

RENATO PUPPI MUNHOZ

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E MOTORAS ASSOCIADAS
COM A OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES
NEUROPSIQUIÁTRICAS E DO SONO EM PACIENTES COM
DOENÇA DE PARKINSON**

ORIENTADORA

PROF. DRA. LAURA SILVEIRA-MORIYAMA

CO-ORIENTADOR

PROF. DR. HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE

Projeto Doutorado - Programa de Pós
Graduação em Medicina Interna do Setor
de Ciências da Saúde da UFPR.

Curitiba

2014



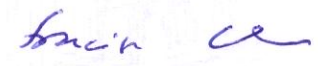
PARECER

Aos oito dias do mês de novembro do ano de dois mil e quatorze, a banca examinadora constituída pelos Professores: Dr. Egberto Reis Barbosa (**USP**), Dr. Francisco Eduardo Costa Cardoso (**UFMG**), Dr. Luiz Augusto Franco de Andrade (**HIAE/SP**), Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive (**UFPR**) e Dra. Laura Silveira – Moriyama (**UNINOVE-SP**) - orientadora, exarou o presente parecer sobre a tese elaborada por **RENATO PUPPI MUNHOZ** do **Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Doutorado da Universidade Federal do Paraná**, intitulada: “**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E MOTORAS ASSOCIADAS COM A OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS E DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON ATENDIDOS NO AMBULATÓRIOS DE DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**”. A Banca examinadora considerou que o aluno apresentou trabalho adequado para tese e o defendeu com segurança e propriedade nas argüições que lhe foram feitas, de modo a merecer a sua **aprovação** sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título **de Doutor em Medicina Interna**. A banca considerou o trabalho de grande relevância à Saúde Pública, e recomendam a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das argüições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


Dr. Egberto Reis Barbosa


Dr. Luiz Augusto Franco de Andrade


Dra. Laura Silveira - Moriyama


Dr. Francisco Eduardo Costa Cardoso


Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

Dedico este trabalho aos Professores Doutores Hélio Afonso Ghizoni Teive e Laura Silveira-Moriyama, pelo apoio, incentivo e inspiração para minha formação profissional e acadêmica.

Dedico também este trabalho a minha esposa Carolina, meus filhos Pedro, Renata e Stella, meus pais, Raul e Agnes, meus irmãos Marcelo, Guilherme e Tiago, a meus familiares e à memória de meus avós.

AGRADECIMENTOS

Aos Doutores Professores Hélio Afonso Ghizoni Teive, Titular e Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, e Laura Silveira-Moriyama pelo seu apoio, orientações e sugestões na revisão deste estudo.

Ao Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR e à direção do Hospital de Clínicas pelo apoio e incentivo.

Ao Senhor Jorge Magno Lima, presidente da Associação Paranaense de Portadores de Parkinsonismo, pelo apoio incondicional e incentivo.

Aos colegas colaboradores da Associação Paranaense de Portadores de Parkinsonismo pelo apoio.

Aos Doutores Nilson Becker, Renato Nickel, Mauro Piovesan e Francisco Manoel Branco Germiniani, colegas da Unidade de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR, pelo auxílio na coleta de dados para este estudo.

Aos Doutores Carlos Alexandre Twardowski, Luciane Filla e Fernando Tensini, colegas do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Cajuru, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, pelo apoio.

Ao Doutor Alexandre Novicki Francisco, Chefe do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Universitário Cajuru, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, pelo apoio.

Ao Professor Raul Munhoz Neto pela revisão gramatical do texto.

Aos doutores Hariklia Eleftherohorinou, Lachlan Coin e Andrew Lees, do Departamento de Epidemiologia do Imperial College e Reta Lila Weston Institute de Londres pela revisão e sugestões metodológicas.

