



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

ESTUDO DOS FATORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS
ASSOCIADOS COM MORTALIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON

ALUNO:
Gustavo Costa Fernandes

ORIENTADOR:
Prof. Dr. Carlos Roberto de Melo Rieder

Dissertação de Mestrado

2014



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

ESTUDO DOS FATORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS
ASSOCIADOS COM MORTALIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON

ALUNO:
Gustavo Costa Fernandes

Orientador: **Prof. Dr. Carlos Roberto de Melo Rieder**

Dissertação de Mestrado

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, Brasil

2014

Ficha catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

Fernandes, Gustavo C.

Estudo dos fatores clínicos e epidemiológicos associados com mortalidade na Doença de Parkinson / Gustavo C. Fernandes. -- 2014.

75 f.

Orientador: Carlos Roberto de Melo Rieder.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Doença de Parkinson. 2. Prognóstico. 3. Mortalidade. 4. Epidemiologia. I. de Melo Rieder, Carlos Roberto, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedicatória

Aos meus pais, meus mestres “dentro e fora de campo”.
Ao meu irmão, com quem cresci e por quem também sigo crescendo.
À minha tia e à minha avó, exemplos de perseverança na vida.
À minha namorada, companheira e melhor amiga. Sempre.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Carlos Roberto de Melo Rieder**, meu orientador e apoiador de longa data em minha trajetória acadêmica.

À **Dra. Mariana Socal**, incansável e brilhante nas suas análises e comentários.

Ao **Dr. Artur Schumacher Schuh**, disponibilizando parte de seu grande trabalho inovador em doença de Parkinson.

À **Dra. Marina Dalla Barba Londero e família**, pelo incentivo e apoio incondicionais.

À **Dra. Maria Helena Fernandes**, ao psicólogo **Felipe C. Fernandes** e ao **Dr. Dimitris Rados** por suas revisões e importantes contribuições ao texto.

Ao **Prof. Dr. Luiz Nelson T. Fernandes**, por dividir seu conhecimento ímpar em Neurologia a cada geração.

À **Prof. Dra. Márcia Lorena Fagundes Chaves**, por proporcionar um ambiente sólido e propício à formação profissional durante minha residência em Neurologia.

À **Prof. Dra. Sheila Cristina Ouriques Martins**, por acreditar e valorizar de forma excepcional meu trabalho ao longo dos anos.

Ao **Dr. Pablo Brea Winckler**, pela grande ajuda e conselhos durante este trabalho.

À toda equipe do **Serviço de Neurologia do HCPA**, com quem convivi por muitos anos, pelo profissionalismo e amizades.

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul** e ao **Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina** que, coordenado pelo **Prof. Dr. Wolnei Caumo**, propicia uma oportunidade ímpar de qualificação com excelência.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O prognóstico da doença de Parkinson (DP) é variável. A maioria dos estudos mostra uma taxa de mortalidade elevada em paciente com DP comparada com a população em geral. No entanto, fatores clínicos e epidemiológicos preditores de mortalidade ainda são pouco compreendidos e heterogêneos na literatura.

OBJETIVO: Buscamos identificar os fatores clínicos e epidemiológicos que influenciam o risco de mortalidade em uma coorte brasileira de pacientes com DP.

MÉTODOS: Características clínicas e epidemiológicas, incluindo dados da história e escores motores, funcionais e cognitivos foram coletados em uma coorte de pacientes com DP de base hospitalar utilizando um protocolo padrão e escalas clínicas na primeira avaliação. Dados sobre comorbidades e mortalidade foram coletados no seguimento. Análises descritivas e modelos de risco proporcional de Cox foram utilizados para identificar os fatores associados com redução na sobrevida.

RESULTADOS: Durante um seguimento médio de 4,71 anos (variação 1-10), 43 (20,9%) dos 206 pacientes reavaliados morreram. Aqueles que morreram tiveram uma média de idade de início da doença maior dos que estavam vivos na última visita (67.7 anos vs 56.3 anos; $p < 0,001$). Na análise univariada, idade na primeira avaliação foi associada com redução na sobrevida. No modelo ajustado, idade de início da doença e cor/etnia foram preditores de mortalidade.

CONCLUSÃO: Maior idade de início da doença e idade cronológica avançada estão associadas com redução na sobrevida. Comorbidades clínicas e características da DP não foram associadas com redução de sobrevida na nossa amostra, provavelmente pelo pequeno tamanho da amostra bem como sua associação com a idade. Cor/etnia, um fator de risco não bem estabelecido na literatura, mostrou-se associado com um aumento no risco de morte no nosso estudo. Considerados em conjunto, nossos achados demonstram a importância em estudar a sobrevida em diferentes populações de pacientes com DP.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson, prognóstico, mortalidade, epidemiologia

ABSTRACT

BACKGROUND: Prognosis of Parkinson's disease (PD) is variable. Most studies show a higher mortality rate in patients with PD compared to the general population. However, clinical and epidemiologic factors predicting mortality are still poorly understood and heterogeneous in the current literature.

OBJECTIVE: We aimed to identify clinical and epidemiological factors influencing mortality hazards in a Brazilian cohort of PD patients.

METHODS: Clinical and epidemiologic features including patient history and physical, functional and cognitive scores were collected from a hospital-based cohort of PD patients using a standardized protocol and clinical scales on the first evaluation. Data on comorbidities and mortality were collected on follow-up. Descriptive statistics and Cox proportional hazards models were employed to identify factors associated with decreased survival.

RESULTS: During a mean follow-up of 4.71 years (range 1-10), 43 (20.9%) of the 206 patients reassessed died. Those who died had higher mean age at disease onset than those still alive at the last follow-up (67.7 years vs 56.3 years; $p < 0.01$). In the univariate analysis, age at baseline was associated with decreased survival. In the adjusted Cox proportional hazards model, age at disease onset and race/ethnicity were predictors of mortality.

CONCLUSION: Late age at disease onset and advanced chronological age are associated with decreased survival. Clinical comorbidities and PD characteristics were not associated with decreased survival in our sample, probably because of the small sample size as well as their association with advanced age. Race/ethnicity, an inconsistent predictor of mortality in the literature, was found in our study to be associated with increased hazard of mortality. Taken together, our findings indicate the importance of studying survival among different populations of PD patients.

KEYWORDS: Parkinson's disease, prognosis, mortality, epidemiology.

Lista de Abreviaturas

DBS	<i>Deep Brain Stimulator</i> (Estimulador cerebral profundo)
DP	Doença de Parkinson
HR	<i>Hazard ratio</i>
HY	Hoehn-Yahr <i>scale</i>
IC	Intervalo de confiança
IPDM	Instabilidade postural/distúrbio de marcha
LCR	Líquido cefalorraquidiano
PIGD	<i>Postural instability/gait disorder</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> (tomografia por emissão de pósitron)
REM	<i>rapid eye movements</i>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RR	Risco Relativo
SE	Schwab-England <i>Scale of Activities of Daily Living</i>
SN	Substância negra
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	<i>Single photon computerized tomography</i> (tomografia por emissão de próton único)
TMP	Taxa de Mortalidade Padronizada
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>

Lista de tabelas

Tabela 1. Critérios diagnósticos de Doença de Parkinson da UK Parkinson's Disease Society Brain Bank.....	11
Tabela 2. Classificação e principais diagnósticos diferenciais de parkinsonismo.....	12
Tabela 3. Principais medicações utilizadas no tratamento dos sintomas motores na Doença de Parkinson.....	18

Lista de figuras

Figura 1.	
Neurônio da substância negra com depósito de α -sinucleína.....	4
Figura 2.	
Estágios de Braak mostrando o início e progressão dos corpos de Lewy e as respectivas manifestações clínicas.....	5

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	3
2.2 DOENÇA DE PARKINSON	
2.2.1. Fisiopatologia	4
2.2.2. Epidemiologia	6
2.2.3. Fatores de risco e fatores protetores	7
2.2.4. Genética	7
2.2.5. Manifestações clínicas	8
2.2.6. Diagnóstico	10
2.2.7. Escalas clínicas	13
2.2.8. Subtipos clínicos	14
2.2.9. Comorbidades	16
2.2.10. Tratamento	17
2.2.11. Prognóstico e mortalidade	18
2.2.12. Fatores clínicos e epidemiológicos associados à mortalidade	20
2.2.13 Causas de óbito na doença de Parkinson	23
3. OBJETIVOS	
3.1. Objetivos gerais	24
3.2. Objetivos específicos	24
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
5. MANUSCRITO – VERSÃO PRELIMINAR	34
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	49
7. ANEXOS	
7.1. Anexo 1	51
7.2. Anexo 2	54
7.3. Anexo 3	57
7.4. Anexo 4	62
7.5. Anexo 5	62
7.6. Anexo 6	63

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo (Van Den Eeden *et al.*, 2003). Foi descrita inicialmente por James Parkinson, em 1817, em seu trabalho intitulado *An Essay on the Shaking Palsy* (Parkinson, 1817). Desde então, diversas manifestações clínicas têm sido descritas e, ainda hoje, novas alterações neurológicas e sistêmicas são documentadas a cada ano, demonstrando a grande heterogeneidade da doença.

Um estudo brasileiro de base populacional mostrou uma prevalência de DP em torno de 3,3% em indivíduos acima de 64 anos de idade (Barbosa *et al.* 2006). Das etiologias de parkinsonismo (síndrome composta por bradicinesia, rigidez e tremor de repouso), a DP é a causa mais comum. Outras causas incluem parkinsonismo induzido por medicação, doenças cerebrovasculares, infecções do Sistema Nervoso Central (SNC) e as formas idiopáticas atípicas, também chamadas de parkinsonismos-plus (Paralisia Supranuclear Progressiva, Demência com Corpos de Lewy, Atrofia de Múltiplos Sistemas, Degeneração Cortico-basal).

A fisiopatologia da DP envolve a degeneração dos neurônios dopaminérgicos, em especial da substância negra (SN), por corpos de inclusão intracelulares (Corpos de Lewy). Outros locais no SNC também são afetados, como bulbo olfatório, núcleo basal de Meynert, *locus coeruleus*, núcleo dorsal do vago e córtex cerebral, assim como outros sistemas orgânicos, como o trato digestivo (Braak *et al.* 2003).

A manifestação clínica consiste em uma síndrome parkinsoniana de início e evolução assimétricos, com instabilidade postural nas fases mais avançadas. A doença pode ser dividida em dois fenótipos principais: forma predominantemente manifestada por tremor e forma manifestada por instabilidade postural e distúrbio de marcha (comumente cursando com sintomas rígido-acinéticos). Ambas apresentam evoluções clínicas variadas ao longo do tempo entre os indivíduos. Além das alterações motoras, a DP apresenta distúrbios em outros campos clínicos, como sono, cognição, humor e sistema autonômico.

O diagnóstico definitivo da DP só é possível através do estudo anatomopatológico. Um estudo de 100 indivíduos com diagnóstico clínico de DP mostrou que até 25% desses casos estavam erroneamente diagnosticados após análise na necropsia (Hughes *et al.* 1992). Desde então, critérios diagnósticos mais estritos permitiram uma acurácia clínica de até 98% quando os indivíduos são

avaliados por neurologistas especializados em distúrbios de movimento (Hughes et al. 2002).

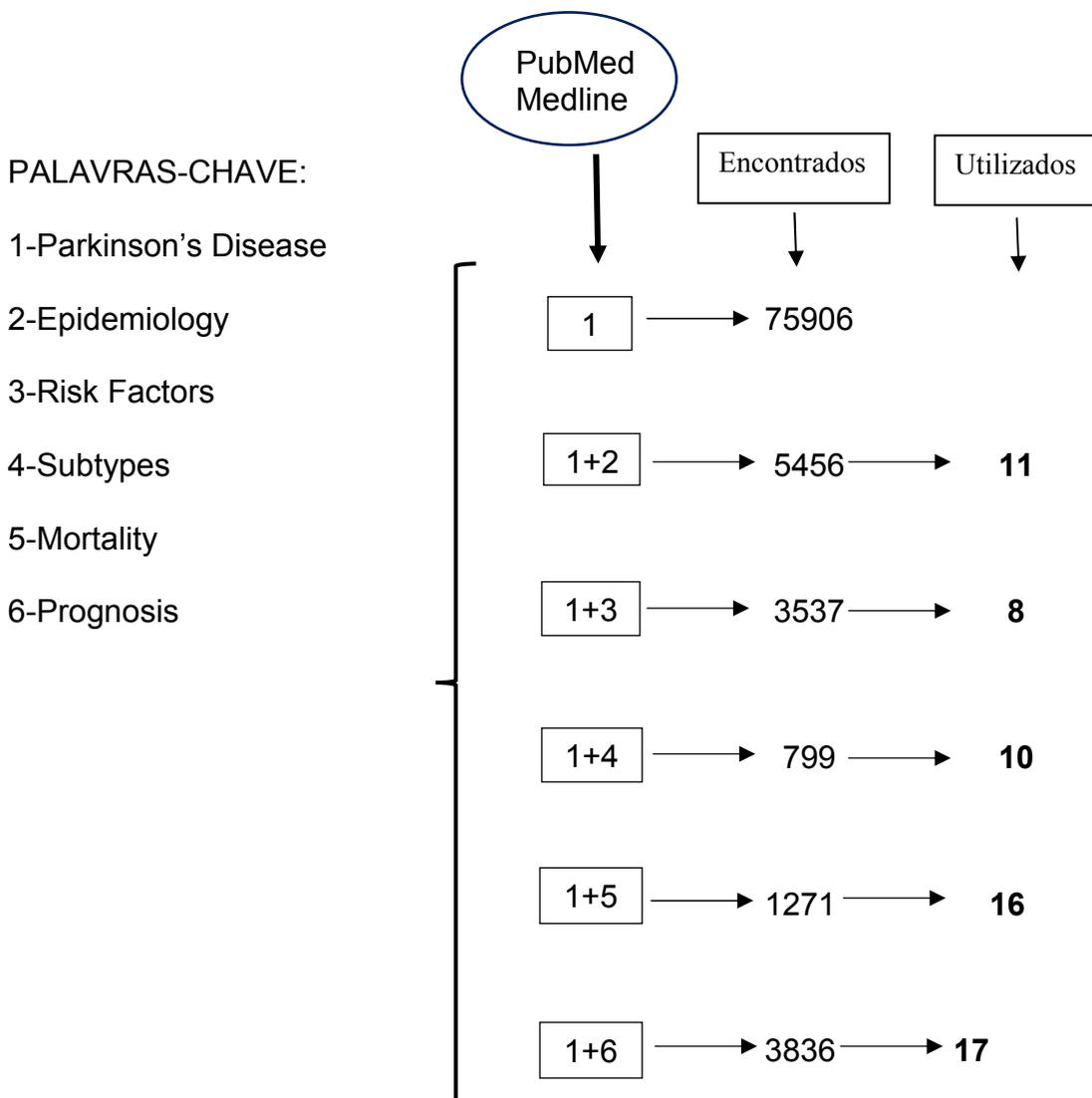
O prognóstico clínico na DP é muito variável. A velocidade de progressão da doença e as manifestações que incapacitam o indivíduo no final da vida são diferentes entre os pacientes. As características clínicas e epidemiológicas que interferem nesta evolução ainda não são bem estabelecidas ou compreendidas. A idade de início da doença, a idade cronológica, o subtipo clínico e a presença de demência são alguns dos fatores que mais influenciam a evolução e o risco de morte. Já determinados fatores epidemiológicos, como sexo e raça, não têm essa relação tão bem estabelecida. Na maioria dos estudos sobre o tema, a taxa de mortalidade dos pacientes com DP encontra-se elevada comparada com a da população em geral (Macleod *et al.*, 2014). No entanto, mesmo este achado apresenta inconsistência na literatura, com alguns estudos mostrando taxas de mortalidade semelhantes às da população geral (Williams-Gray *et al.*, 2013).

Diversos fatores contribuem para a heterogeneidade de resultados nos estudos sobre prognóstico na DP. Os critérios diagnósticos e de inclusão, os desfechos avaliados e o desenho dos estudos explicam apenas uma parte dessa variabilidade. Desde o primeiro grande estudo sobre a evolução da doença, ainda na era pré-levodopa (a mais eficaz droga para o controle dos sintomas motores), a grande diversidade entre indivíduos já havia sido descrita, atentando para a necessidade de mais estudos sobre o tema (Hoehn *et al.*, 1967). A capacidade de prever quais pacientes evoluirão de determinada forma implica em uma melhor prática clínica à beira do leito, além de possibilitar ensaios clínicos com amostras mais homogêneas de pacientes. Assim, neste estudo, buscamos avaliar e descrever as características dos pacientes da coorte de nosso ambulatório e determinar como os fatores clínicos e epidemiológicos influenciam a mortalidade na DP em nosso meio.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura foi focada nos fatores associados com mortalidade na doença de Parkinson. Revisamos, também, dados sobre epidemiologia em geral e subtipos clínicos da doença. Os termos utilizados para a pesquisa no PubMed/Medline foram: “*Parkinson’s Disease*”; “*epidemiology*”; “*risk factors*”; “*subtypes*”; “*mortality*”; “*prognosis*”.



