNCA
07. Você sofre de alucinação perturbadora à noite (vendo ou ouvindo coisas que lhe dizem não existirem)?	SEMPRE	NUNCA
08. Você levanta à noite para urinar?	SEMPRE	NUNCA
09. Você tem incontinência urinária por que fica incapaz de se mover devido aos sintomas "off" (perda da ação dos remédios)?	SEMPRE	NUNCA
10. Você sente dormência ou formigamento nos braços ou pernas que lhe acordam à noite?	SEMPRE	NUNCA
11. Você tem câibras musculares dolorosas em seus braços ou pernas enquanto dorme à noite?	SEMPRE	NUNCA

- |     |   |                |       |
|-----|---|----------------|-------|
| 12. | Você acorda cedo pela manhã numa posição dolorida de pernas e braços? | SEMPRE         | NUNCA |
| 13. | Você tem tremor quando acorda?  | SEMPRE         | NUNCA |
| 14. | Você se sente cansado e sonolento após acordar de manhã?              | SEMPRE         | NUNCA |
| 15. | Você já adormeceu inesperadamente durante o dia?                      | FREQUENTEMENTE | NUNCA |



<b>Reg</b>		<b>DATA</b>			
------------	--	-------------	--	--	--

<b>ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH</b>				
	<b>0</b> Nenhuma chance de cochilar	<b>1</b> Leve chance de cochilar	<b>2</b> Moderada chance de cochilar	<b>3</b> Alta chance de cochilar
1. Sentar e Ler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Assistir TV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sentado em um lugar público (teatro, encontro)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Como passageiro em um carro em movimento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Descansando após o almoço, quando possível	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Sentado e conversando com alguém	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Sentado após o almoço sem ingerir álcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Em um carro, parado por alguns minutos no congestionamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			Score total:	

<b>Fluxograma para o diagnóstico de Demência na DP</b> (MDS - Dubois, Burn <i>et al.</i> , 2007)		<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
<b>1. diagnóstico de DP?</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2. DP prévia ao desenvolvimento da demência?</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3. MEEM ANORMAL?</b>	Analfabetos <16 1 a 4 anos de estudo <21 Escore: 5 a 8 anos de estudo <23 + de 8 anos de estudo <26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4. A demência tem impacto nas AVD?</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>5. Déficits cognitivos?</b> (se sim, pelo menos dois dos seguintes testes alterados)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcar se resultados dos testes abaixo foram anormais <input type="checkbox"/> seriado descendente de 100-7 (ANORMAL se <2 corretas) <input type="checkbox"/> Fluência Semântica (animais) (ANORMAL se <10 animais) <input type="checkbox"/> desenho dos pentágonos do MEEM (ANORMAL se Escore 0) <input type="checkbox"/> evocação de 3 palavras do MEEM (ANORMAL se <1 correta)			
<b>6. Ausência de depressão maior?</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>7. Ausência de delirium</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>8. Ausência de outras condições que tornem o diagnóstico incerto</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DDP provável</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Opinião final do examinador:**

com demência

sem demência

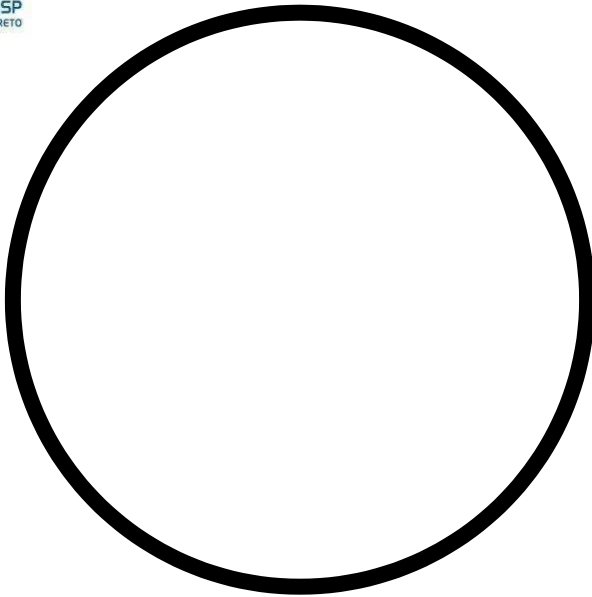
<b>Reg</b>		<b>DATA</b>			
------------	--	-------------	--	--	--