A todos os pacientes com parkinsonismo acompanhados pelo Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR e pelo ambulatório da APPP.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
1 INTRODUÇÃO	01
1.1 DOENÇA DE PARKINSON	02
1.2 SINTOMAS E SINAIS NÃO MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON	03
1.3 SINAIS PRÉ-MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON	04
1.4 DEGENERAÇÃO NIGRAL SUBCLÍNICA	05
1.5 DEGENERAÇÃO EXTRANIGRAL	06
1.6 PREVALÊNCIA E IMPACTO DOS SINAIS NÃO MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON	08
1.7 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS SINAIS NÃO MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON	09
1.7.1 DÉFICIT OLFATIVO	09
1.7.2 TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM	11
1.7.3 DISTÚRBIOS COMPORTAMENTAIS	13
1.7.4 CONSTIPAÇÃO	15
1.7.5 PERDA DE PESO	16
1.7.6 DÉFICIT COGNITIVO	17
1.7.7 PSICOSE	19
1.8 SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS	20
2 OBJETIVOS	22
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
3.1 CASUÍSTICA	23
3.2 MÉTODOS	23
3.2.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	23
3.2.2 COMBINAÇÃO DE SINAIS MOTORES DE PARKINSONISMO	24

3.2.3 ESTADIAMENTO E GRADUAÇÃO MOTORA DOS SINAIS MOTORES DE PARKINSONISMO	25
3.2.4 ASSIMETRIA E LATERALIDADE DOS SINAIS E SINTOMAS	25
3.2.5 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS NÃO MOTORAS	26
3.2.6 REGIME TERAPÊUTICO	27
3.2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
3.2.7.1 CÁLCULO DOS MODELOS PREDITIVOS	27
3.2.7.2 ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DAS COVARIÁVEIS ENTRE SI	30
4 RESULTADOS	31
4.1 DADOS DA SELEÇÃO DA AMOSTRA TOTAL DE PACIENTES	31
4.2 DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON	31
4.3 DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON	32
4.4 DADOS DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	33
4.5 PREVALÊNCIA DE SINAIS NÃO MOTORES E SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS	34
4.6 EFEITOS DA SIMETRIA DE APRESENTAÇÃO DOS SINAIS MOTORES SOBRE DADOS DEMOGRÁFICOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	34
4.7 CORRELAÇÕES E ASSOCIAÇÕES ENTRE DADOS DEMOGRÁFICOS, SINAIS NÃO MOTORES E SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS	35
5 DISCUSSÃO	41
5.1 PREVALÊNCIA DE SINAIS MOTORES EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON	42
5.2 PREVALÊNCIA DE SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS NA DOENÇA DE PARKINSON E INFLUÊNCIA DOS SINAIS MOTORES	44
5.3 PODER PREDITIVO DAS COVARIÁVEIS NA OCORRÊNCIA DE SINAIS NÃO MOTORES DE ACORDO COM ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA	45
5.4 PODER PREDITIVO DAS COVARIÁVEIS NA OCORRÊNCIA DE SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS DE ACORDO COM ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA	49

5.5 INTER-RELAÇÃO ENTRE OS SINAIS NÃO MOTORES E SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS	50
5.6 LIMITAÇÕES	51
6 CONCLUSÕES	53
7 REFERÊNCIAS	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	28
Tabela 2 -	32
Tabela 3 -	33
Tabela 4 -	34
Tabela 5 -	35
Tabela 6 -	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	31
Figura 2 -	36
Figura 3 -	37
Figura 4 -	38
Figura 5 -	40
Figura 6 -	51

LISTA DE ABREVIATURAS

AIC = critério de informação de Akaike
AMS = atrofia de múltiplos sistemas
AUC = área abaixo da curva
AVD = atividades da vida diária
CL = corpos de Lewy
DCB = degeneração córtico-basal
DCL = demência com corpos de Lewy
DDEL = dose diária equivalente de levodopa
DMIP = distúrbio de marcha e instabilidade postural
DP = doença de Parkinson
EP = erro padrão
H&Y = Hoehn and Yahr
IC = intervalo de confiança
ICOMT = inibidores de catecol-o-metil-transferase
IGF-1 = fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IMC = índice de massa corporal
IP = instabilidade postural
MDS = sociedade de distúrbios do movimento
OR = odds ratio
PET = tomografia por emissão de pósitrons
PSP = paralisia supranuclear progressiva
QSBBC = Critérios do Banco de Cérebros para Doenças Neurológicas de Queen Square
QV = qualidade de vida
RA = rígido acinético
SNc = substantia nigra pars compacta
REM = rapid eye movements
ROC = característica de operação do receptor
SNM = sinais não motores
SPECT = tomografia computadorizada por emissão de fóton único
SPI = síndrome de pernas inquietas
TCR = transtorno comportamental do sono REM
TD = tremor dominante
TR = tremor de repouso
TRB = parkinsonismo com tremor, rigidez e bradicinesia
UPDRS = escala unificada para graduação da DP