2.2. Doença de Parkinson

2.2.1. Fisiopatologia

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa caracterizada clinicamente por uma síndrome extrapiramidal do tipo parkinsoniana, com bradicinesia (lentidão e redução de amplitude dos movimentos), rigidez em roda dentada e tremor de repouso. No entanto, diversas outras manifestações, motoras e não-motoras, contribuem para o prejuízo na qualidade de vida dos pacientes.

A fisiopatologia da DP envolve a formação de corpos de inclusão citoplasmáticos por α -sinucleína (Corpos de Lewy) (**Figura 1**) em diversas regiões encefálicas. O principal sistema acometido, e responsável pela maior parte dos sintomas e sinais, é o circuito dopaminérgico nigroestriatal, através da degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra (SN) mesencefálica. Essas alterações patológicas acometem também outras regiões encefálicas, como bulbo olfatório, núcleo basal de Meynert, *locus coeruleus*, núcleo dorsal do vago e córtex cerebral, bem como outros sistemas orgânicos, como o trato digestivo. A presença de α -sinucleína também já foi detectada na saliva e líquido cefalorraquidiano (LCR) (Shannon *et al.*, 2012; Devic *et al.*, 2011; Mollenhauer *et al.*, 2011). Dentre estes novos conhecimentos sobre a fisiopatologia da DP, é importante ressaltar o acometimento do sistema colinérgico no sistema nervoso central, o que auxiliou na compreensão de muitas manifestações não-motoras da doença, em especial o déficit cognitivo associado nas fases mais tardias (Bohnen *et al.*, 2012).

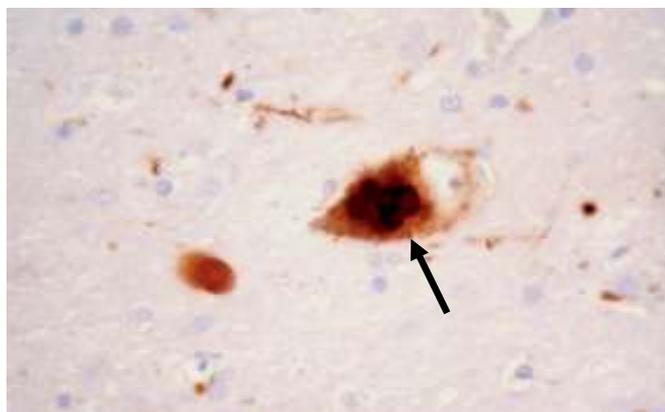


Figura 1. Neurônio da substância negra com depósito de α -sinucleína (Corpos de Lewy) (seta). (Adaptado de Lees *et al.*, 2009).

Do ponto de vista histopatológico, podemos dividir a doença em estágios progressivos, conforme o local acometido e as manifestações clínicas apresentadas (Braak *et al.*, 2002). Assim, vemos a evolução da doença pré-sintomática (estágios 1 e 2), com apenas o bulbo encefálico e o bulbo olfatório acometidos, para os estágios sintomáticos (3 e 4), quando a patologia se estende para a SN e para outros núcleos no telencéfalo basal. Nestas fases, passamos a perceber as manifestações motoras e algumas não-motoras, como distúrbios do sono. Nas fases avançadas (5 e 6), vemos também corpos de inclusão na corticalidade cerebral, com prejuízo cognitivo e sintomas psiquiátricos (**Figura 2**). Uma das teorias para a progressão da doença envolve a transmissão de proteínas patológicas de célula para célula, iniciando na periferia do sistema nervoso e sistema autonômico do trato digestivo, evoluindo através do bulbo olfatório e bulbo encefálico (Halliday *et al.*, 2011). Estimava-se que a fase pré-sintomática, em que já há degeneração nigroestriatal, durasse em torno de 5 anos. No entanto, esse período pode chegar a 20 anos em pacientes jovens (de la Fuente-Fernández *et al.*, 2011). No momento em que as manifestações clínicas tornam-se evidentes, já existe uma redução de até 80% na dopamina estriatal (Fearnley *et al.*, 1991).

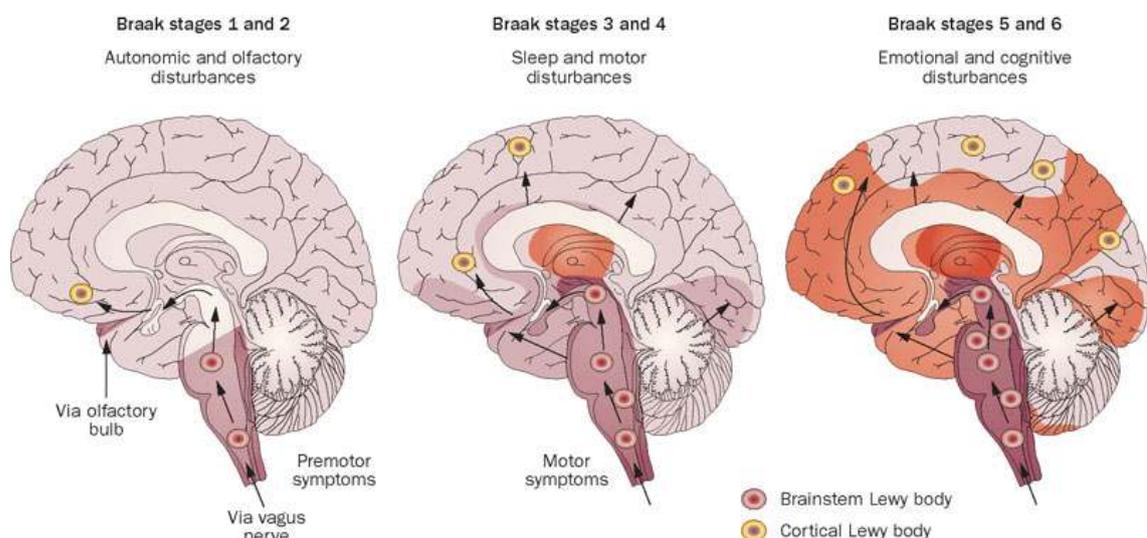


Figura 2. Estágios de Braak mostrando o início e progressão dos corpos de Lewy através do bulbo olfatório e bulbo encefálico, e as respectivas manifestações clínicas. (Adaptado de Halliday, 2011).

2.2.2. Epidemiologia

A DP pode iniciar nas mais diversas faixas etárias, porém a média de idade de início dos sintomas encontra-se em torno de 63 anos (Pezzoli *et al.*, 2014). Sua incidência aumenta com a idade, sendo este seu principal fator de risco. A estimativa de risco para o surgimento da doença ao longo da vida é de 2% para os homens e 1,3% para as mulheres (Elbaz *et al.*, 2002).

A prevalência geral de DP em países industrializados é de 0,3%, chegando a 1% em indivíduos acima dos 60 anos de idade (Nussbaum *et al.*, 2003) e aumentando progressivamente nas faixas etárias mais avançadas. Nos indivíduos entre 85 e 89 anos de idade podemos encontrar uma prevalência de até 2,6% (de Rijk *et al.*, 2000). No Brasil, o estudo Bambuí, com uma amostra comunitária de indivíduos acima de 64 anos de idade desta cidade, mostrou uma prevalência de parkinsonismo de 7,2%. Doença de Parkinson foi a etiologia mais frequente, com 3,3% do total desta amostra. Parkinsonismo medicamentoso foi a segunda maior causa, com 2,7% (Barbosa *et al.*, 2006).

A incidência da doença não apresenta uma relação clara com cor ou etnia. Um estudo de base populacional avaliando novos casos de DP mostrou uma taxa de incidência anual, ajustada para idade e sexo, de 13,4 casos por 100.000/habitantes. Neste estudo a incidência variou de acordo com a cor/etnia da seguinte forma (casos por 100.000/pessoas-ano): 10,2 em negros, 11,3 em asiáticos, 13,6 em brancos e 16,6 em hispânicos (Van Den Eeden *et al.*, 2003). No entanto, este estudo foi realizado em uma população específica no norte da Califórnia-EUA. Apesar dos autores concluírem que a incidência da DP varia de acordo com a cor/etnia, esses resultados não podem ser extrapolados para outras populações. Diversos fatores podem influenciar estes achados, não sendo encontrada uma relação clara entre incidência de DP e cor/etnia em outros estudos.

Também a relação de prevalência entre homens e mulheres apresenta resultados heterogêneos na literatura, embora alguns estudos tendam a mostrar uma prevalência aumentada em homens. Em um estudo de coorte na Espanha, a relação homens/mulheres foi de 2,55 (IC 95% 1,2-5,4) (Benito-Leon *et al.*, 2004), enquanto em uma coorte italiana a relação foi de 2,13 (IC 95% 1,11-4,11) (Baldereschi *et al.*, 2000). Porém, um estudo Chinês não mostrou diferença

significativa entre os sexos, com uma relação homens/mulheres de 0,9 (IC 95% 0,6-1,4) (Wang *et al.*, 1991).

2.2.3. Fatores de risco e fatores protetores

Diversos fatores já foram associados com um aumento no risco para o desenvolvimento da DP, enquanto outros podem ser potencialmente protetores. História de traumatismo craniano e exposição a pesticidas e solventes são fatores de risco relevantes em estudos recentes (Jafari *et al.*, 2013; Pezzoli *et al.*, 2013). Como fatores protetores, os que possuem maior evidência são tabagismo e consumo de cafeína. Tabagistas apresentam redução no risco relativo de até 66% comparados com indivíduos que nunca fumaram (Noyce *et al.*, 2012). O uso de cafeína tende a apresentar maior efeito protetor em homens do que em mulheres (risco relativo de 0,43 X 0,61, respectivamente) (Palacios *et al.*, 2012).

Uma meta-análise destacou a presença de história familiar de DP ou tremor e ausência de tabagismo como os fatores de risco mais fortes (Noyce *et al.*, 2012). Presença de constipação também foi associada ao risco aumentado de DP. Porém, este provavelmente é apenas um sintoma não-motor inicial e não propriamente um fator de risco. Outros fatores associados, porém com menor intensidade, foram transtornos de humor, uso de beta-bloqueadores, moradia em zona rural e consumo de água de poço.

Apesar de geralmente não ser descrito especificamente como tal, idade é o principal fator de risco para a DP, em especial após os 60 anos (Nussbaum *et al.*, 2003). A incidência da doença cresce de forma importante com o aumento da faixa etária. Assim, a maioria dos estudos sobre fatores de risco estratifica os casos e ajusta os resultados de acordo com a idade dos pacientes.

2.2.4. Genética

A grande maioria dos casos de DP é esporádica. Contudo, até 10% dos casos diagnosticados apresentam história familiar positiva, em parentes de primeiro grau, para a doença. Um estudo de base populacional demonstrou um risco relativo de desenvolver a doença de 2,3 em indivíduos com parentes em primeiro grau com DP, comparados com indivíduos sem história familiar. Neste estudo, a incidência

cumulativa até os 75 anos de idade foi de 1% nas pessoas sem história familiar e de 2% nas pessoas com história familiar positiva (Marder *et al.*, 1996).

Muita ênfase tem sido dada para as contribuições genéticas na patogênese da doença, com dezenas de genes e mutações relatados (Trinh *et al.*, 2013). A contribuição genética é mais evidente em pacientes com início precoce da doença, em especial nos pacientes com início dos sintomas antes dos 45 anos de idade. Nestes pacientes, o principal gene associado é o PARK2 (parkina), responsável por um quadro de parkinsonismo responsivo a levodopa, com início antes dos 45 anos e lentamente progressivo. No Brasil, pacientes com início precoce da doença apresentam a mutação no gene PARK2 em 12,5% dos casos (Aguiar, 2008). Neste estudo, a mutação do gene PARK8 respondeu por 5,5% dos casos.

Nos pacientes acima de 60 anos de idade, a mutação do gene SNCA é responsável por quadros autossômicos dominantes. Esse foi um dos primeiros genes associados com a DP, descrito por Polymeropoulos *et al* em 1997.

2.2.5. Manifestações clínicas

A DP é uma das enfermidades neurológicas mais exuberantes em termos de manifestações clínicas, apresentando-se como uma síndrome extrapiramidal do tipo parkinsoniana, caracterizada obrigatoriamente por bradicinesia e uma combinação variável de tremor de repouso e rigidez muscular. Apesar das alterações motoras serem as mais evidentes, as manifestações não-motoras são de extrema importância para o prejuízo na qualidade de vida dos pacientes.

O início da DP caracteriza-se por ser assimétrico e insidioso. Esta assimetria auxilia no diagnóstico diferencial, mantendo-se até o final da doença. Geralmente, o tremor é o primeiro sinal percebido pelo paciente e familiares. No entanto, outras manifestações costumam preceder esse achado, como marcha arrastada, lentidão de movimentos, rigidez, dor e depressão.

Manifestações motoras

A principal manifestação motora na DP é a bradicinesia, considerada indispensável para o diagnóstico clínico de parkinsonismo. Caracteriza-se como uma lentidão e redução de amplitude dos movimentos. Uma característica importante na DP é a redução progressiva da amplitude de movimentos à medida em que o paciente os executa. Uma das maneiras de facilitar a observação deste fenômeno é

pedir para o paciente bater repetidamente o primeiro contra o segundo quirodáctilo por alguns segundos. É possível observar não apenas a redução de amplitude, mas também eventuais pausas e travamentos no decorrer da tarefa.

O tremor de repouso, apesar de ser característico, não é essencial para o diagnóstico. Acomete especialmente as partes distais das extremidades e os lábios e mento, com amplitudes variáveis e frequência entre 4 e 6Hz. Nas mãos, o mais típico é o chamado movimento de “contar moedas”, facilmente observado durante a marcha do paciente. Com a progressão da doença, o tremor pode também adquirir componentes posturais e de ação. No entanto, esses outros componentes devem ser distinguidos do “tremor de repouso re-emergente”, que surge alguns segundos após a manutenção de determinada postura contra a gravidade. Esse tipo de tremor cessa assim que o paciente movimenta o membro novamente e pode estar presente desde o início da doença.

A rigidez muscular na DP é descrita como “rigidez em roda denteada”, pela característica de ceder em etapas durante a movimentação passiva dos membros superiores e inferiores. Costuma afetar tanto os membros quanto o pescoço.

Com a progressão da doença, os sinais de acometimento axial se tornam mais importantes e debilitantes. O paciente adquire uma postura em flexão do tronco e dos braços. Surge instabilidade postural, com dificuldade em manter a postura após ser desequilibrado, contribuindo para quedas e morbimortalidade. Outros achados comuns das alterações na parte motora são hipofonia (voz em um volume baixo, com cadência monótona), micrografia e hipomímia facial.

O quadro clínico acima é o “clássico”, encontrado desde as primeiras descrições da doença na literatura. No entanto, essas manifestações e a progressão clínica são extremamente variáveis, de acordo, principalmente, com a idade de início e o subtipo motor do paciente (ver “Subtipos”).

Manifestações não-motoras

As manifestações não-motoras podem ser tão ou mais debilitantes para os pacientes quanto as manifestações motoras. São extremamente comuns no decorrer da doença, com ao menos uma dessas manifestações acometendo até 88% dos pacientes (Simuni *et al.*, 2008). Os sintomas mais comumente relatados são fadiga, ansiedade, dor nas pernas, insônia, urgência miccional, sialorreia e dificuldade de concentração (Barone *et al.*, 2009).

As manifestações clínicas mais comuns são: distúrbio do sono REM (*rapid eye movements*), disfunção autonômica, como hipotensão postural, disfunções esfinterianas, impotência (geralmente em fases mais tardias da doença), déficits cognitivos (evoluindo para demência em muitos casos) e quadros psiquiátricos depressivos e ansiosos. Muitas dessas manifestações podem, inclusive, preceder em alguns anos a sintomatologia motora, como distúrbios do sono, hiposmia, constipação e depressão.

2.2.6. Diagnóstico

Atualmente, o diagnóstico de DP ainda é baseado nas manifestações clínicas e na exclusão de outras causas de parkinsonismo. Para o diagnóstico clínico de DP, utilizam-se os critérios estabelecidos pelo UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes *et al.*, 1992) (**Tabela 1**), adotados pela maioria dos estudos sobre DP.

A acurácia do diagnóstico clínico na DP é variável, dependendo da fase da doença em que o paciente é avaliado e dos critérios utilizados. Hughes *et al.* (1992) revisaram 100 casos com o diagnóstico clínico de DP que foram submetidos à necropsia. Desses 100 casos, apenas 76 apresentaram critérios histopatológicos para confirmação de DP. Analisando as manifestações clínicas retrospectivamente, a acurácia diagnóstica aumentou para 82% quando os critérios do UK-PDS Brain Bank foram utilizados. Posteriormente, em outro estudo comparando o diagnóstico clínico de DP com os dados de patologia, Hughes (2002) apresentou uma sensibilidade de 91% com valor preditivo positivo de 98,6% em pacientes avaliados por neurologistas especializados em distúrbios do movimento.