CLOX 1 e 2

1º PASSO: Vire essa folha e a coloque sobre uma superfície clara para que o círculo abaixo seja visível através da folha. O paciente desenhará um relógio. Instrua-o dizendo: “**Desenhe um relógio que aponte 1:45. Ajuste os ponteiros e coloque os números de forma que até uma criança possa ler as horas**”. As instruções podem ser repetidas até que sejam claramente compreendidas, mas nenhum auxílio é permitido a partir do momento em que o paciente comece a desenhar. A performance do paciente é pontuada como “CLOX1”.

2º PASSO: Vire a página para esse lado e deixe o paciente observar você desenhar um relógio no círculo abaixo. O examinador ajusta os ponteiros para 1:45, desenha primeiro os números 12, 6, 3 e 9, e desenha os ponteiros em seta. Peça ao paciente que copie o desenho do seu relógio no quadrante inferior direito dessa página. Esse desenho é pontuado como “CLOX2”.

PONTUAÇÃO			
	Score	CLOX1	CLOX2
O desenho parece um relógio?	1		
Círculo externo presente?	1		
Diâmetro maior que 2,54 cm?	1		
Todos os números dentro do círculo?	1		
12, 6, 3 e 9 desenhados primeiro?	1		
Espaços intactos? (simetria nos eixos 12-6?) Se afirmativo, pule a próxima	2		
Se houver erros de espaçamento, há sinais de correção ou rasura?	1		
Sómente numerais arábicos?	1		
Somente números 1-12 entre numerais arábicos presentes?	1		
Seqüência 1-12 intacta? Sem omissões ou intrusões?	1		
Somente 2 ponteiros presentes?	1		
Todos ponteiros representados como setas?	1		
Ponteiro das horas entre 1 e 2 horas?	1		
Ponteiro dos minutos > que das horas?	1		
Nenhum dos seguintes:	1		
1) ponteiro apontando para 4 ou 5 horas?			
2) “1:45” presente?			
3) Intrusões presentes?			
4) nenhuma letra, palavra ou desenho?			
5) nenhuma intrusão do círculo abaixo?			
	TOTAL		