RESUMO

Apesar do diagnóstico da doença de Parkinson depender da combinação de sinais motores, um número crescente de sinais não motores (SNM) tem sido reconhecido. Nas últimas décadas, a diversidade e importância destes SNM tornaram-se cada vez mais amplas, de forma que a avaliação rotineira de todos esses sintomas passou a ser impraticável. Neste estudo, investigou-se de forma transversal e prospectiva, em um grupo de pacientes com DP de ambos os sexos, a frequência de SNM e síndrome de pernas inquietas (SPI), determinando sua correlação com a gravidade motora da doença. Além disso, avaliamos a utilidade de dados coletados rotineiramente em consultas clínicas (idade, duração da doença, detalhes do tratamento e as estimativas de gravidade da doença) como preditores destes SNM e SPI. Pacientes com DP foram submetidos à avaliação padronizada de características motoras e a presença de demência, psicose, transtorno comportamental do sono REM (TCR) e SPI. Todas as avaliações e caracterizações dos SNM foram realizadas com recursos clínicos, utilizando critérios estabelecidos usados amplamente em estudos prévios. Foram excluídos casos com diagnóstico etiológico dúbio ou confirmado de qualquer forma de parkinsonismo diferente da DP, além de casos com alguma forma de limitação para a avaliação que excedesse as impostas pelos sinais motores de parkinsonismo. A análise estatística foi baseada em modelos de regressão logística tentando determinar qual a combinação de dados demográficos e características motoras poderia melhor identificar uma associação com os SNM e SPI. A estimativa do poder dos valores previstos dos modelos foi calculada utilizando procedimentos de avaliação estabelecidos. No grupo de 775 pacientes com diagnóstico final de DP, 413 (53,3%) eram do sexo masculino, com idade média de 67,4 anos e idade média de início dos sintomas de 59,8 anos. Pelo menos um SNM foi detectado em 466 (60,1%) pacientes, sendo TCR o mais comum, ocorrendo em 387 (49,9%) dos casos, seguido por psicose em 226 (29,2%) e demência em 128 (16,5%) pacientes. Sintomas indicativos do diagnóstico de SPI ocorreram em 88 (11,4%) pacientes. Estadiamento da doença e idade foram fortemente associados com a presença de demência, enquanto que uma combinação de idade, duração da doença, seu estadiamento e uso específico de medicamentos foi relacionado com a presença de psicose. Duração da doença e estadiamento da DP foram indicadores significativos de TCR, enquanto que menor assimetria motora foi a única característica importante associada com sintomas de SPI, apesar da evidência dessa associação ter sido fraca. Características demográficas e motoras coletadas rotineiramente em pacientes com DP podem ser usadas como instrumentos para se estimar a ocorrência de SNM e SPI na DP.

ABSTRACT

Although the diagnosis of Parkinson's disease (PD) depends on the combination of motor signs, an increasing number of non-motor signs (NMS) has been recognized. In the last decades, the diversity and importance of these NMS have gained weight, so that the routine assessment of these symptoms is impractical. This study investigated whether, in a prospective cross-sectional analysis of a group of PD patients of both genders, the frequency of NMS and restless leg syndrome (RLS) was correlated with the severity of motor signs. Furthermore we evaluated the usefulness of routinely collected data in clinical consultations (age, disease duration, treatment details and estimates of disease severity) as predictors of these NMS and RLS. Patients with PD underwent a standardized assessment of motor characteristics and the presence of dementia, psychosis, REM sleep behavior disorder (RBD) and RLS. All evaluations and characterizations of NMS were performed using clinical data, with established criteria widely used in previous studies. Cases with dubious etiology or any form of parkinsonism other than PD were excluded, as well as cases with any type of limitation to the evaluation, other than those imposed by the motor signs of parkinsonism. The statistical analysis was based on logistic regression models to determine which combination of demographics and motor characteristics could best identify an association with NMS and RLS. The estimated power of the predicted values of the models was calculated using valuated procedures. In the group of 775 patients with a final diagnosis of PD, 413 (53.3%) were male, mean age was 67.4 years and mean age of onset of 59.8 years. At least one NMS was detected in 466 (60.1%) patients, RBD was the most common in 387 (49.9%) cases, followed by psychosis in 226 (29.2%) and dementia in 128 (16.5%) patients. Symptoms indicative of RLS diagnosis occurred in 88 (11.4%) patients. Disease stage and age were strongly associated with the presence of dementia, while a combination of age, disease duration, staging and specific drugs use was associated with the presence of psychosis. Disease duration and staging of PD were significant indicators of RBD, whereas less motor asymmetry was the only important characteristic associated with RLS symptoms, although the evidence of this association was weak. Demographic and motor characteristics routinely collected in PD patients can be used as instruments to estimate the occurrence of NMS and RLS in PD.