Recentemente, um interessante estudo também avaliou a acurácia do diagnóstico clínico em pacientes com DP. Os pacientes foram divididos em dois níveis de diagnóstico: Possivelmente DP (nunca tratados ou parcialmente responsivos à levodopa) e Provavelmente DP (responsivos à levodopa). Dos pacientes com diagnóstico de Possível DP, apenas 26% tiveram esse diagnóstico confirmado pela necropsia. Já dos pacientes classificados como Provável DP, 82% tiveram esse diagnóstico confirmado, mostrando a importância da resposta à terapia dopaminérgica no critério diagnóstico. Também o tempo de doença foi importante para o aumento na acurácia clínica, já que, dos pacientes com Provável DP com menos de 5 anos de doença, apenas 53% foram confirmados, contra 88% dos pacientes com 5 anos ou mais de evolução (Adler *et al.*, 2014).

Tabela 1. Critérios diagnósticos de Doença de Parkinson da UK Parkinson's Disease Society Brain Bank. (Adaptado de Hughes *et al.*, 1992).

1º passo: Diagnóstico de síndrome parkinsoniana

- Bradicinesia
- No mínimo 1 dos abaixo:
 - Rigidez muscular
 - Tremor de repouso de 4-6 Hz
 - Instabilidade postural não causada por disfunção primária visual, vestibular, cerebelar ou proprioceptiva

2º passo: Critérios de exclusão para Doença de Parkinson

- História de acidentes vasculares encefálicos de repetição com progressão dos sintomas parkinsonianos em degraus
- História de traumatismos cranioencefálicos de repetição
- História definida de encefalite
- Crises oculógiras
- Tratamento com neurolépticos no início dos sintomas
- Mais de 1 familiar afetado
- Remissão sustentada
- Acometimento apenas unilateral após 3 anos do início
- Paralisia supranuclear do olhar
- Sinais cerebelares
- Acometimento grave do sistema autonômico precocemente
- Demência grave com distúrbios de memória, linguagem e praxia precocemente
- Sinal de Babinski
- Presença de tumor encefálico ou hidrocefalia comunicante em exame de neuroimagem
- Resposta negativa a altas doses de levodopa na ausência de má absorção
- Exposição a MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)

3º passo: critérios de apoio para o diagnóstico de doença de Parkinson

3 ou mais são necessários, em conjunto com o 1º passo, para o diagnóstico definitivo de doença de Parkinson

- Início unilateral
- Presença de tremor de repouso
- Doença progressiva
- Assimetria persistente, afetando mais o lado inicialmente acometido
- Resposta excelente (70-100%) a levodopa
- Coreia grave induzida por levodopa
- Resposta a levodopa por 5 anos ou mais
- Curso clínico de 10 anos ou mais

Os exames complementares utilizados na prática clínica são úteis principalmente para a exclusão de outras etiologias de parkinsonismo. Além de exames laboratoriais comuns, como provas de função tireoidiana e sorologias para descartar infecções do sistema nervoso central, os exames de imagem são rotineiramente solicitados. O mais útil dos exames de neuroimagem é a ressonância magnética nuclear (RMN) de encéfalo, auxiliando no diagnóstico de parkinsonismo vascular, hidrocefalia e os chamados parkinsonismos-plus (atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva, degeneração cortico-basal, demência

com corpos de Lewy) (Seppi *et al.*, 2005). Mais recentemente, a tomografia por emissão de próton único (SPECT) utilizando fármacos para marcação do transportador de dopamina no estriado (DaTScan) tem se mostrado útil para diferenciar tremor essencial de DP e outros parkinsonismos degenerativos (mas não entre DP e outras síndromes degenerativas). No entanto, a acurácia do diagnóstico clínico isolado é semelhante à do DaTScan, fazendo com que este não seja tão útil no diagnóstico definitivo (de la Fuente-Fernández, 2012).

A avaliação do olfato é um teste relativamente simples e barato, auxiliando em especial na diferenciação diagnóstica entre DP e outras causas de parkinsonismo com boa sensibilidade e especificidade (Adler *et al.*, 2014). Enquanto a DP comumente cursa com redução da acuidade do olfato, os parkinsonismos-plus e parkinsonismo vascular não apresentam tal alteração.

O diagnóstico diferencial de DP é extenso e muitas vezes difícil de estabelecer. A **Tabela 2** apresenta os diagnósticos mais comuns. No Brasil, a causa mais comum de parkinsonismo é a doença de Parkinson (45% dos casos). Os principais diagnósticos diferenciais são parkinsonismo medicamentoso (37%) e vascular (15%) (Barbosa, 2006).

Tabela 2. Classificação e principais diagnósticos diferenciais de parkinsonismo. (Adaptado de Fahn, 2011).

I. Parkinsonismo Idiopático

Doença de Parkinson
Parkinsonismo juvenil

II. Parkinsonismo-plus

Paralisia supranuclear progressiva (PSP)
Atrofia de múltiplos sistemas (AMS)
Degeneração cortico-basal (DCB)
Demência com Corpos de Lewy (DCL)

III. Parkinsonismo heredodegenerativo

Doença de Huntington
Doença de Wilson
Neurodegeneração com acúmulo de ferro
Aceruloplasminemia
Demência frontotemporal
Ataxias espinocerebelares tipos 2, 3, 6, 12, 21

IV. Parkinsonismo secundário

Infeccioso: pós-encefalítico, doenças priônicas, SIDA
Medicamentoso: antipsicóticos, metoclopramida, lítio, flunarizina
Vascular: isquemias múltiplas, infartos nos núcleos da base
Outros: hipotireoidismo, neoplasias, psicogênico

2.2.7. Escalas clínicas na doença de Parkinson

As principais escalas utilizadas na prática diária e nos estudos sobre DP são: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), Hoehn-Yahr (HY) e *Schwab-England Scale of Activities of Daily Living* (SE) (ver Anexos). Existem diversas outras escalas validadas para avaliar tanto a parte motora quanto a parte não-motora da doença, que podem ser utilizadas em estudos mais específicos sobre estes aspectos.

A UPDRS (anexo 3) consiste de 4 partes: Cognição, comportamento e humor; Atividades de vida diária; Exame motor; e Complicações do tratamento. Apesar de abrangente, sua aplicação exige treinamento e, dependendo do grau de acometimento do paciente, pode levar um tempo considerável para ser aplicada. Recentemente, esta escala foi revisada (Goetz *et al.*, 2007; Goetz *et al.*, 2008), abordando melhor as manifestações não-motoras e corrigindo algumas inadequações na formulação de algumas perguntas para o paciente.

A escala de HY (anexo 4) é dividida em 5 estágios, sendo o estágio 1 a presença de sinais apenas unilaterais da doença com mínima ou nenhuma restrição funcional e o estágio 5 a fase final da doença, com o paciente totalmente dependente e restrito a cadeira de rodas ou acamado. A progressão dos estágios da escala baseia-se na ideia de que a gravidade da doença e a perda funcional decorrente dela é causada principalmente no momento em que os sintomas tornam-se bilaterais e surge instabilidade postural e distúrbio de marcha.

Descrita em 1967 por Margaret Hoehn e Melvin Yahr (Hoehn *et al.*, 1967), ainda na era pré-levodopa, a escala segue sendo amplamente utilizada no ambiente clínico e acadêmico, devido especialmente à sua fácil aplicabilidade e aceitação. Apresenta boa correlação com outras escalas de prejuízos motores e funcionais, estudos de qualidade de vida e estudos de imagem que mostram deterioração do sistema dopaminérgico. No entanto, a escala não apresenta nenhuma informação sobre as manifestações não-motoras da doença, além de não apresentar uma linearidade compatível com a evolução de muitos pacientes (Goetz *et al.*, 2004).

As atividades de vida diária na DP podem ser mensuradas através da escala de Schwab & England (anexo 5). A avaliação considera o grau de dependência e a velocidade para realizar as tarefas. Varia de 0% (funções vegetativas acometidas, acamado) a 100% (completamente independente, sem dificuldades). Pode ser

utilizada na prática clínica e em pesquisas, determinando o grau de acometimento e acompanhando a progressão da doença (Parashos *et al.* 2014).

2.2.8. Subtipos clínicos na doença de Parkinson

A DP é uma doença com múltiplas manifestações clínicas, motoras e não-motoras, com grande heterogeneidade de sintomas e sinais entre os pacientes. Ao longo dos anos, alguns grupos de pacientes foram sendo descritos de acordo com o conjunto de manifestações motoras predominantes e idade de início da doença. Uma metanálise recente, utilizando análises de *cluster*, identificou os seguintes subtipos (Van Rooden *et al.*, 2010):

1. Idade de início avançada com progressão rápida
2. Idade de início precoce com progressão lenta
3. Predomínio de instabilidade postural/distúrbio de marcha
4. Predomínio de tremor

Subtipos motores

Uma das maiores coortes de DP já descritas foi a DATATOP (*Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism*), estudo do final da década de 1980 com mais de 800 pacientes, que buscou avaliar se o tratamento com antioxidantes poderia reduzir a progressão da doença. As manifestações clínicas desta coorte foram analisadas e descritas por Jankovic em 1990. Baseados em observações e na experiência clínica dos autores, os pacientes foram divididos em dois subgrupos: tremor e instabilidade postural/distúrbio de marcha (IPDM). Classificaram os pacientes de acordo com escores criados especificamente para este estudo, baseados em itens do UPDRS de história e exame físico. Para o cálculo do componente de tremor, somaram os itens: tremor nos membros superiores através de anamnese; tremor de repouso na face, lábios ou mento e nos quatro membros e tremor postural e de ação nos membros superiores pelo exame físico. Para o cálculo do componente de instabilidade postural/distúrbio de marcha, utilizaram os itens: quedas, congelamentos e dificuldade de marcha pela história e marcha e instabilidade postural pelo exame físico. A relação entre os dois escores classificava o paciente em um dos subtipos (Jankovic *et al.*, 1990). Dos 674 pacientes avaliados, 441 (65,4%) apresentavam o subtipo IPDM e 233 (34,6%) apresentavam o subtipo tremor.

O subtipo IPDM está associado com declínio motor e funcional maior e mais rápido (Jankovic, 2001). A maior gravidade do subtipo IPDM também é causada pelo maior declínio cognitivo e a progressão para demência. Pacientes que iniciam a doença com tremor e mantêm-se com apenas esse sintoma predominante apresenta risco muito pequeno de progressão para demência. Comparado com esse grupo, os pacientes que iniciam com tremor e evoluem para o subtipo IPDM ou que iniciam e permanecem neste grupo apresentam chance de demência até 80 vezes maior (Alves, 2006).

Estudos comparando achados em exames de imagem ajudam a encontrar uma explicação para essa grande diferença nas manifestações motoras. Em um estudo utilizando SPECT, os pacientes com o subtipo rígido/acinético apresentaram menor captação do radiofármaco no putamen contralateral ao hemisfério mais afetado comparados com o subtipo tremor (Rossi *et al.*, 2010). Outros neurotransmissores também podem estar envolvidos nas diferentes manifestações motoras. Um estudo usando PET (*positron emission tomography*) mostrou acometimento do sistema serotoninérgico nos núcleos da rafe, no mesencéfalo, em pacientes com predomínio de tremor, mas não em pacientes com predomínio rígido/acinético (Doder *et al.*, 2003).

Na prática clínica, vemos claramente o subtipo instabilidade postural/distúrbio de marcha comumente sobreposto ao rígido/acinético. Assim, grande parte dos estudos costumam comparar um desses dois subgrupos com o subgrupo tremor.

Idade de início da doença

A classificação baseada na idade de início é arbitrária, com estudos considerando como início precoce uma idade abaixo de 40 anos e outros, abaixo de 70 anos de idade, com diversos pontos de corte dentro desta faixa. Uma das classificações mais encontradas determina como ponto de corte para DP de início precoce (*early-onset*) a idade abaixo de 45 anos; esses pacientes são responsáveis por até 3,6% dos casos de DP (Wickremaratchi *et al.*, 2009). Do ponto de vista motor, esses pacientes costumam apresentar um componente predominante de rigidez e distonia, com maior frequência e intensidade de complicações motoras secundárias à levodopa, especialmente discinesias. Pacientes com idade mais avançada no diagnóstico, por outro lado, costumam apresentar tremor como sintoma

inicial predominante e progredir com sintomas de instabilidade postural/distúrbio de marcha (Wickremaratchi *et al.*, 2009; Thenganatt *et al.*, 2014).

A idade de início também influencia a taxa de progressão da doença. Os pacientes com início precoce tendem a apresentar uma progressão mais lenta dos sintomas (Alves *et al.*, 2005; Jankovic *et al.*, 2001), com uma duração maior de doença até o óbito. Um dos poucos achados homogêneos e consistentes nos diversos estudos sobre prognóstico na DP é a importância da idade de início e idade cronológica para o desfecho de mortalidade (ver “Prognóstico e Mortalidade”). As observações clínicas de que os pacientes com início mais precoce da doença evoluem de forma mais lenta foram corroboradas pelo achado de evolução mais lenta também na deterioração do sistema dopaminérgico em exames de PET, com o tempo de degeneração pré-sintomática estimada em 20 anos nos pacientes mais jovens e em 10 anos nos pacientes com início mais tardio (de la Fuente-Fernández *et al.*, 2011).

Esses achados ressaltam a importância dos estudos que buscam avaliar as diferenças entre pacientes com o mesmo diagnóstico de DP. A melhor compreensão da fisiopatologia, fatores associados e evolução de cada um desses subtipos auxiliará na determinação do prognóstico individual dos pacientes com DP. Determinamos como ponto de corte para nossa análise, baseados na revisão de Thenganatt *et al.* (2014), a idade de 60 anos, acima da qual os pacientes foram classificados como início tardio (*late-onset*) e abaixo da qual como início não-tardio (*not late-onset*).

2.2.9. Comorbidades

As comorbidades na DP estão mais relacionadas com a idade dos pacientes do que propriamente com a doença, aumentando em frequência e gravidade com o passar dos anos. Uma análise de 1948 pacientes através de um registro multicêntrico em DP nos Estados Unidos mostrou como principal comorbidade as “artrites” (definidas apenas como dor articular, sem diferenciar entre osteoartrose e artrite reumatoide), com 47% dos pacientes sendo afetados (Jones *et al.*, 2012). Em segundo lugar ficaram as doenças cardiovasculares (incluindo hipertensão arterial sistêmica), acometendo 36% da amostra. Seguiram-se doenças respiratórias, com prevalência de 15%, e câncer, com prevalência de 14%. Menos frequentes foram outras doenças neurológicas (10%) e diabetes mellitus (9%). Todas as

comorbidades foram mais prevalentes nos pacientes mais velhos. Um dado importante é que a mortalidade na DP independe da presença de comorbidades (Driver *et al.*, 2008).

Os sintomas psiquiátricos também são comuns na DP, tanto como comorbidades quanto como manifestações da doença ou efeitos colaterais da terapêutica. Em um estudo de 230 pacientes acompanhados por 12 anos, 60% desenvolveu psicose (Forsaa *et al.*, 2012). Os sintomas psicóticos mais comuns são alucinações, afetando principalmente pacientes mais velhos e em uso de doses mais elevadas de levodopa. Depressão acomete mais de um terço dos pacientes com DP, acarretando importante incapacidade nas atividades de vida diária (Shulman *et al.*, 2001). Ansiedade, apatia, fadiga e distúrbios do sono também são manifestações comuns.

2.2.10. Tratamento

O tratamento da DP baseia-se essencialmente na tentativa de aumento do aporte dopaminérgico nos núcleos da base. Diversas opções medicamentosas estão disponíveis atualmente (**Tabela 3**), mas a mais eficaz para o controle das manifestações motoras ainda é a levodopa. Em combinação com inibidores da dopa-decarboxilase (benserazida ou carbidopa), a levodopa é convertida em dopamina no SNC, auxiliando no controle da maioria dos sintomas motores e alguns não-motores (Ferreira *et al.*, 2013).

No entanto, as complicações decorrentes da terapia dopaminérgica ainda são frequentes e de difícil manejo na prática diária. As principais complicações motoras são discinesias (movimentos rápidos e involuntários, coreiformes, geralmente no pico de dose da levodopa) e *wearing-off* (perda do efeito da medicação antes da próxima dose). Distúrbios comportamentais compulsivos, náuseas e alucinações são outras complicações possíveis.

O tratamento cirúrgico da DP, através do implante de estimuladores cerebrais profundos (DBS, *deep brain stimulation*) nos globos pálidos internos ou nos núcleos subtalâmicos, já é uma opção bem estabelecida em casos mais avançados com complicações motoras, aumentando o período *on* (definido como o período sob efeito terapêutico) e reduzindo as discinesias (Weaver *et al.*, 2009; Deuschl *et al.*, 2006). Mais recentemente, um estudo mostrou melhora na qualidade de vida e das complicações motoras nos pacientes randomizados para colocação de DBS nos

núcleos subtalâmicos comparado com paciente mantidos em tratamento medicamentoso também nas fases precoces de complicações motoras (Schuepbach *et al.*, 2013).