<b>Reg</b>		<b>DATA</b>			
------------	--	-------------	--	--	--

<b>Reg</b>		<b>DATA</b>			
------------	--	-------------	--	--	--

<b>MDS-UPDRS</b>			3.3a	Rigidez - cervical	
<b>DATA DO EXAME:</b>			3.3b	Rigidez - MSD	
1A Fonte de informação:	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> ambos		3.3c	Rigidez - MSE	
			3.3d	Rigidez - MID	
<b>PARTE 1</b>			3.3e	Rigidez - MIE	
1.1	Comprometimento cognitivo♣		3.4a	Batida dos dedos - MSD	
1.2	Alucinações ou Psicose		3.4b	Batida dos dedos - MSE	
1.3	Humor Deprimido♣		3.5a	Movimentos manuais - MSD	
1.4	Ansiedade		3.5b	Movimentos manuais - MSE	
1.5	Apatia		3.6a	Pronação/supinação - MSD	
1.6	Sintomas da SDR		3.6b	Pronação/supinação - MSE	
Quem preencheu o questionário?	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> ambos		3.7a	Batida dos dedos - MSD	
			3.7b	Batida dos dedos - MSE	
1.7	Problemas de sono		3.8a	Agilidade das pernas - MID	
1.8	Sonolência Diurna♣		3.8b	Agilidade das pernas - MIE	
1.9	Dor e outras sensações		3.9	Levantando da cadeira	
1.10	Problemas urinários		3.10	Marcha	
1.11	Constipação		3.11	Congelamento da marcha	
1.12	Tontura ao levantar		3.12	Estabilidade postural	
1.13	Fadiga		3.13	Postura	
<b>PARTE 2</b>			3.14	Espontaneidade global de mo	
2.1	Fala		3.15a	Tremor postural - MSD	
2.2	Saliva e babação		3.15b	Tremor postural - MSE	
2.3	Mastigação e deglutição		3.16a	Tremor cinético - MSD	
2.4	Alimentação		3.16a	Tremor cinético - MSE	
2.5	Vestir		3.17a	Tremor repouso amp - MSD	
2.6	Higiene		3.17b	Tremor repouso amp - MSE	
2.7	Escrita		3.17c	Tremor repouso amp - MID	
2.8	Praticar hobbies e outras atividade		3.17d	Tremor repouso amp - MIE	
2.9	Virar na cama		3.17e	Tremor repouso amp - lábios/mand	
2.10	Tremor		3.18	Constância do tremor	
2.11	Levantar da cama		Há discinesias?		<input type="radio"/> não <input type="radio"/> sim
2.12	Marcha e Equilíbrio		As discinesias interferem com o exame?		<input type="radio"/> não <input type="radio"/> sim
2.13	Congelamento (Freezing) ♣		Estádio de Hoehn & Yahr		
3ª	Está usando medicação?	<input type="radio"/> não <input type="radio"/> sim	<b>PARTE 4</b>		
3b	Estado clínico	<input type="radio"/> ON <input type="radio"/> OFF	4.1	Tempo com discinesias	
3c	Está usando levodopa?	<input type="radio"/> não <input type="radio"/> sim	4.2	Impacto funcional das discin	
3c1	Se sim, minutos da última tomada:		4.3	Tempo em OFF	
<b>PARTE 3</b>			4.4	Impacto funcional flutuações	
3.1	Fala		4.5	Complexidade flutuações	
3.2	Expressão facial		4.6	Distonia dolorosa em OFF	
<b>Opinião final do examinador: MÉDICO</b>			<input type="checkbox"/> com demência		<input type="checkbox"/> sem demência

Reg		DATA			
-----	--	------	--	--	--

Enfermeira

**Questionário de Sintomas não motores - UPDRS**

**ESCALA DE DETERIORAÇÃO GLOBAL - GDS**

	GDS= 1: NENHUMA deficiência cognitiva
	GDS = 2: Declínio cognitivo MUITO LEVE
	GDS = 3: Declínio cognitivo LEVE
	GDS = 4: Declínio cognitivo MODERADO
	GDS = 5: Declínio cognitivo MODERADAMENTE GRAVE
	GDS = 6: Declínio cognitivo GRAVE
	GDS = 7: Declínio cognitivo MUITO GRAVE
<b>Opinião final do examinador:</b>	
<b>ENFERMAGEM</b>	<input type="checkbox"/> com demência <input type="checkbox"/> sem demência

Psicóloga

**QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS DE PFEFFER**

**ATENÇÃO: APENAS APLICADO A UM ACOMPANHANTE QUE POSSA RESPONDER**  
**Instruções para o respondedor: Por favor, responda às perguntas que eu vou fazer sobre as dificuldades que o paciente tem ou teria para fazer algumas coisas. Considere apenas as dificuldades que ele teria por causa dos seus problemas de memória ou pela perda da sua capacidade de raciocínio, e não as dificuldades que ele teria por causa dos outros problemas como...** (aponte a outra deficiência do paciente: parestesia, alteração da marcha, alteração da visão ou audição, etc...). Sempre aponte a resposta que mais se aproxima da sua opinião, como:

(0) normal, ou nunca fez mas poderia fazer agora sem dificuldades  
 (1) faz com dificuldade, ou nunca fez mas faria agora com dificuldade  
 (2) precisa de ajuda para fazer  
 (3) não é capaz de fazer

<b>ATENÇÃO: RESPONDIDO PELO ACOMPANHANTE. O paciente é capaz de:</b>	Normal	Faz com dificuldade	Necessita de ajuda para fazer	Não é capaz de fazer
(1) Manejar o seu próprio dinheiro: preencher cheques, pagar contas?	0	1	2	3
(2) Ele pode ser deixado em casa sozinho de forma segura?	0	1	2	3
(3) comprar roupas, comida, coisas para casa, sozinho(a)?	0	1	2	3
(4) Ele é capaz de manusear seus próprios remédios?	0	1	2	3
(5) Esquentar água para fazer um café sem esquecer de apagar o fogo?	0	1	2	3
(6) Preparar uma comida?	0	1	2	3
(7) Manter-se em dia com os acontecimentos atuais e com os da comunidade ou da vizinhança?	0	1	2	3
(8) Prestar atenção e entender um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?	0	1	2	3
(9) Lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?	0	1	2	3
(10) Passear pela vizinhança sem se perder?	0	1	2	3