1 INTRODUÇÃO

Apesar de descrições fragmentadas de casos de possível parkinsonismo terem sido descritas em textos mais antigos, o primeiro retrato pormenorizado de seus sintomas e sinais foi feito por James Parkinson em 1817 [PARKINSON, 1817; PEARCE, 1989]. Quatro décadas mais tarde, Jean-Martin Charcot foi uma figura particularmente importante ao minuciar, organizar e disseminar as características daquilo que chamou de doença de Parkinson (DP). A principal característica destas descrições iniciais foi o foco nas manifestações motoras, identificadas de forma sindrômica pelo termo *parkinsonismo* que inclui quatro sinais cardeais:

- Tremor de repouso (TR);
- Rigidez;
- Bradicinesia; e
- Instabilidade postural (IP) [PAULSON, 1996].

O TR é o sinal mais amplamente reconhecido e identificável desta síndrome, ocorrendo em cerca de 75% dos casos. Fenomenologicamente, o que o distingue de outras formas de tremor é predominância ao repouso, sendo atenuado significativamente com ação. O tremor pode ser percebido nos membros inferiores na posição supina ou sentada, bem como na mandíbula (mas raramente na cabeça). Independente da localização, a frequência de oscilação característica varia entre 3 e 7 Hz, dependendo da topografia e gravidade da doença [DEUSCHL et al., 2000]. A rigidez reflete o aumento do tônus muscular durante a movimentação passiva e lenta de um membro, que pode muitas vezes ser acompanhado por interrupções regulares de 5 a 8 Hz, denominadas fenômeno de roda dentada [HALLET, 2003]. Bradicinesia e acinesia significam lentidão ou ausência de movimento e refletem vários aspectos característicos da síndrome: aumento da latência para iniciar movimentos; uma vez iniciados, estes são menos amplos, mais lentos e facilmente fadigáveis [KEIJSERS et al., 2006]. A bradicinesia e a IP são provavelmente os sinais que causam maior perda funcional. A IP é, na maioria dos casos, o sinal mais tardio e o menos responsivo à terapia dopaminérgica. Este sinal define a perda do ajuste reflexo de postura relacionado à posição ortostática e à deambulação, que pode se refletir na marcha com

passos curtos e hesitantes com postura em flexão do tronco, levando à festinação e quedas [WEINER et al., 1984].

Nenhum destes sinais isoladamente é necessário ou suficiente para o diagnóstico sindrômico, que requer a presença concomitante de pelo menos dois.

1.1 DOENÇA DE PARKINSON:

A DP é a causa mais comum de parkinsonismo, sendo o diagnóstico final de 74,7% dos casos acompanhados por esta síndrome nos centros terciários onde o presente estudo foi realizado [MUNHOZ et al., 2010]. A prevalência varia de acordo com a metodologia usada, mas varia em torno de 0,3% na população geral, 1,0 a 3,3 % em indivíduos acima de 65 anos de idade e até 5% entre a população acima de 85 anos [ELBAZ & MOISAN, 2008]. No Brasil, o levantamento de Barbosa et al. identificou uma prevalência de parkinsonismo de 7,2% para indivíduos acima dos 64 anos de idade, 3,3% destes com um diagnóstico de DP [BARBOSA et al., 2006].

O início dos sinais e sintomas da doença ocorre ao redor dos 60 anos de idade, mas cerca de 10% dos casos têm menos de 45 anos, sendo este grupo denominado DP de início precoce. A incidência é discreta, porém consistentemente descrita como sendo maior em homens, tendo estes um risco de 2% de desenvolver DP no decorrer da vida contra 1,3% para mulheres. A sobrevivência após o diagnóstico varia entre 9 e 15 anos. A DP é uma doença esporádica, porém 10 a 20% dos casos têm história familiar de parkinsonismo. Descrições de famílias com herança de padrão mendeliano e doença de origem monogênica são mais raras e ocorrem entre 5 e 7% dos casos [LANG & LOZANO, 1998; ELBAZ & MOISAN, 2008].