Tabela 3. Principais medicações utilizadas no tratamento dos sintomas motores na Doença de Parkinson. (Adaptado de Connolly *et al.*, 2014)

<p>Levodopa + Inibidor da dopa-descarboxilase Levodopa-carbidopa Levodopa-benserazida</p> <p>Agonista dopaminérgico Pramipexol liberação imediata Pramipexol liberação estendida</p> <p>Inibidores da Monoamino Oxidase (MAO-B) Selegilina Rasagilina</p> <p>Inibidores da Catecol-O-Metiltransferase (COMT) Entacapone Tolcapone</p> <p>Não especificado Amantadina</p> <p>Anticolinérgicos Biperideno Triexifenidil</p>
--

2.2.11. Prognóstico e mortalidade

O principal estudo sobre epidemiologia, progressão e mortalidade na DP na era pré-levodopa foi o de Hoehn e Yahr, em 1967. Este estudo de coorte acompanhou 802 pacientes com o diagnóstico de “paralisia agitante”, Doença de Parkinson ou parkinsonismo entre 1949 e 1964. Relataram os dados para diferentes etiologias de parkinsonismo, incluindo o que, na época, era uma das principais causas, o parkinsonismo pós-encefálico. Coletaram uma grande quantidade de dados clínicos e epidemiológicos, possibilitando uma visão importante da heterogeneidade na evolução e prognóstico das síndromes parkinsonianas, em especial da DP. Para avaliação de mortalidade e progressão, incluíram apenas os 271 pacientes que foram examinados pela primeira vez em até 2 anos do início dos sintomas parkinsonianos. A idade média de início da doença nesta coorte foi de 55,3 anos ($\pm 11,3$ anos). Após 15 anos de acompanhamento, 89% dos pacientes haviam evoluído para debilidade grave (estágio Hoehn & Yahr IV ou V) ou para óbito. O tempo de duração da doença até o óbito variou entre 1 e 33 anos, com uma média de 9,4 anos. A média de idade no óbito foi de 67 anos. A taxa de mortalidade

padronizada (TMP) foi de 2,9, estando aumentada em todas as faixas etárias. Mulheres tiveram uma taxa de mortalidade padronizada maior em comparação com os homens (3,8 X 2,6).

Com relação à idade de início da doença, pacientes com início antes dos 50 anos não apresentaram diferença na taxa de progressão para debilidade grave ou morte com relação aos pacientes com início da doença após os 50 anos dentro dos primeiros 10 anos dos sintomas. Após esse período, a maior taxa de mortalidade nos pacientes com início mais tardio da doença foi atribuída à maior idade dos indivíduos.

O tipo predominante de manifestação motora é um componente importante para a grande diferença de resultados entre estudos, mostrando a heterogeneidade da doença. Os pacientes que iniciaram a doença com tremor tiveram uma progressão mais lenta dos sintomas nos primeiros 10 anos de doença e tiveram uma taxa de mortalidade menor em comparação com os pacientes que tiveram como manifestação inicial bradicinesia ou rigidez. As principais causas de morte em homens de todas as idades foram cardiopatias, seguidas de pneumonia e neoplasias. Nas mulheres, a primeira causa de morte também foi cardiopatia, seguida de neoplasias e pneumonia.

Apesar deste estudo ter sido realizado antes da introdução da levodopa na terapia anti-parkinsoniana, os resultados apresentados são semelhantes a muitos estudos recentes.

Taxa de mortalidade padronizada na DP

A taxa de mortalidade padronizada (TMP) é calculada através da razão entre as mortes observadas e as mortes esperadas em uma determinada população, ajustada para a idade em um determinado período. A grande maioria dos estudos de coorte avaliando mortalidade na DP utiliza esta taxa, que em geral encontra-se aumentada nos pacientes, porém com grande variabilidade entre as diversas coortes. Uma análise de 130 pacientes recrutados para o estudo multicêntrico de Sydney, que foram randomizados para tratamento com levodopa ou bromocriptina no início da doença, mostrou uma TMP de 1,58 após 10 anos de acompanhamento (Hely *et al.*, 1999).

Em um estudo de prevalência populacional na Suécia, com um seguimento de 9 anos, a taxa de mortalidade nos 170 pacientes avaliados com DP comparada com

controles foi de 1,6 (Fall *et al.*, 2003). A média de idade no óbito foi semelhante entre os dois grupos (81,9 anos nos pacientes e 82,9 nos controles). Um grande estudo de incidência populacional nos EUA, parte do *Health Professionals Follow-up Study*, com seguimento médio de 6,7 anos, também mostrou taxa de mortalidade na DP aumentada em 1,6 vezes (Chen *et al.*, 2006). Apesar de ter avaliado apenas indivíduos do sexo masculino e não ter avaliado dados específicos sobre as manifestações clínicas dos pacientes, este foi um dos maiores estudos sobre mortalidade que acompanhou os casos desde o início da doença.

Outro estudo de base populacional, na Noruega, avaliou 245 pacientes e mostrou uma TMP de 1,52 para toda a coorte (Herlofson *et al.* 2004). No entanto, os investigadores dividiram os pacientes entre DP clinicamente definida, DP clinicamente provável e DP clinicamente possível. Avaliando esses subgrupos, os pacientes com DP clinicamente definida tiveram uma TMP menor (1,33) do que os pacientes com DP clinicamente possível (1,99), levantando a possibilidade de haver casos de parkinsonismos atípicos na coorte. Considerando apenas os pacientes com DP clinicamente definida, a taxa de mortalidade esteve apenas levemente aumentada. Já na Itália, em uma comparação de 59 pacientes com 118 controles, acompanhados por até 13,5 anos, o risco de morte em pacientes com DP foi mais elevado, ficando em 2,1 (D'Amelio *et al.*, 2006). O estudo de Driver (2008) comparou pacientes com DP e controles com graus de comorbidades semelhantes (baseado no *Charlson Comorbidity Index*), ajustando as análises para idade e tabagismo, encontrando um risco de morte 2,3 vezes maior nos casos.

Uma das poucas coortes a não apresentar aumento significativo na taxa de mortalidade nos pacientes com DP comparada com a população geral foi a do estudo CamPaING, que acompanhou 142 pacientes, desde o início da doença, por 10 anos (Williams-Gray *et al.*, 2013). A taxa de mortalidade padronizada neste estudo foi de 1,29 (IC 95% 0,97-1,61).

2.2.12. Fatores clínicos e epidemiológicos associados a mortalidade

Demência

O risco de morte nos pacientes com DP aumenta de forma significativa com a presença de quadros demenciais, independente da sua etiologia (Forsaa *et al.*, 2010; Lo *et al.*, 2009; de Lau *et al.*, 2005). Em uma amostra populacional na Holanda, o risco relativo para mortalidade na amostra geral foi de 1,83. Em

pacientes com demência, o risco foi de 2,85 (de Lau *et al.*, 2005). Lo (2009) também apresentou resultados com risco de morte aumentado em pacientes com acometimento cognitivo. Nos pacientes com déficits leves, o risco foi 1,6 vezes maior, enquanto nos pacientes com déficits graves o risco chegou a 2,7. Esta relação entre demência e mortalidade foi especificamente abordado no estudo de Hobson *et al.* (2010), em que pacientes com DP com e sem demência foram acompanhados por 4 anos. Nesta amostra, com 166 pacientes, a taxa de mortalidade padronizada geral foi de 2,1. Os pacientes não-demenciados tiveram uma taxa de 1,15 e os demenciados, de 3,1.

Sexo e raça

Sexo é uma variável cujo risco ainda não está bem estabelecido nas avaliações de mortalidade na DP. Forsaa *et al.* (2010), na sua coorte de base populacional na Noruega, mostraram aumento na chance de óbito em homens, com uma *hazard ratio* de 1,63. Já Morgan *et al.* (2014), em seu estudo retrospectivo de 211 pacientes com DP que haviam evoluído para óbito, apontaram um risco de morte maior entre pacientes do sexo feminino, com taxa de mortalidade padronizada de 3,76 contra 2,28 nos pacientes do sexo masculino. Também Willis *et al.* (2012) mostrou diferença de mortalidade nesta variável, com as mulheres apresentando menor risco (HR 0,74). No entanto, outros estudos não mostraram diferença significativa entre os sexos (Hely *et al.*, 1999; Herlofson *et al.*, 2004; Lo *et al.*, 2009; Diem-Zangerl *et al.*, 2009).

A relação entre cor/etnia e mortalidade também continua incerta na DP. Em um único estudo, com uma coorte retrospectiva, pacientes de descendência asiática apresentaram um risco até 28% menor de morte comparados com outras etnias (Willis *et al.*, 2012). A maioria dos estudos, porém, não encontrou relação significativa.

Subtipo motor

O subtipo motor dos pacientes (dividido em tremor, instabilidade postural/distúrbio de marcha ou rigidez/bradicinesia) apresenta relação com o risco de mortalidade nos estudos que reportaram essa variável. Em geral, vemos um prognóstico pior para os pacientes que iniciam e evoluem com quadros em que predominam rigidez, bradicinesia, instabilidade postural e/ou distúrbio de marcha em

comparação com pacientes com quadro predominantemente de tremor. O subtipo instabilidade postural/distúrbio de marcha (IPDM) apresentou risco de morte 1,84 vezes maior do que o subtipo tremor no estudo de Lo *et al* (2009) e 1,3 vezes maior no estudo de Lau *et al* (2014). Também Forsaa *et al* (2010) mostraram pior prognóstico neste subtipo, porém sem significância estatística no risco de morte.

Idade de início da doença

A idade de início da doença e a idade cronológica dos pacientes, no momento da inclusão nos estudos, também são fatores de risco para maior mortalidade. Forsaa *et al* (2010) apresentou um risco relativo de 1,4 para cada 10 anos de aumento na idade de início da doença e um risco relativo de 1,51 para cada 10 anos a mais na idade cronológica dos pacientes, sendo ambos fatores de risco independentes para mortalidade. A revisão sistemática publicada por Macleod *et al* (2014) detectou, apesar da grande heterogeneidade dos estudos e resultados, como principais fatores prognósticos para mortalidade uma maior idade de início da doença e uma idade cronológica mais avançada no início do estudo. Comparado com pacientes que iniciaram a doença com mais de 50 anos de idade, pacientes com doença de início precoce apresentam maior tempo médio de doença até o óbito (20 ± 8 anos X 11 ± 6 anos) (Morgan *et al.*, 2014). Apesar de não ter apresentado taxa de mortalidade geral maior do que a população, Williams-Gray *et al* (2010) mostraram pior evolução motora e redução na sobrevida em pacientes mais velhos na entrada do estudo.

Tempo médio de doença até o óbito

O tempo médio de doença até o óbito é outro dado muito variável na literatura. No estudo de Pennington *et al* (2010), que utilizou dados retrospectivos de óbitos em uma coorte de um centro especializado em DP, o tempo médio de evolução até o óbito foi de 6,9 anos, com uma grande variação entre os pacientes (1 a 25 anos), o que se repete em outros estudos. No outro extremo, está o estudo prospectivo de base populacional de Forsaa *et al* (2010), que registrou um tempo médio de doença até o óbito de 15,8 anos, também com grande variação entre os pacientes (2,2 a 36,6 anos). Outras médias de duração de doença até o óbito são: 8,7 anos (Hobson *et al.*, 2010); 9,1 anos (de Lau *et al.*, 2005; Hely *et al.*, 1999), 9,5

anos (Herlofson *et al.*, 2004); 10,3 (Williams-Gray *et al.*, 2013); 11,8 (Driver *et al.*, 2008) e 12,8 (Fall *et al.*, 2003), todos com grande variação entre os indivíduos.

Outro importante dado publicado foi a relação entre tempo de doença e mortalidade. No estudo de Chen (2006), os pacientes com até 5 anos de doença apresentaram risco relativo de 1,1 (0,8-1,5), ou seja, sem diferença significativa com relação à população geral. Já nos pacientes com tempo de doença entre 5 e 10 anos, o risco relativo foi de 2,3 (1,7-3,1) e, nos pacientes com mais de 10 anos do início dos sintomas, o risco relativo foi de 3,5 (2,0-6,2). No entanto, essa relação com o tempo de doença não foi encontrada em outro estudo de base populacional com 560 pacientes (Driver *et al.*, 2008).

2.2.13. Causas de óbito

A principal causa direta de óbito nos pacientes com DP é infecção respiratória, muito associada com imobilidade e disfagia. No estudo de Hely (1999), pneumonia foi a causa mais comum de óbito, perfazendo 30% dos casos contra 0,4% de casos esperados na população da mesma idade. Doenças cardiovasculares e neoplasias ficaram em segundo e terceiro lugares, respectivamente, sem diferença significativa comparadas com as taxas da população em geral. A coorte do estudo CamPaIGN, mostrou frequências semelhantes como causas de óbito (Williams-Gray *et al.*, 2010). Pennington *et al* (2010) teve uma frequência ainda mais alta de pneumonia como causa de morte, atingindo 45% dos pacientes.

D'Amelio *et al* (2006) apresentou pneumonia como principal causa de morte nos pacientes, ao lado de doenças cardiovasculares. Pneumonia também foi mais comum nos pacientes do que na população geral, ao contrário das doenças cardiovasculares, que tenderam a ser menos frequentes na DP comparativamente. O estudo de Fall *et al* (2003) apresentou um risco relativo para todas as causas de morte nos pacientes de 2,4. No entanto, a taxa foi semelhante para cardiopatias e doenças cerebrovasculares, estando aumentada para causas respiratórias (principalmente pneumonia) em 7,5 vezes.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Identificação de fatores epidemiológicos e clínicos relacionados com a taxa mortalidade nos pacientes com DP.

3.2. Objetivos específicos

- Descrever e avaliar as comorbidades nos pacientes da coorte.
- Determinar a taxa de mortalidade na coorte do nosso ambulatório.
- Determinar a mediana de tempo de doença até o óbito nessa coorte.
- Correlacionar o risco de morte com determinantes como:
 - Idade de início da doença;
 - Manifestação clínica predominante (tremor versus instabilidade postural/distúrbio de marcha)
 - Gravidade dos sintomas (mensurada pelo escore Hoehn-Yahr) e incapacidade funcional (mensurada pela escala de Schwab-England)
 - Cor/etnia
 - Comorbidades
- Determinar as causas dos óbitos desses pacientes.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adler CH, Beach TG, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Driver-Dunckley E, et al (2014). Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology* 83(5):406-12.

Aguiar Pde C, Lessa PS, Godeiro C Jr, Barsottini O, Felício AC, Borges V, et al (2008). Genetic and environmental findings in early-onset Parkinson's disease Brazilian patients. *Mov Disord* 23(9):1228-33.

Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP (2005). Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology* 65(9):1436-41.

Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D (2006). Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21(8):1123-30.

Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, et al (2000). Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. *Neurology* 55(9):1358-63.

Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MC, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al (2006). Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord* 21(6):800-808.

Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al (2009). The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24(11):1641-9.

Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, et al (2004). Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 62(5):734-41.

Bohnen NI, Albin RL (2011). The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res* 221(2):564-573.

Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*. 2002 Oct;249 Suppl 3:III/1-5.

Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Ascherio A (2006). Survival of Parkinson's Disease Patients in a Large Prospective Cohort of Male Health Professionals. *Mov Disord* 21(7): 1002-1007.

Connolly BS, Lang AE (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 311(16):1670-83.

D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Reggio A, Callari G, Salemi G, et al (2006). Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study. *J Neurol* 253(1):33-7.

de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Kuramoto L, Cragg J, Ramachandiran N, Au WL et al (2011). Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 69(5):803-10.

de la Fuente-Fernández R (2012). Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease. *Neurology* 78(10):696-701.

de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (2005). Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 62(8):1265-9.

de Lau LM, Verbaan D, Marinus J, van Hilten JJ (2014). Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism Relat Disord* 20(6):613-6.

de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al (2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 54(11 Suppl 5):S21-3.

Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 355(9):896.

Devic I, Hwang H, Edgar JS, Izutsu K, Presland R, Pan C, et al (2011). Salivary α -synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease. *Brain* 134(Pt 7):e178. doi: 10.1093/brain/awr015. Epub 2011 Feb 24.

Diem-Zangerl A, Seppi K, Wenning GK, Trinka E, Ransmayr G, Oberger W, et al (2009). Mortality in Parkinson's disease: a 20-year follow-up study. *Mov Disord* 24(6):819-25.

Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ (2003). Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology* 60(4):601-5.

Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G (2008). Parkinson disease and risk of mortality: A prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology* 70(16 pt2):1423-1430.

Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al (2002). Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 55(1):25-31.

Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and practice of movement disorders. Second edition. Elsevier Saunders; 2011.

Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, Olsson JE, Granérus AK (2003). Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: A 9-year follow-up. *Mov Disord* 18(11):1312-1316.

Fearnley JM, Lees AJ (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 (Pt 5):2283-301.

Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al (2013). Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 20(1):5-15.

Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G (2010). What predicts mortality in Parkinson disease? A prospective population-based long-term study. *Neurology* 75(14):1270-1276.

Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D, et al (2012). A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol* 67(8):996-1001.

Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 19(9):1020-8.

Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al (2007). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 22(1):41-7.

Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 23(15):2129-70.

Halliday G, Lees A, Stern M (2011). Milestones in Parkinson's disease--clinical and pathologic features. *Mov Disord* 26(6):1015-21.

Hely MA, Morris JG, Traficante R, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM (1999). The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(3):300-307.

Herlofson K, Lie SA, Arslan D, Larsen JP (2004). Mortality and Parkinson disease: A community based study. *Neurology* 62(6):937-942.

Hobson P, Meara J, Ishihara-Paul L (2010). The estimated life expectancy in a community cohort of Parkinson's disease patients with and without dementia compared with the UK population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(10):1093-1098.

Hoehn MM, Yahr MD (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17(5):427-42.

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(3):181-184.

Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ (2002). The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 125(Pt 4): 861-870.

Jafari S, Etminan M, Aminzadeh F, Samii A (2013). Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 28(9):1222-1229.

Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L et al (1990). Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 40(10):1529-34.

Jankovic J, Kapadia AS (2001). Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 58(10):1611-5.

Jones JD, Malaty I, Price CC, Okun MS, Bowers D (2012). Health comorbidities and cognition in 1948 patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 18(10):1073-8.

Katz JN, Chang LC, Sangha O, Fossel AH, Bates DW (1996). Can comorbidity be measured by questionnaire rather than medical record review? *Med Care* 34(1):73-84.

Lees AJ, Hardy J, Revesz T (2009). Parkinson's disease. *Lancet* 373(9680):2055-66.

Lo RY, Tanner CM, Albers KB, Leimpeter AD, Fross RD, Bernstein AL, et al (2009). Clinical features in early Parkinson disease and survival. *Arch Neurol* 66(11):1353-8.

Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE (2014). Mortality in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* doi: 10.1002/mds.25898. [Epub ahead of print]

Marder K, Tang MX, Mejia H, Alfaro B, Côté L, Louis E, et al (1996). Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology* 47(1):155-60.

Mollenhauer B, Locascio JJ, Schulz-Schaeffer W, Sixel-Döring F, Trenkwalder C, Schlossmacher MG (2011). α -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol* 10(3):230-240.

Morgan JC, Currie LJ, Harrison MB, Bennett JP Jr, Trugman JM, Wooten GF (2014). Mortality in levodopa-treated Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. Vol 2014 article ID 426976. doi: 10.1155/2014/426976.

Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al (2012). Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 72(6):893-901

Nussbaum RL, Ellis CE (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 348(14):1356-64.

Offerman SR, Nishijima DK, Ballard DW, Chetipally UK, Vinson DR, Holmes JF (2013). The use of delayed telephone informed consent for observational emergency medicine research is ethical and effective. *Acad emerg med* 20(4):403-7.

Palacios N, Gao X, McCullough ML, Schwarzschild MA, Shah R, Gapstur S, et al (2012). Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord* 27(10):1276-82.

Parashos SA, Luo S, Biglan KM, Bodis-Wollner I, He B, Liang GS, et al (2014). Measuring disease progression in early Parkinson disease: the National Institutes of Health Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) experience. *JAMA Neurol* 71(6):710-6.

Pennington S, Snell K, Lee M, Walker R (2010). The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. Aug;16(7):434-7.

Pezzoli G, Cereda E (2013). Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology* 80(22):2035-2041.

Pezzoli G, Klersy C, Cilia R, Canesi M, Zecchinelli AL, Mariani CB, et al (2014). Later age at onset in Parkinson's disease over twenty years in an Italian tertiary clinic. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Sep 3. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.017. [Epub ahead of print].

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A et al (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276(5321):2045-7.

Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Altmann V, Francisconi CL, Fagundes PT, Monte TL, et al (2012). DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics* 13(15):1701-10.

Rossi C, Frosini D, Volterrani D, De Feo P, Unti E, Nicoletti V, et al (2010). Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FP-CIT SPECT study. *Eur J Neurol* 17(4):626-30.

Sangha O, Stucki G, Liang MH, Fossel AH, Katz JN (2003). The Self-Administered Comorbidity Questionnaire: A New Method to Assess Comorbidity for Clinical and Health Services Research. *Arthritis Rheum* 49(2):156–163.

Schuh, AS. *Farmacogenética da Levodopa na Doença de Parkinson: associação entre polimorfismos nos genes DRD1, DRD2, DRD3, DAT1, AADC, COMT e MAO-B com complicações do uso de levodopa*. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2010.

Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K (2013). Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *Engl J Med* 368(7):610-22.

Seppi K, Schocke MF (2005). An update on conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques in the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism. *Curr Opin Neurol* 18(4):370-5.

Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E, Dodiya HB, Daian D, Jaglin JA, et al (2012). Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 27(6):709-715.

Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ (2001). Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 16(3):507-10.

Simuni T, Sethi K (2008). Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 64 Suppl 2:S65-80.

Trinh J, Farrer M (2013). Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 9(8):445-54.

Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al (2003). Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 157(11):1015-22.

Wang YS, Shi YM, Wu ZY, He YX, Zhang BZ (1991). Parkinson's disease in China. *Chin Med J (Engl)* 104(11):960-4.

Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, et al (2009). Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 301(1):63.

Wickremaratchi MM, Perera D, O'Loghlen C, Sastry D, Morgan E, Jones A et al (2009). Prevalence and age of onset of Parkinson's disease in Cardiff: a community based cross sectional study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(7):805-7.

Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(11):1258-64.

Willis AW, Schootman M, Kung N, Evanoff BA, Perlmutter JS, Racette BA (2012). Predictors of Survival in Patients With Parkinson Disease. *Arch Neurol* 69(5):601-607.

5. MANUSCRITO – VERSÃO PRELIMINAR

(Será submetido ao periódico *Parkinsonism and Related Disorders*)

Clinical and Epidemiological Factors Associated With Mortality in Parkinson's Disease in a Brazilian cohort

Gustavo Costa Fernandes¹, Mariana Socal², Artur Schuh³, Carlos Roberto de Mello Rieder^{1,3}

- 1- Federal University of Rio Grande do Sul – Brazil – Post-Graduation Programme (Medical Sciences)
- 2- Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
- 3- Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Neurology Department

Corresponding author:

Carlos Roberto de Mello Rieder
Neurology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-903
Porto Alegre, RS, Brazil
E-mail: crieder@hcpa.ufrgs.br
Phone number: +55-51-33598182

ABSTRACT

BACKGROUND: Prognosis of Parkinson's disease (PD) is variable. Most studies show a higher mortality rate in patients with PD compared to the general population. However, clinical and epidemiologic factors predicting mortality are still poorly understood and heterogeneous in the current literature.

OBJECTIVE: We aimed to identify clinical and epidemiological factors influencing mortality hazards in a Brazilian cohort of PD patients.

METHODS: Clinical and epidemiologic features including patient history and physical, functional and cognitive scores were collected from a hospital-based cohort of PD patients using a standardized protocol and clinical scales on the first evaluation. Data on comorbidities and mortality were collected on follow-up. Descriptive statistics and Cox proportional hazards models were employed to identify factors associated with decreased survival.

RESULTS: During a mean follow-up of 4.71 years (range 1-10), 43 (20.9%) of the 206 patients reassessed died. Those who died had higher mean age at disease onset than those still alive at the last follow-up (67.7 years vs 56.3 years; $p < 0.01$). In the univariate analysis, age at baseline was associated with decreased survival. In the adjusted Cox proportional hazards model, age at disease onset and race/ethnicity were predictors of mortality.

CONCLUSION: Late age at disease onset and advanced chronological age are associated with decreased survival. Clinical comorbidities and PD characteristics were not associated with decreased survival in our sample, probably because of the small sample size as well as their association with advanced age. Race/ethnicity, an inconsistent predictor of mortality in the literature, was found in our study to be associated with increased hazard of mortality. Taken together, our findings indicate the importance of studying survival among different populations of PD patients.

KEYWORDS: Parkinson's disease, prognosis, mortality, epidemiology.

1. Introduction

Parkinson's disease has a broad range of clinical features, with great variability between individuals. Overall prognosis is difficult to establish due to the heterogeneity of data in the literature. Cohort studies tend to show increased mortality as compared to the general population [1]. However, results are varied, mostly due to study designs, diagnostic criteria and outcome measures. One study showed similar mortality rates between PD patients and the UK population [2]. A number of clinical and epidemiological factors have been shown to increase the risk of death in PD patients, such as age [1], motor symptoms [2-5], age at disease onset [4,6] and presence of dementia [7,8]. Prognostication has relevance not only in clinical practice, influencing long-term care planning, but also in research settings. Clinical trials should be able to study homogeneous populations, therefore providing results that are more accurate.

A Brazilian community-based survey showed a PD prevalence of 3.3% in individuals over the age of 64 years [9], one of the highest in recent studies. Evaluation of factors influencing mortality are necessary in different populations, given the heterogeneity of the disorder. In addition, the impact of health care is an important contributor to prognosis. Access to specialized neurological care and specific drugs may be problematic in some countries, influencing mortality in different settings. These data are currently lacking in our population. We aimed to identify these factors.

2. Methods

A cohort consisting of 233 patients was followed with regular visits at a specialized Movement Disorders clinic in Porto Alegre, Brazil, a tertiary referral center in a region of 10 million inhabitants. Recruitment began in 2006 and ended in 2012, including all patients with a clinical diagnosis of PD. Details of recruitment have been described elsewhere [10]. All patients were examined by at least one movement disorder specialist and fulfilled the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria for idiopathic PD [11]. On the first evaluation, data on epidemiological and clinical features were collected using a standardized protocol and clinical scales. Disease severity was scored according to Hoehn&Yahr (H&Y) stage and disability was measured with the Schwab-England Activities of Daily Living

scale. Motor features were evaluated using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and cognitive status was assessed using the Folstein Mini-mental State Exam. Diagnosis of depression was based on previous clinical assessment. Age at onset of PD was defined as the age at which the first symptom was noticed by the patient. Patients were classified into late-onset (>60 years) and not-late-onset (≤ 60 years).

Motor subtype was defined using a score based on the UPDRS, previously described in the DATATOP study [12]. Patients were divided in tremor predominant subtype and postural instability/gait disorder (PIGD) subtype. The tremor score was calculated as the mean of the following items: right and left arm tremor by history, tremor at rest (face, lips, chin, limbs) and postural or action tremor by examination. The PIGD features were determined using the mean score of the following items: falling, freezing and walking difficulty by history, and gait and postural instability by examination. Race/ethnicity was divided in white and non-white individuals (which included blacks, Asians and Indians; together they comprised 11% of the study sample). Cognitive status was defined as "cognitively impaired" and "not cognitively impaired" using a cut-off score of 23 (maximum: 30) in the Mini-mental State Exam, which showed good sensitivity and specificity as a screening tool in our population [13].

Reassessments were performed from January until August 2014. Medical records of all patients who failed visits within the last 12 months were reviewed and data on mortality, including year and cause of death, were collected from medical records and telephone calls to family members. Comorbidities were recorded at baseline and again at reassessment. Comorbid conditions of those who failed visits were reassessed by telephone call using a standardized questionnaire based on previous studies [14,15].

The study was approved by the ethical committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Written informed consents were obtained from all patients at baseline. A new informed consent was provided by patients or by family members of those who died.

3. Statistical analysis

Exploratory data analysis was conducted via student's T test, chi-square test and ANOVA according to each variable's characteristics. Kaplan-Meier curves were

drawn in order to explore survival patterns in the entire sample and between selected groups. Cox proportional hazards models were employed to identify factors associated with decreased survival. Proportionality of hazards was tested using Schoenfeld residuals. Time-varying components were added to the model for the variables whose Schoenfeld residuals tests did not indicate proportionality of hazards. Analysis were performed using the software STATA v.12 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

4. Results

Table 1 displays the baseline characteristics of the study population. Two hundred and thirty three patients were evaluated at baseline. Twenty seven (11,6%) patients were lost to follow-up. During a mean follow-up of 4.71 years (range 1-10), 43 (20.9%) of the 206 remaining patients died.

Hypertension, smoking and heart disease were the most frequent comorbidities reported (**Table 2**). Only hypertension was significantly different, being less prevalent in individuals who died. Depression was diagnosed in 31% of all patients, with no difference between those still alive and those who died. There was no difference on Hoehn&Yahr score and Schwab-England scale between groups at baseline.

Mean age at disease onset was 57.9 (SD 11.5) years. Mean age at death was 75.5 (SD 9.3) years. Those who died had a significantly higher mean age at onset than those still alive at last follow-up (67.7 years vs 56.3 years; $p < 0.01$). Average disease duration until death was 11.8 (SD 5.12) years. Median survival time was 12 years (Kaplan-Meier, **Figure 1**), within a range of 4-28 years. Patients with age at disease onset < 60 years had a median survival time of 14 years and patients with disease onset ≥ 60 years had a median survival time of 11 years ($p < 0.01$) (Kaplan-Meier, **Figure 2**). Main cause of death was pneumonia (28%), followed by cardiovascular diseases (19%) and cancer (14%) (**Table 3**).

Women were found to have a higher hazard ratio at baseline compared to men. However, when we allow the effect of gender to vary over time we find a change of hazard ratio of 0.77 in the unadjusted model and 0.64 per year in the adjusted model. The Kaplan-Meier curve (not shown) confirms this finding and demonstrates that after year 12, the relationship gets inverted and males are exposed to a higher hazard than females.

In the adjusted Cox proportional hazards model, main predictors of mortality were age at disease onset (HR 1.06, 95% CI 1.02-1.10, per year increase, $p=0.004$) and non-white race (HR 3.41, 95% CI 1.21-9.58, $p=0.021$). Age at first visit was significantly associated with increased risk of death in the univariate analysis model (HR 1.05, 95% CI 1.02-1.08, per year increase, $p=0.001$), while age at onset <60 years was associated with increased chance of survival (HR 0.32, 95% CI 0.16-0.64, $p=0.001$). However, both could not be included in the adjusted model because of collinearity. In the univariate analysis, cognitive impairment was associated with increased mortality (HR 1.99, 95% CI 1.01-3.92, $p=0.046$), but did not reach statistical significance in the adjusted model. Motor subtypes were not associated with risk of mortality in any model.

5. Discussion

There is an important inter-individual heterogeneity in the clinical course of PD. One problem concerning studies in PD patients is diagnostic accuracy. We used strict diagnostic criteria, in accordance with the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, which was shown to have a sensitivity of 91% and a positive predictive value of up to 98% [16]. Furthermore, diagnostic accuracy significantly increases with disease duration, as clinical features become more evident [17]. Since patients were followed with regular visits and examined by movement disorders specialists, we were able to detect potential misdiagnosis, thus reducing the chance of selection bias.

Mean age at onset of symptoms was 57.9 (SD 11.5) years, somewhat lower than previous studies. A recent analysis of 30 years of incident PD cases detected a median age at onset of 63 years [18]. Our study showed a median survival time of 12 years from disease onset. However, there was a wide range from 4 to 28 years, highlighting the great variability of prognosis. This important feature has been shown in previous studies [4,19,20].

As others have reported [19,21], pneumonia was the main cause of death (28%). Cardiovascular diseases (19%) and cancer (14%) followed. Some population-based studies have demonstrated a higher rate of pneumonia as the cause of death compared to the general population and a lower rate of death due to cardiovascular causes [20,22]. It is clear now that pneumonia and infectious diseases in general are the main cause of death in PD, probably associated with immobility and dysphagia.

Clinical comorbidities did not influence significantly the risk of death, in accordance with a community-based study specifically approaching this subject [23]. Cognitive impairment was associated with increased risk of mortality in the univariate analysis (HR 1.99, 95% CI 1.01-3.92, $p=0.046$), but not in the adjusted model. However, cognitive impairment and dementia seem to be well established risk factors for mortality in PD patients [3,4,5]. Since cognitive impairment and dementia are known to increase with age, this result may be due to insufficient sample and/or to short follow-up time.

Race/ethnicity was found to be an important predictor of mortality, with non-white individuals having an increased risk of death. However, interpretation of this finding is very complex. Studies that reported results on race/ethnicity analysis were found to have different conclusions, given the many possible definitions used and data collection methods [24,25]. We believe our finding, specifically, might reflect sociocultural and economic differences within our population, affecting mainly access to specialized medical care and health care in general.

Sex is another predictor with heterogeneous results in the literature. Many have not shown significant difference in the risk of death between men and women with PD [21,26,27]. Some studies have shown increased risk among men [4,25], while others pointed a greater risk among women [6]. We found a higher risk of death among men. However, this result must be taken with caution, due to the statistical reasons highlighted above (see *Results*). Further research is needed to estimate the real effect of this variable since proportional hazards assumption was not met.

Motor subtypes have been constantly associated with different clinical courses and mortality in the literature. There is a greater motor and functional decline [28], as well as an increased mortality rate, in the PIGD subtype [3,5]. We found no difference in mortality risk between subtypes. This might be explained by short follow-up time. Furthermore, motor progression and functional decline were not evaluated, what could have been an important outcome in our cohort.

Age at onset and age at baseline were strong predictors of mortality, as was the case in various studies. A recent systematic review and meta-analysis found the only independent predictor of mortality were those two variables [1]. In our study, age at first visit, per year increase, had a HR of 1.05 (95% CI 1.02-1.08, $p=0.001$). Onset before age 60 years was associated with a 70% increase in chance of survival. However, age at onset and chronological age still need to be further evaluated by

inception cohorts, preferentially community-based, and with longer follow-ups in our population to confirm these findings.

Our study has limitations. The study cohort consisted only of prevalent cases in the hospital level, and with different disease durations at first evaluation. This type of cohort is particularly vulnerable to survival bias due to selection bias. All patients were referred to a specialized movement disorders clinic, so findings might not be representative of the general population. Age at onset, and consequently disease duration, was collected from self-reporting, thus subjected to measurement error. However, this method is widely used in the literature, including those studies reporting survival in PD. Despite these limitations, our study still holds descriptive value and, to some extent, clinical prognostic value.