**ESCORE TOTAL**

--

Reg		DATA			
-----	--	------	--	--	--

### ESCALA DE DEMÊNCIA DE MATTIS

Os itens em **negrito** são **obrigatórios**. Observar escores mínimos para aplicação das tarefas complementares.

<b>I.A. retenção de nºs O.DIRETA</b>		<b>(4)</b>		<b>(8)</b>	IV.B. raciocínio indutivo	(3)
<b>O INDIRETA</b>		<b>(4)</b>			IV.C. diferenças	(3)
<b>I.B. resposta a 2 ordens consecutivas</b>				<b>(2)</b>	IV.D. semelhanças – múltipla escolha	(8)
I.C. resposta a ordens verbais		C1	C2	C3	C4	(4)
I.D. imitação		D1	D2	D3	D4	(4)
<b>II.A1 verbal</b>				<b>(20)</b>	<b>V.A. ler a frase "O menino tem um cachorro marrom."</b>	
II.A2. descrição de vestuário				(8)	<b>IV.B. elaborar frase (homem/carro)</b>	<b>(1)</b>
II.A3, dizer "2PA KA LA"				(1)	<b>V.C. Orientação</b> – Dia – Data – Mês – Ano – Presidente – Governador – Prefeito – Hospital - Cidade	(9)
II.A4. dizer "BE BA BO"				(1)	<b>I.D1. conte/identifique todas as letras "A"</b>	<b>(6)</b>
II.B1a. mov. duplos alternados - 				(1)	<b>I.D2. conte/identifique todas as letras "A"</b>	<b>(5)</b>
II.B1b. mov. duplos alternados - 				(1)	<b>V.A. lembrar frase lida</b>	<b>(4)</b>
II.B1c. mov. duplos alternados - 				(1)	<b>V.B. lembrar frase elaborada</b>	<b>(3)</b>
II.B2a. gráfico motor -				(1)	<b>I.E1. ler a lista de 5 palavras, 4 vezes</b>	<b>(4)</b>
II.B2b. gráfico motor -				(1)	<b>V.E2. reconhecer as 5 palavras</b>	<b>(5)</b>
II.B2c. gráfico motor -				(1)	<b>I.F1. combinar desenhos</b>	<b>(4)</b>
II.B2d. gráfico motor -				(1)	<b>V.F2. reconhecer desenhos-</b>  - - -	<b>(4)</b>
<b>III.a. construção</b> - 				<b>(1)</b>		
III.b. construção - 				(1)	<b>I. Atenção – soma:</b>	<b>(37)</b>
III.c. construção - 				(1)	<b>II. Iniciativa e Perseveração – soma:</b>	<b>(37)</b>
III.d. construção - 				(1)	<b>III. Construção – soma:</b>	<b>(6)</b>
III.e. construção - 				(1)	<b>IV. Conceituação – soma:</b>	<b>(39)</b>
III.f. escrita do nome - 				(1)	<b>V. Memória – soma:</b>	<b>(25)</b>
<b>IV.A. semelhanças</b>				<b>(8)</b>	<b>TOTAL:</b>	<b>(144)</b>



**DIGIT SPAM**

	Ordem Direta	Resposta	Escore		Ordem Inversa	Resposta	Escore
2	25 71			2	14 72		
3	316 614			3	539 415		
4	4792 6439			4	8593 3279		
5	42731 75836			5	15286 61843		
6	619473 392487			6	539418 724856		
7	5917423 4179386			7	8129365 4738128		
8	58192647 38295175			8	94376258 72819653		
<b>Opinião final do examinador: NEUROPISICÓLOGO</b>				<input type="checkbox"/> com demência		<input type="checkbox"/> sem demência	