Finally, we feel that PD should be viewed not as a single pathological entity, but rather as a clinical diagnosis with different pathophysiologic and genetic basis, clinical phenotypes, and prognosis. As such, treatment should be tailored to each of these subtypes, and different populations must be evaluated to allow individualized therapeutic approaches. Although we did not find difference in mortality hazards between motor subtypes in our study, we believe they do exist, and plan to expand our sample size and follow-up time to continue to explore this factor.

Acknowledgements

This work was supported by Institutional Research Funds linked to The Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA). The funding source had no role in the study design, collection, analysis, and interpretation of data, or writing of the report.

None of the authors has potential conflicts of interest that relate to the manuscript.

Table 1. Clinical characteristics of patients with PD at the time of the first evaluation

Characteristic	All patients	Patients alive at last follow-up	Patients who died
N	206	163	43
Age at onset, mean(sd) years	57.9 (11.5)	56.3 (0.89)	63.7 (1.54)***
Age at onset, n(%)			
<60 years	113 (55%)	99 (61%)	14 (33%)***
≥60 years	93 (45%)	64 (39%)	29 (67%)***
Disease duration, mean(sd) years	8.32 (4.99)	8.36 (4.97)	8.16 (5.16)
Range	1 - 29	1 - 29	1 – 25
Gender, n(%)			
Female	105 (51%)	88 (54%)	17 (40%)*
Male	101 (49%)	75 (46%)	26 (60%)*
Race, n(%)			
White	182 (89%)	148 (91%)	34 (79%)**
Non-White	23 (11%)	14 (9%)	9 (21%)**
Clinical Subtype, n(%)			
PIGD	108 (55%)	85 (56%)	23 (56%)
Mixed	22 (11%)	18 (12%)	4 (9%)
Tremor	65 (33%)	49 (32%)	16 (37%)
Cognitive Impairment, n(%)	51 (29%)	35 (25%)	16 (47%)**
Depression	64 (31%)	51 (31%)	13 (30%)
Hoehn-Year, mean(sd)	2.7 (0.81)	2.7 (0.82)	2.7 (0.78)
Schwab & England's ADL, mean(sd)	73 (22.8)	73.5 (22.3%)	71.9 (24.9)

Notes: *p<0.10; **p<0.05; ***p<0.01; PIGD: postural instability-gait disorder phenotype; Cognitive Impairment defined as mini-mental state examination score lower than or equal to 23 (maximum score: 30). ADL: activities of daily living. Percentages calculated out of those with information.

Table 2. Comorbidities and risk factors among PD patients

Comorbidities, n(%)	Patients alive		
	All patients n=206	at last follow- up n=163	Patients who died n=43
CVD Risk factors			
Smoking	38 (19%)	31 (19%)	7 (16%)
Dyslipidemia	20 (10%)	17 (10%)	3 (7%)
Hypertension	101 (49%)	85 (52%)	16 (37%)*
Diabetes	29 (14%)	23 (14%)	6 (14%)
Any risk factor	124 (60%)	103 (64%)	21 (49%)*
Major comorbidities			
Heart disease	29 (14%)	22 (14%)	7 (16%)
Stroke	9 (4%)	8 (5%)	1 (2%)
Lung disease	13 (6%)	10 (6%)	3 (7%)
Kidney failure	6 (3%)	4 (2%)	2 (5%)
Cancer	21 (10%)	16 (10%)	5 (12%)
Any major comorbidity	67 (33%)	52 (33%)	15 (35%)
Psychiatric			
Depression	64 (31%)	51 (31%)	13 (30%)

Notes: *p<0.10; **p<0.05; ***p<0.01; CVD: cardiovascular disease; Smoking: past and current smoking.

Table 3. Causes of death among PD patients

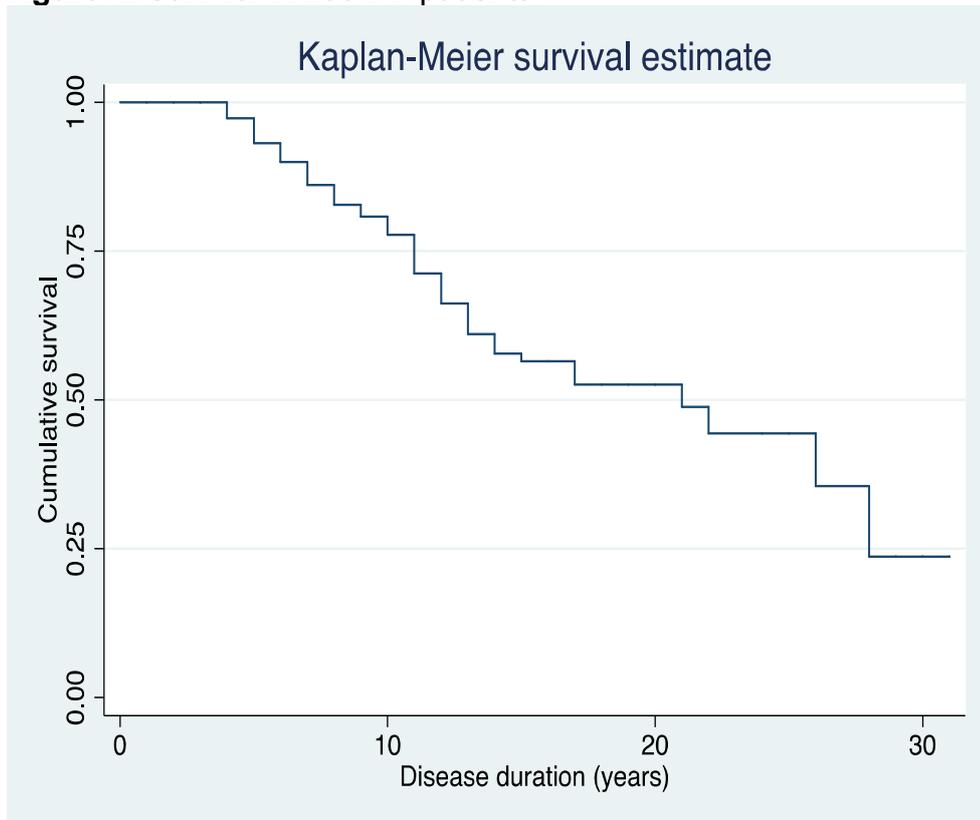
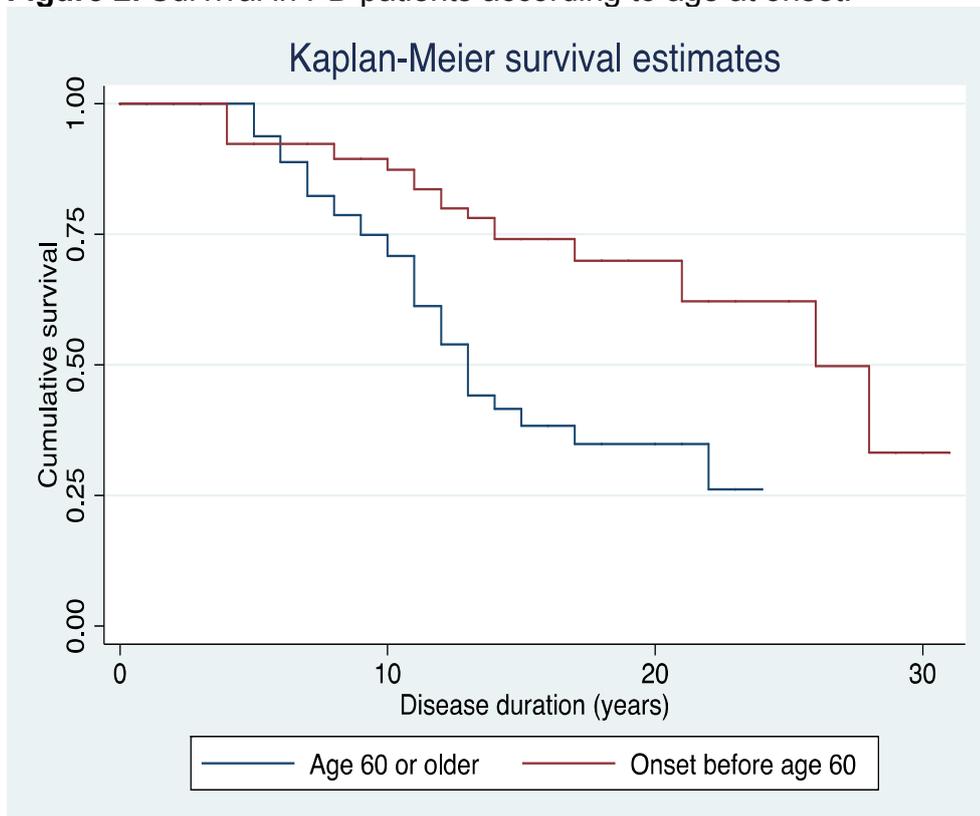
Causes of death n(%)	Patients who died n=43
Pneumonia	12 (28%)
CVD	8 (19%)
Cancer	6 (14%)
Other infection	5 (12%)
COPD	4 (9%)
Parkinson	3 (7%)
Other causes	5 (11%)

Note: CVD: cardiovascular disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

Table 4. Association between baseline characteristics and mortality, expressed as mortality hazard ratio with 95% confidence interval (CI).

	Univariate Models		Adjusted Model	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age of onset, <i>per year increase</i>	1.06 (1.03-1.09)	<0.001	1.06 (1.02-1.10)	0.004
Age at onset < 60 years	0.32 (0.16-0.64)	0.001	--	--
Age at first visit, <i>per year increase</i>	1.05 (1.02-1.08)	0.001	--	--
Disease duration	0.87 (0.74-1.02)	0.093	0.86 (0.70-1.07)	NS
Female*	11.2 (0.89-140.9)	0.062	76.5 (2.03-2886)	0.019
Race**	2.11 (1.00-4.43)	0.049	3.41 (1.21-9.58)	0.021
Subtype PIGD***	0.82 (0.43-1.56)	NS	0.83 (0.22-3.17)	NS
Mixed	0.67 (0.22-2.02)	NS	1.31 (0.47-3.67)	NS
Cognitive Impairment	1.99 (1.01-3.92)	0.046	1.8 (0.80-4.01)	NS
Depression	1.00 (0.52-1.94)	NS	0.88 (0.36-2.14)	NS
Hoehn-Yahr	0.90 (0.62-1.32)	NS	1.05 (0.53-2.06)	NS
ADL	1.00 (0.99-1.01)	NS	1.00 (0.98-1.02)	NS
Any risk factor	0.60 (0.33-1.12)	NS	0.37 (0.16-0.84)	0.018
Any major comorbidity	1.00 (0.54-1.89)	NS	1.62 (0.63-4.16)	NS

Notes: Univariate models include only one variable at a time. The adjusted model included all listed covariates simultaneously. Indicator variable for age of onset lower than 60 years and age of first visit not included in the adjusted model because of collinearity. *Female: time-varying component estimated because of violation of proportional hazards assumption. **Race: non-whites as compared to whites. *** Subtype: reference group: tremor. PIGD: Postural-instability-gait disorder subtype. ADL: activities of daily living. NS: non-statistically significant, $p > 0.10$.

Figure 1. Survival in 206 PD patients.**Figure 2.** Survival in PD patients according to age at onset.

References

- [1] Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014;doi: 10.1002/mds.25898. [Epub ahead of print]
- [2] Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(11):1258-64.
- [3] Lo RY, Tanner CM, Albers KB, Leimpeter AD, Fross RD, Bernstein AL, et al. Clinical features in early Parkinson disease and survival. *Arch Neurol* 2009;66(11):1353-8.
- [4] Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease? A prospective population-based long-term study. *Neurology* 2010;75(14):1270-1276.
- [5] de Lau LM, Verbaan D, Marinus J, van Hilten JJ. Survival in Parkinson's disease. Relation with motor and non-motor features. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(6):613-6
- [6] Morgan JC, Currie LJ, Harrison MB, Bennett JP Jr, Trugman JM, Wooten GF. Mortality in levodopa-treated Parkinson's disease. *Parkinsons Dis. Vol* 2014 article ID 426976. doi: 10.1155/2014/426976.
- [7] de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2005;62(8):1265-9.
- [8] Hobson P, Meara J, Ishihara-Paul L. The estimated life expectancy in a community cohort of Parkinson's disease patients with and without dementia, compared with the UK population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(10):1093-1098.
- [9] Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MC, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord* 2006;21(6):800-808.
- [10] Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Altmann V, Francisconi CL, Fagundes PT, Monte TL, et al. DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics* 2002;13(15):1701-10.

- [11] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3):181-184.
- [12] Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology* 1990;40(10):1529-34.
- [13] Kochhann R, Varela JS, Lisboa CSM, Chaves MLF. The Mini Mental State Examination: review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement Neuropsychol* 2010;4(1):35-41.
- [14] Sangha O, Stucki G, Liang MH, Fossel AH, Katz JN. The Self-Administered Comorbidity Questionnaire: A New Method to Assess Comorbidity for Clinical and Health Services Research. *Arthritis Rheum* 2003;49(2):156–163.
- [15] Katz JN, Chang LC, Sangha O, Fossel AH, Bates DW. Can Comorbidity Be Measured By Questionnaire Rather than Medical Record Review? *Med Care* 1996;34(1):73-84.
- [16] Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125(Pt 4):861-870.
- [17] Adler CH, Beach TG, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Driver-Dunckley E, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology* 2014;83(5):406-12.
- [18] Pezzoli G, Klersy C, Cilia R, Canesi M, Zecchinelli AL, Mariani CB, et al. Later age at onset in Parkinson's disease over twenty years in an Italian tertiary clinic. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Sep 3. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.017. [Epub ahead of print].
- [19] Pennington S, Snell K, Lee M, Walker R. The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(7):434-7.
- [20] Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, Olsson JE, Granérus AK. Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: A 9-year follow-up. *Mov Disord* 2003;18(11):1312-1316.
- [21] Hely MA, Morris JG, Traficante R, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(3):300-307.

- [22] D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Reggio A, Callari G, Salemi G, et al. Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study. *J Neurol* 2006;253(1):33-7.
- [23] Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Parkinson disease and risk of mortality: A prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology* 2008;70(16 pt2):1423-1430.
- [24] Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology* 2005;65(9):1436-41.
- [25] Willis AW, Schootman M, Kung N, Evanoff BA, Perlmutter JS, Racette BA. Predictors of Survival in Patients With Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2012;69(5):601-607.
- [26] Herlofson K, Lie SA, Aarsland D, Larsen JP. Mortality and Parkinson disease: A community based study. *Neurology* 2004;62(6):937-942.
- [27] Diem-Zangerl A, Seppi K, Wenning GK, Trinka E, Ransmayr G, Obergerner W, et al. Mortality in Parkinson's disease: a 20-year follow-up study. *Mov Disord* 2009;24(6):819-25.
- [28] Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001;58(10):1611-5.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A doença de Parkinson (DP) apresenta uma grande variabilidade em diversos aspectos clínicos, desde as manifestações iniciais até seu curso final. As principais diferenciações que devemos fazer entre os pacientes são os fenótipos motores e a idade de início da doença. Fica claro, na prática clínica diária, a grande diferença na resposta ao tratamento e nas evoluções dos pacientes com manifestações predominantemente de tremor e dos pacientes com manifestações de instabilidade postural/distúrbio de marcha, bem como dos pacientes com início mais precoce comparados com pacientes com início mais tardio da doença. Como tem sido demonstrado em estudos histopatológicos e radiológicos, a fisiopatologia da doença também é diferente entre os grupos.

Nosso estudo corrobora a importância da idade de início da doença, bem como a idade cronológica dos pacientes, no risco de mortalidade. Como era de se esperar, pacientes com idade cronológica mais avançada apresentam maior chance de morte. No entanto, a idade de início da doença é também um preditor independente de mortalidade. Não vimos diferença, com relação à mortalidade, entre os subtipos motores neste estudo. Porém, considerando as diferenças apontadas em outros estudos e percebidas na prática clínica, acreditamos que um maior tempo de acompanhamento, bem como uma maior amostra, possa detectar tal diferença na nossa população. Um importante dado em nosso estudo é a diferença observada no risco de morte entre cor/etnia, divididas aqui em brancos e não-brancos (pardos, pretos, asiáticos, indígenas). Este achado, inconsistente em outros estudos, demonstra a importância de realizarmos avaliações deste tipo em diferentes populações. As conclusões sobre este dado, no entanto, devem ser melhor avaliadas em estudos de base populacional e com maior amostra, ajustando para variáveis socioeconômicas e educacionais.

Todas estas questões levam à hipótese de que os diferentes subgrupos de pacientes apresentam, na realidade, diagnósticos clínicos semelhantes, porém doenças com fisiopatologias, bases genéticas e evoluções clínicas diferentes. O grande intuito e importância na diferenciação das formas de apresentação da doença é o de individualizar a terapia. Ensaios clínicos poderão, desta forma, homogeneizar as amostras estudadas, levando a resultados mais fidedignos e aplicáveis para determinado subgrupo de indivíduos.

Assim, ressaltamos a necessidade de mais estudos sobre prognóstico e mortalidade, preferencialmente de base populacional, com desenhos prospectivos, acompanhamento desde o início da doença e com um maior número de pacientes.

7. ANEXOS

7.1. Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: ESTUDO DE FATORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS ASSOCIADOS COM MORTALIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON

Pesquisadores: Gustavo C. Fernandes, Carlos R. M. Rieder

Pesquisador Responsável: Dr. Carlos R. M. Rieder
Serviço de Neurologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Telefone para contato: 3359-8182

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa “Estudo de fatores clínicos e genéticos associados com morbidade e mortalidade na Doença de Parkinson”, que está sendo promovido pelo Serviço de Neurologia deste hospital. Este estudo é uma continuação do projeto “Farmacogenética da Levodopa na Doença de Parkinson”, iniciado em 2006, do qual você participou, concedendo uma entrevista e coletando exames de sangue.

A Doença de Parkinson apresenta diversas manifestações clínicas, especialmente alterações das funções motoras. Um dos aspectos mais intrigantes desta doença é a grande variabilidade de apresentações e evoluções entre os pacientes. Por exemplo, enquanto alguns indivíduos sofrem principalmente de tremores, outros sofrem mais com lentidão e rigidez. Outro exemplo é a resposta que cada paciente apresenta ao tratamento com a levodopa. Enquanto alguns toleram bem a medicação, outros apresentam efeitos adversos importantes, como náuseas e vômitos incapacitantes ou complicações motoras. Essa grande diferença entre os pacientes motivou nosso grupo a investigar possíveis componentes genéticos que possam contribuir com essas variabilidades.

O presente estudo busca seguir essa investigação, coletando dados sobre as doenças associadas em cada paciente e comparar com as informações genéticas coletadas no estudo anterior. O melhor entendimento da doença através dessas informações visa contribuir com a busca de um tratamento mais eficiente para cada indivíduo.

O estudo envolverá pacientes em atendimento neste hospital e consistirá em uma entrevista elaborada pelo nosso grupo. Essa entrevista será realizada com o paciente, podendo ser respondida em conjunto com seu familiar ou acompanhante. Será, ainda, aplicado um teste de memória. Toda a avaliação levará em torno de 30 minutos.

Não são conhecidos riscos pela participação no estudo, mas poderá haver desconforto em responder à entrevista. Dentre os benefícios que o estudo visa trazer, salientamos o melhor entendimento da doença, o que poderá contribuir com a busca de um tratamento mais eficiente para cada indivíduo.

Solicitamos, neste termo, autorização para utilizar os dados coletados no estudo anterior (Farmacogenética da Levodopa na Doença de Parkinson) e para acessar o prontuário neste hospital.

Toda a participação neste estudo é absolutamente confidencial (os dados serão utilizados sem identificação do paciente). É permitida a desistência em qualquer fase da avaliação, sem acarretar em prejuízo para o atendimento recebido nesta instituição. A participação neste projeto não envolve custos.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento por esta participação. O termo de consentimento é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para o pesquisador.

O presente projeto foi avaliado e aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação e pelo Comitê de Ética deste hospital. Os pacientes e familiares serão informados dos resultados da pesquisa.

Caso seja necessário, os pesquisadores poderão ser contatados no Serviço de Neurologia do HCPA pelo telefone 3359-8182 das 8h às 16h45 de segunda à sexta-feira (Pesquisador responsável: Dr. Carlos Rieder). Poderá, também, ser contatado o Comitê de Ética em Pesquisa no 2º andar do HCPA, sala 2227, das 8h às 17h de segunda a sexta.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – PROJETO: Projeto de pesquisa: ESTUDO DE FATORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS ASSOCIADOS COM MORTALIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON

Eu, _____, declaro que fui informado de que participarei do projeto de pesquisa “Projeto de pesquisa: ESTUDO DE FATORES CLÍNICOS E GENÉTICOS ASSOCIADOS COM MORBIDADE E MORTALIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON” acima citado. Fui informado de que minha decisão em participar não comprometerá meu tratamento neste hospital, sendo meus dados e resultados de meus testes absolutamente confidenciais. Além disso, fui informado de que a qualquer momento posso desistir do estudo, sem qualquer problema para meu tratamento. Declaro que aceito participar do estudo e que meus dados sejam incluídos na análise coletiva dos resultados sem identificação.

Nome do participante

Nome do pesquisador

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

Local e data

Local e data

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Versão para entrevista por telefone**

Projeto de pesquisa: ESTUDO DE FATORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS ASSOCIADOS COM MORTALIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON

Pesquisadores: Gustavo C. Fernandes, Carlos Rieder

Pesquisador Responsável: Dr. Carlos Rieder
Serviço de Neurologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Telefone para contato: 3359-8182

O Serviço de Neurologia deste hospital está promovendo o projeto de pesquisa “ESTUDO DE FATORES CLÍNICOS E GENÉTICOS ASSOCIADOS COM MORBIDADE E MORTALIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON”.

O estudo envolverá pacientes em atendimento neste hospital que participaram do projeto de pesquisa Farmacogenética da Levodopa na Doença de Parkinson. Consistirá em entrevistas ambulatoriais, revisão de prontuários pela equipe do estudo e entrevista telefônica com o paciente e/ou seus familiares.

Solicitamos, através deste termo, autorização para utilizar os dados coletados no estudo anterior (Farmacogenética da Levodopa na Doença de Parkinson) e para acessar o prontuário neste hospital.

Toda a participação neste estudo é absolutamente confidencial (os dados serão utilizados sem identificação do paciente). É permitida a desistência em qualquer fase da avaliação, sem acarretar em prejuízo para o atendimento recebido nesta instituição. A participação neste projeto não envolve custos. Não está previsto nenhum tipo de pagamento por esta participação.

Título do estudo: **ESTUDO DE FATORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS ASSOCIADOS COM MORTALIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON**

Investigador principal: Carlos Roberto de Melo Rieder

“Bom dia/boa tarde, meu nome é _____, médico/pesquisador do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Nós estamos lhe convidando para participar de uma entrevista por telefone como parte de uma pesquisa sobre a Doença de Parkinson. Essa entrevista levará cerca de 10 minutos para ser realizada. A sua participação nesta entrevista é totalmente voluntária, ou seja, você não precisa participar se não quiser. Se você aceitar participar, você poderá responder apenas as perguntas que quiser. Esta entrevista tem o objetivo de pesquisar o estado de saúde do(a) senhor(a)/do seu familiar, como continuação da pesquisa “Farmacogenética da Levodopa na Doença de Parkinson”, da qual o(a) senhor(a)/seu familiar participou em _____. Será mantido total sigilo das suas informações e identidade no estudo. Você pode interromper sua participação durante a entrevista a qualquer momento. Se você tem dúvidas ou preocupações sobre essa pesquisa, você pode contatar nosso serviço no telefone 3359-8182, das 8h às 16h45 de segunda à sexta.

“Você tem alguma pergunta?”

Caso tenha, esclarecer.

“Você aceita participar desta entrevista como parte da pesquisa?”

[] Sim Se aceitar → Continuar o protocolo

[] Não Se não aceitar → Despedir-se

ESTUDO DE FATORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS ASSOCIADOS COM MORTALIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON

Termo de Consentimento por Telefone

Documentação do consentimento verbal para participação no estudo

Este consentimento serve como documentação de que os itens necessários para o consentimento informado foram apresentados verbalmente para o participante ou familiar.

O consentimento verbal para participar deste estudo foi obtido através da aceitação do participante em responder as perguntas contidas no questionário por telefone.

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Local e data

7.2. Anexo 2

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
SERVIÇO DE NEUROLOGIA
UNIDADE DE DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

Estudo RECOPA – Rede Colaborativa de Parkinson

Protocolo de Avaliação – Critérios Diagnósticos

I. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
1. O paciente tem bradicinesia?	1.sim 2.não
2. O paciente tem pelo menos 1 dos seguintes:	
2a. O paciente tem rigidez?	1.sim 2.não
2b. O paciente tem tremor de repouso de 4-6Hz?	1.sim 2.não
2c. O paciente tem instabilidade postural?	1.sim 2.não
II. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.	
3. O paciente tem algum dos critérios de exclusão?	1.sim (marque mais de um SN) 2.não
1.antecedentes de AVCs repetidos parkinsonianos	10.progressão em degraus dos sintomas
2.antecedentes de TCEs repetidos	11.antecedentes de encefalites
3.crisis oculógiras	12.tratamento com neurolépticos no início dos sintomas
4.remissão duradoura dos sintomas	13.sintomas unilaterais após 3 anos de evolução
5.paralisia supranuclear do olhar vertical para baixo	14.sinais cerebelares
6.sinais de disautonomia precoces e acentuados	15.sinal de Babinski
7.falta de resposta a doses adequadas de levodopa	16.exposição ao MPTP
8.demência precoce com transtornos amnésicos, da linguagem e praxia	
9.presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante em exame de imagem	
III. CRITÉRIOS QUE REFORÇAM O DIAGNÓSTICO:	
4. Início unilateral?	1.sim 2.não 3.não se sabe
5. Tremor de repouso presente?	1.sim 2.não 3.não se sabe
6. Quadro progressivo?	1.sim 2.não 3.não se sabe
7. Assimetria persistente > lado início?	1.sim 2.não 3.não se sabe
8. Tem resposta excelente á levodopa (70-100%)?	1.sim 2.não 3.não se sabe
9. Tem coreia importante induzida pela levodopa?	1.sim 2.não 3.não se sabe
10. Mantém reposta à levodopa por 5 ou mais anos?	1.sim 2.não 3.não se sabe
11. Curso clínico ≥10 anos?	1.sim 2.não 3.não se sabe

DIAGNÓSTICO DE PARKINSONISMO – Siga o Protocolo Adequado

1. Doença de Parkinson
2. Parkinsonismo Plus: qual? a.AMS b.PSP c.DCB d.DCL
3. Parkinsonismo Vascular
4. Outro:

Primeira Avaliação Neurológica

NO PESQUISA

Data

Iniciais

Examinador

Dados Históricos

Idade na data de avaliação:

Idade do início dos sintomas:

Idade na data do diagnóstico:

Primeiro sintoma percebido:

 Tremor Rigidez Bradicinesia Instabilidade postural Não lembra

Localização dos sintomas iniciais:

 MSD MSE MID MIE Início simétrico Axial Não lembra

Alguém na família apresenta doença de Parkinson:

 Não Sim Possivelmente Não sabe

Demência na família?

 Não Sim Possivelmente Não sabe

Tremor essencial na família?

 Não Sim Possivelmente Não sabe**Tratamento Passado**

O primeiro tratamento utilizado foi:

 Agonista Dopaminérgico Levodopa Inibidor da MAO Amantadina Anticolinérgico Outro:..... Não lembra

Resposta motora inicial ao primeiro tratamento:

 Melhora total Melhora parcial Pouca melhora Nenhuma melhora Não tolerou Não lembra

Já usou levodopa no passado e suspendeu o uso?

 Não Sim

Ano e mês de início do uso de levodopa:

Resposta motora inicial ao uso de levodopa:

 Melhora total Melhora parcial Pouca melhora Nenhuma melhora Não tolerou Não lembra

Ano e mês da suspensão do uso:

Uso passado de antipsicóticos:

 Não Sim Qual? Quetiapina Clozapina Outros:

Realizou cirurgia ablativa para doença de Parkinson?

 Não Sim Ano: Alvo:Lado: Esquerdo Direito Bilateral

Realizou cirurgia de implante de estimulador cerebral profundo (DBS)?

 Não Sim Ano: Alvo:Lado: Esquerdo Direito Bilateral**Tratamento atual**

Usa levodopa atualmente?

 Não Sim

Ano e mês de início de uso:

Dose diária de levodopa padrão (em mg): *Considerar dose de Stalevo*

Dose diária de levodopa de liberação lenta (mg):

Número de tomadas diárias de levodopa:

Resposta motora inicial ao uso de levodopa:

 Melhora total Melhora parcial Pouca melhora Nenhuma melhora Não tolerou Não lembraEfeitos colaterais agudos da levodopa (pode mais de um): Nenhum Intolerância gástrica Tontura Outros

Uso atual de agonista dopaminérgico:

 Não SimQual: Bromocriptina Pramipexol Piribedil

Ano de início de uso:

Tempo de uso:

Dose diária:

Uso atual de inibidor da COMT:

Não Sim Qual? Entacapone Tolcapone

Dose diária: Ano de início de uso:

Uso atual de inibidor da MAOB:

Não Sim Qual? Selegelina Rasagilina

Dose diária: Ano de início de uso:

Uso atual de amantadina

Não Sim Dose diária: Ano de início de uso:

Uso atual de anticolinérgicos

Não Sim Qual? Biperideno Triexifenidil

Dose diária: Ano de início de uso:

Resposta motora ao atual esquema farmacológico:

Melhora total Melhora parcial

Pouca melhora Sem melhora Não tolerou

Uso atual de antipsicóticos:

Não Sim Qual? Quetiapina Clozapina Outros:

Dose: Ano de início de uso: Tempo de uso:

Uso atual de antidepressivos:

Não Sim Qual?

Dose: Ano de início de uso: Tempo de uso:

Uso atual de benzodiazepínicos:

Não Sim Qual?.....

Dose: Ano de início de uso: Tempo de uso:

Complicações Motoras (apenas se em uso atual de levodopa)

Paciente apresenta períodos refratários à levodopa (momentos em que medicação parece não fazer efeito)? Considerar presença de flutuação se o paciente utiliza mais de 3 tomadas diárias por razões de controle motor.

Não Não sabe Sim Há quanto tempo (meses):

Apresenta fenômeno wearing-off (período off ao final de dose; deterioração de fim de dose)

Não Não sabe Sim Há quanto tempo (meses):

Apresenta efeito on-off (períodos refratários imprevisíveis, podendo ocorrer em qualquer momento, não guardando relação com o momento da ingestão das doses):

Não Não sabe Sim Há quanto tempo (meses):

Apresenta latência prolongada para efeito da levodopa (fenômeno no-on/delayed-on):

Não Não sabe Sim Há quanto tempo (meses):

Discinesias (marque todas que precisar):

Não apresenta

Pico de dose

Bifásica: usualmente distônicas, na fase de ausência de efeitos, no momento em que níveis estão aumentando e iniciando efeito e no término do efeito da dose

Discinesias contínuas ou onda quadrada: surgem desde efeito da levodopa e se mantém até final da mesma

Distonia do período off: postura distônica, usualmente em membros inferiores, quando paciente está sem o efeito da medicação

Discinesias inclassificáveis: formas que não é possível classifica-la. Vários tipos de discinesias.

Há quanto tempo apresenta discinesias (meses):

Manifestações não-motoras

Você percebeu perda do olfato (cheiro das coisas)?

Não Sim, diminuição parcial Sim, perda total

Você está com o sono agitado, faz gestos dormindo como se estivesse acenando, cumprimentando, chutando ou brigando?

Não Sim > (se sim, escala de RBD)

Você ronca alto ou apresenta pausas na respiração durante o sono?

Não Sim > (se sim, encaminhar para PSG)

Comorbidades

Revisão de Sistemas – listar todas outras doenças crônicas que o paciente apresente:

Revisão de Fármacos – listar todo e qualquer medicamento de uso crônico que não tenha sido abordado previamente neste questionário, a sua dose diária e tempo aproximado de uso em anos:

Outras avaliações/informações

Percepção subjetiva do estado de saúde (*como o Sr(a) avaliaria o seu estado de saúde em geral, atualmente?*)

- () muito ruim () ruim
 () médio/moderado () boa () muito boa

Hoehn & Yahr: Schwab & England:

Peso: Altura: Pressão arterial Sentado: Em pé 1min: Em pé 3min:

7.3. Anexo 3

ESCALA UNIFICADA PARA AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS)

I. Cognição, Comportamento e Humor

1. Prejuízo Intelectual

0. Nenhum
1. Leve. Consistente perda de memória, com lembrança parcial dos eventos e sem outras dificuldades.
2. Moderada perda de memória, com desorientação e dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Leve mas definitivo prejuízo na realização das tarefas domésticas, necessitando ajuda ocasionalmente.
3. Perda severa de memória com desorientação no tempo e frequentemente no espaço. Total prejuízo na resolução de problemas.
4. Total perda de memória com orientação preservada somente para pessoa. Incapaz de realizar julgamentos ou solucionar problemas. Necessita muito auxílio nos cuidados pessoais. Não pode sair sem acompanhante.

2. Alteração do Pensamento

0. Não
1. Sonhos vívidos / sonhando acordado
2. Alucinações "benignas" com "insight"/ discernimento retido.
3. Alucinações ou ilusões ocasionais ou frequentes, sem "insight", podendo interferir com as atividades diárias.
4. Alucinações persistentes, ilusões ou psicoses elaboradas. Inabilidade para cuidar de si mesmo.

3. Depressão

0. Ausente
1. Períodos de tristeza ou culpa maior que o normal, nunca persiste por dias ou semanas.
2. Depressão persistente (uma semana ou mais)
3. Depressão persistente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso e perda de interesse)
4. Depressão persistente com sintomas vegetativos e pensamentos suicidas.

4. Motivação/ Iniciativa

0. Normal
1. Perda do interesse maior que o usual; mais passivo.
2. Perda da iniciativa ou desinteresse em atividades eletivas (fora da rotina).
3. Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades do dia-a-dia (rotineiras).
4. Retraído/ Isolacionismo, completa perda da motivação.

II. Atividades da vida diária

5. Fala

0. Normal.
1. Levemente afetada. Sendo compreendido sem dificuldade.
2. Moderadamente afetada. Às vezes pedindo para repetir as declarações para que sejam compreendidas.

3. Severamente afetada. Frequentemente pedindo para repetir as declarações para que sejam compreendidas.
4. Ininteligíveis na maior parte do tempo.

6. Salivação

0. Normal
1. Leve mas definido excesso de saliva na língua; podendo "babar" durante o sono.
2. Moderado excesso de saliva; podendo "babar" um pouco.
3. Marcado excesso de saliva com alguma "baba".
4. "Babando" muito, necessitando constantemente de lenço ou toalha.

7. Ao engolir

0. Normalmente
1. Se afogando raramente.
2. Ocasionalmente se afogando.
3. Necessitando alimentos macios.
4. Necessitando de Sonda Nasogástrica ou Gastrostomia para alimentar-se.

8. Caligrafia

0. Normal
1. Um pouco vagarosa e caligrafia reduzida de tamanho.
2. Moderadamente lenta com caligrafia reduzida de tamanho, todas as palavras são legíveis.
3. Severamente afetada; nem todas as palavras são legíveis.
4. A maioria das palavras não é legível.

9. Ao cortar alimentos e manusear utensílios

0. Normal
1. Um tanto quanto vagaroso ou desajeitado, mas sem necessitar de auxílio.
2. Pode cortar a maior parte da comida, de modo vagaroso e desajeitado; algumas vezes necessitando de auxílio.
3. Comida tem que ser cortada por alguém, mas pode alimentar-se lentamente.
4. Necessita ser alimentado.

10. Ao trocar de roupa

0. Normalmente
1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
2. Ocasionalmente auxiliado com botões, coloca os braços nas mangas.
3. Muita necessidade de auxílio, podendo fazer algumas coisas sozinho.
4. Necessita ser vestido.

11. Higiene pessoal

0. Normal.
1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
2. Necessita auxílio para tomar banho; ou muito vagaroso nos cuidados de higiene.
3. Requer ajuda para escovar os dentes, tomar banho, pentear os cabelos, indo ao banheiro.
4. Cateter de Foley ou outros auxílios mecânicos.

12. Ao trocar de posição na cama e arrumar os lençóis

0. Normal.
1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
2. Vira-se na cama e ajusta os lençóis sozinho, mas tem grande dificuldade
3. É capaz de iniciar a tentar, mas não se vira ou ajusta os lençóis sozinho.
4. Não consegue executar, realizado por outra pessoa.

13. Quedas [não relacionadas ao "congelamento"]

0. Nunca.
1. Raramente tem quedas.
2. Ocasionalmente cai, menos de uma vez por dia.
3. Quedas cerca de uma vez por dia.
4. Quedas mais que uma vez por dia.

14. "Congelamento" quando caminha

0. Nunca.
1. Raramente ocorre "congelamento" quando caminha; pode ter hesitação inicial.
2. Ocasionalmente ocorre "congelamento" quando caminha.
3. Frequentemente ocorre "congelamento". Ocasionalmente cai por "congelamento"
4. Frequentemente cai por "congelamento".

15. Marcha

0. Normal.

1. Dificuldade leve. Pode não balançar os braços ou pode tender a arrastar as pernas (marcha arrastada).
2. Dificuldade moderada, mas requer pouca ou nenhuma assistência
3. Distúrbio severo da marcha, necessitando de auxílio.
4. Não pode caminhar, mesmo com auxílio.

16. Tremor

0. Ausente.
1. Leve e raramente presente
2. Moderado; aborrecendo o paciente.
3. Severo; interferindo com muitas atividades.
4. Marcado; interferindo com a maioria das atividades.

17. Sintomas sensoriais relacionados ao Parkinsonismo

0. Ausente.
1. Às vezes tem amortecimentos, formigamentos, ou dor leve
2. Frequentemente tem amortecimentos, formigamento ou dor; sem produzir estresse.
3. Frequentemente tem sensações dolorosas.
4. Dor excruciante.

III. Exame Motor

18. Fala

0. Normal.
1. Leve perda da expressão, dicção e/ou volume.
2. Monótona, inarticulada mas compreensível; moderadamente prejudicada.
3. Marcadamente prejudicada, difícil de compreender.
4. Ininteligível.

19. Expressão Facial

0. Normal.
1. Mínima hipomímia, podendo ser "face de pôquer".
2. Leve mas definida diminuição anormal da expressão facial.
3. Moderada hipomímia; lábios separados algumas vezes.
4. Fácies em máscara ou fixa com severa ou completa perda da expressão facial; lábios separados mais de 0.5 cm.

20. Tremor de repouso

0. Ausente.
1. Leve e raramente presente.
2. Leve em amplitude e persistente. Ou moderado na amplitude, mas somente intermitentemente presente.
3. Moderada amplitude e presente a maior parte do tempo.
4. Marcada amplitude e presente a maior parte do tempo.

Face, lábios e queixo:

Mão direita:

Mão esquerda:

Pé direito:

Pé esquerdo:

21. Tremor postural e de ação das mãos

0. Ausente.
1. Leve, presente com a ação.
2. Moderado em amplitude, presente com a ação.
3. Moderado em amplitude, postural e de ação.
4. Marcado em amplitude, interferindo com a alimentação.

Direita:

Esquerda:

22. Rigidez [movimento passivo das articulações maiores com o paciente relaxado em posição sentada, ignore a roda denteada]

0. Ausente
1. Leve ou detectável só quando ativado por outros movimentos.
2. Leve a moderada.
3. Marcada, mas total extensão de movimentos obtida facilmente.
4. Severa, total extensão de movimentos obtida com dificuldade.

Pescoço:

Superior direita:

Superior esquerda:

Inferior direita:

Inferior esquerda:

23. "Finger Taps" [paciente bate o polegar com o dedo indicador em rápida sucessão com a maior amplitude possível, cada mão separadamente]

0. Normal

1. Um tanto quanto lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço definido e inicial. Pode apresentar pausas ocasionais durante o movimento.
3. Prejuízo severo. Frequente hesitação ao iniciar o movimento ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

Direita:

Esquerda:

24. Movimentos manuais [*Paciente abre e fecha as mãos sucessivamente e rapidamente com a maior amplitude possível, cada mão separadamente*]

0. Normal
1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.
3. Prejuízo severo. Frequente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

Direita:

Esquerda:

25. Movimentos rápidos alternantes das mãos [*movimentos de pronação-supinação das mãos, verticalmente ou horizontalmente, com a maior amplitude possível, cada mão separadamente*]

0. Normal
1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.
3. Prejuízo severo. Frequente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

Direita:

Esquerda:

26. Agilidade das pernas [*paciente bate sucessivamente e rapidamente o calcanhar no chão, erguendo totalmente a perna. Amplitude deve ser aproximadamente de 8 cm*].

0. Normal.
1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.
3. Prejuízo severo. Frequente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

Direita:

Esquerda:

27. Ao levantar-se da cadeira [*paciente tentando levantar de uma cadeira de metal ou madeira reta com os braços mantidos cruzados*]

0. Normal
1. Lento; ou pode necessitar mais que uma tentativa.
2. Impulsiona-se com os braços da cadeira.
3. Tende a cair para trás e pode ter que tentar mais que uma vez, mas pode levantar sem auxílio.
4. Sem capacidade de levantar sem auxílio.

28. Postura

0. Normalmente ereto.
1. Não fica totalmente ereto, postura levemente inclinada, poderia ser normal para pessoas mais idosas.
2. Coloca-se moderadamente inclinado, definitivamente anormal; pode estar ligeiramente inclinado para um lado.
3. Postura severamente inclinada com cifose; pode estar moderadamente inclinado para um lado.
4. Marcada flexão com extrema anormalidade de postura.

29. Marcha

0. Normal
1. Caminha lentamente, pode ter marcha arrastada com passos curtos, mas sem festinação (acelerando os passos) ou propulsão.
2. Caminha com dificuldade, mas requer pouca ou nenhuma assistência; pode ter alguma festinação, passos curtos ou propulsão.

3. Severo distúrbio da marcha, necessitando auxílio.

4. Não pode caminhar, mesmo com auxílio.

30. Estabilidade Postural [*Resposta ao súbito deslocamento posterior produzido por puxada nos ombros enquanto o paciente está de pé com os olhos abertos e os pés ligeiramente separados. Paciente é preparado, podendo ser repetido algumas vezes a manobra*]

0. Normal

1. Retropulsão, mas volta à posição original sem auxílio.

2. Ausência de resposta postural, podendo cair se não for amparado pelo examinador.

3. Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente.

4. Não consegue parar sem auxílio.

31. Bradicinesias e hipocinesias corporais [*Combinando lentificação, hesitação, diminuição do balanço dos braços, pequena amplitude, e pobreza dos movimentos em geral*]

0. Sem.

1. Mínima lentificação, dando ao movimento um caráter “deliberado”; poderia ser normal para algumas pessoas. Possivelmente amplitude reduzida.

2. Leve grau de lentificação e pobreza dos movimentos que é definitivamente anormal. Alternativamente, alguma redução da amplitude.

3. Moderada lentificação, pobreza ou diminuição da amplitude dos movimentos.

4. Marcada lentificação, pobreza ou diminuição da amplitude dos movimentos.

IV. Complicações da Terapia [*na última semana*]

A. Discinesias

32. Duração: Qual a proporção do dia (acordado) em que as discinesias estão presentes? [*Informação histórica*]

0. Nenhuma

1. 1-25%

2. 26-50%

3. 51-75%

4. 76-100%

33. Incapacidade: o quanto as discinesias são incapacitantes?

0. Não incapacitante.

1. Levemente incapacitante.

2. Moderadamente incapacitante.

3. Gravemente incapacitante.

4. Totalmente incapacitante.

34. Discinesias dolorosas: o quanto as discinesias são dolorosas?

0. Nenhuma discinesia dolorosa.

1. Leve.

2. Moderada.

3. Grave.

4. Acentuada.

35. Presença de distonia no início da manhã:

0. Não.

1. Sim.

B. Flutuações Clínicas

36. Os períodos ‘off’ são previsíveis?

0. Não.

1. Sim

37. Os períodos ‘off’ são imprevisíveis?

0. Não.

1. Sim.

38. Os períodos ‘off’ surgem repentinamente, em questão de segundos?

0. Não.

1. Sim.

39. Qual a proporção do dia acordado em que o paciente fica ‘off’, em média?

0. Nenhuma.

1. 1-25%

2. 26-50%

3. 51-75%

4. 76-100%

C. Outras complicações

40. O paciente tem anorexia, náusea ou vômitos?

0. Não

1. Sim

41. Algum distúrbio do sono, como hipersonia ou insônia?

0. Não.

1. Sim.

42. O paciente tem ortostase sintomática?

0. Não.

1. Sim.

7.4. Anexo 4

Escala de Hoehn & Yahr

Estágio 1	Doença unilateral.
Estágio 2	Acometimento bilateral, sem prejuízo do equilíbrio.
Estágio 3	Acometimento leve a moderado; alguma instabilidade postural; independente fisicamente.
Estágio 4	Acometimento severo; ainda capaz de caminhar ou permanecer em pé sem auxílio.
Estágio 5	Usando Cadeira de rodas ou acamado exceto se auxiliado.

7.5. Anexo 5

Escala de "Schwab and England Activities of Daily Living"

100% - Completamente independente. Capaz de realizar atividades rotineiras sem lentidão, dificuldade ou prejuízo. Não percebe dificuldades. Essencialmente normal.

90% - Completamente independente. Capaz de realizar atividades rotineiras porém com algum grau de lentidão, dificuldade e prejuízo funcional. Pode tomar o dobro do tempo. Começa perceber suas dificuldades.

80% - Independente para maioria das atividades rotineiras. Toma cerca do dobro do tempo na realização das mesmas. Consciente das dificuldades e da lentificação.

70% - Não é completamente independente. Maior dificuldade na realização de atividades rotineiras. Algumas atividades rotineiras tomam 3-4x mais tempo. Pode tomar grande parte do dia para realização dessas atividades.

60% - Algum grau de dependência. Pode realizar a maioria das atividades rotineiras porém com muita lentidão, dificuldade e prejuízo funcional. Erros; algumas atividades são impossíveis.

50% - Mais dependente. Necessita auxílio na metade das atividades rotineiras. Dificuldades em todas as atividades.

40% - Muito dependente. Pode auxiliar nas atividades rotineiras porém necessitando auxílio em quase todas.

30% - Com esforço ocasionalmente (porém não sempre) realiza ou inicia algumas atividades sozinho. Necessita de muito auxílio.

20% - Não realiza nada sozinho. Pode auxiliar muito pouco em algumas atividades da rotina.

10% - Totalmente dependente, incapaz de auxiliar em atividades rotineiras.

0% - Funções vegetativas, como deglutição, controle vesical e intestinal, não são funcionantes. Restrito ao leito.

7.6. Anexo 6

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)
 ESTUDO DE FATORES CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS ASSOCIADOS COM MORBIDADE E
 MORTALIDADE NA DOENÇA DE PARKINSON

QUESTIONÁRIO APLICADO POR TELEFONE – PESQUISA DE COMORBIDADES

CARDIOVASCULAR:

- A. Você tem pressão alta ou toma algum remédio para a pressão?
- B. Você já teve um infarto do coração (ataque cardíaco)?
- C. Você costuma ter dores no peito com exercício que estejam relacionadas com o coração (angina)?
- D. Você tem insuficiência cardíaca? (coração fraco)
- E. Você tem algum outro problema no coração?
 - a. Qual?
- F. Você já teve alguma trombose (entupimento de veia) nas pernas?
 - a. Está sendo tratado por isso? Como?
 - b. Precisou de cirurgia?

RESPIRATÓRIO:

- A. Você tem asma? Caso tenha, você usa medicação?
 - a. Não
 - b. Apenas quando está em crise
 - c. Continuamente
- B. Você tem bronquite crônica ou enfisema? Caso tenha, você usa medicação?
 - a. Não
 - b. Apenas quando está em crise
 - c. Continuamente
- C. Você fuma ou já fumou?
 - a. Não
 - b. Ainda fuma. Há quanto tempo? Quantos maços por dia?
 - c. Já fumou. Parou há quanto tempo?

CEREBROVASCULAR:

- A. Você já teve um AVC (derrame, isquemia cerebral)?
 - a. Hemorrágico (sangramento) ou isquêmico?
 - b. Ficou com sequela? Qual?
- B. Você já teve ameaça de AVC (isquemia transitória)?

GASTROINTESTINAL:

- A. Você tem algum problema grave no fígado, como hepatite ou cirrose?
 - a. Qual?
- B. Você já fez alguma cirurgia no fígado?
 - a. Para qual problema?
- C. Você tem úlcera gástrica (úlcera estomacal)?
 - a. Foi diagnosticada por endoscopia?
 - b. Já precisou de cirurgia por causa da úlcera?

REUMATOLÓGICO:

- A. Você tem artrite reumatoide?
 - a. Toma remédio todos os dias para isso?
 - b. Você tem alguma outra doença reumatológica? Qual?

ENDOCRINOLÓGICO:

- A. Você tem diabetes (açúcar alto no sangue)?
 - a. Usa remédio para isso? Qual?
 - b. Usa insulina?
 - c. Tem alguma complicação nos rins?
 - d. Tem alguma complicação nos olhos?
 - e. Tem alguma complicação nos pés?
- B. Você tem problema de tireoide?
 - a. Qual?
 - b. Usa medicação para isso? Qual?
 - c. Já fez cirurgia de tireoide?

RENAL:

- A. Você tem algum problema nos rins?
 - a. Qual?
- B. Você está precisando de diálise?
- C. Você já fez alguma cirurgia nos rins?
 - a. Para qual problema?

PSIQUIÁTRICO:

- A. Você tem algum problema psiquiátrico?
 - a. Qual?
 - b. Usa medicação todos os dias por isso?
- B. Algum médico já lhe disse que você sofre de depressão?
 - a. Usa ou precisou usar remédio por isso?
- C. Você já precisou de internação psiquiátrica?
 - a. Por quê?
 - b. Quantas vezes?

CÂNCER:

- A. Você tem ou já teve algum tipo de câncer (tumor)?
 - a. Qual?
 - b. Está sendo ou já foi tratado? Como?
- B. Você tem ou já teve linfoma ou leucemia?
 - a. Qual?
 - b. Está sendo ou já foi tratado? Como?

ÁLCOOL E DROGAS:

- A. Você consome ou consumia algum tipo de bebida alcoólica?
 - a. Qual?
 - b. Quantas vezes na semana?
 - c. Em média, quantas doses (garrafas, copos)?
 - d. Já precisou de internação por causa do uso de álcool?
 - i. Caso tenha parado, há quanto tempo?
- B. Você usa ou usou algum tipo de droga?
 - a. Qual ou quais?
 - b. Quantas vezes na semana?
 - c. Já precisou de internação por causa do uso de drogas?
 - d. Já teve problemas legais (com a justiça) pelo uso de drogas?
 - i. Se já parou, há quanto tempo?

GERAL:

- A. Você tem algum outro problema de saúde que julgue importante para nos falar?
 - a. Qual?
 - b. Elaborar conforme o relato