O critério diagnóstico mais amplamente aceito é o do Banco de Cérebros para Doenças Neurológicas de Queen Square de Londres (QSBBC), que requer a presença de bradicinesia e pelo menos mais um dos outros três sinais cardeais. O QSBBC inclui características adicionais que podem apoiar ou excluir o diagnóstico de DP [HUGHES et al., 1992]. A combinação de assimetria de sinais, presença de tremor de repouso e boa resposta ao tratamento com levodopa tem o melhor valor preditivo positivo, apesar de estas características serem encontradas de forma independente em outras formas de parkinsonismo [HUGHES et al., 1992b]. Finalmente, na ausência de marcadores

biológicos que o confirmem de forma inequívoca, o diagnóstico de DP deve ser de exclusão, sendo necessária a realização de investigações paraclínicas em situações onde haja incerteza.

Devido a sua ampla variabilidade fenotípica, a DP é ainda subdividida em três formas do ponto de vista fenomenológico: forma rígido-acinética (RA), quando há predomínio de rigidez e bradicinesia sem tremor de repouso; tremor dominante (TD), quando o tremor é o sinal mais evidente, associado à bradicinesia discreta; e forma mista (TRB), onde os três sinais cardeais ocorrem de forma balanceada [JOSEPHS et al., 2006]. Esta diferenciação pode ter importância prognóstica uma vez que a forma RA, que ocorre em cerca de um terço dos casos, foi descrita em alguns estudos como tendo uma evolução com incapacitação mais precoce, enquanto que a forma TD, que ocorre em menos de 10% dos casos, teria uma evolução mais benigna [POST et al., 2007].

1.2 SINTOMAS E SINAIS NÃO MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON

A descrição patológica tradicional da DP como um processo degenerativo pré-sináptico afetando neurônios dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta* (SNc) do mesencéfalo com formação de corpúsculos de Lewy (CL) mudou drasticamente na última década, desde que estudos funcionais e neuropatológicos demonstraram que existe extenso envolvimento extranigral [RAJPUT et al., 1991]. Dentre estas investigações, o estudo seminal de Braak et al. de 2003 [BRAAK et al., 2003] sugeriu que o processo degenerativo na DP começa nas regiões caudais do tronco cerebral e no bulbo olfatório, progredindo no sentido caudo-rostral. O envolvimento da SNc ocorreria, segundo esta hipótese, no terceiro de um processo de seis estágios que começa nos núcleos dorsais motores dos nervos glossofaríngeo e vago e no bulbo olfatório. Apesar de demonstrar a ocorrência desta distribuição patológica peculiar em sua série, o estudo não faz a correlação clínica entre quaisquer destas alterações e manifestações motoras ou não motoras. Esse foi um dos estudos seminais que serviu de embasamento e motivação para a disseminação da noção da existência de sinais não motores (SNM), especialmente distúrbios de olfação, do sono e a disautonomia,

como parte atinente da doença, podendo inclusive preceder os sintomas motores clássicos da DP. Na verdade, estes sinais motores de modo geral têm progressão lenta e uma correlação direta com a presença de degeneração neuronal na SNc mesencefálica, porém isto não indica as primícias deste processo degenerativo. Este, possivelmente, encontra-se numa progressão franca, não obstante aparentemente silenciosa, quando se busca apenas sinais motores [JELLINGER, 2009].

1.3 SINAIS PRÉ-MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON

De forma até este momento hipotética, pode-se dizer que as fases que antecedem o diagnóstico formal de DP podem ser divididas da seguinte forma: (i) fase pré-diagnóstica - casos com algum dos sinais motores cardeais, porém ainda sem o segundo sinal necessário para completar o critério para diagnóstico sindrômico de parkinsonismo e subsequente categorização etiológica; (ii) fase pré-motora - refere-se a uma parte do período entre o início do processo degenerativo e o desenvolvimento da DP com os sinais motores clássicos; neste período, existem características mensuráveis representadas pelos SNM; (iii) fase pré-clínica - outra parte do período entre o início do processo degenerativo e o desenvolvimento da DP, no qual o indivíduo é *totalmente* assintomático, tanto sob aspectos motores quanto não motores, porém apresenta anormalidades características em exames de neuroimagem funcional envolvendo vias dopaminérgicas demonstradas por técnicas específicas de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET) [SIDEROWF & LANG, 2012].

Um dos interesses práticos desta categorização está na possibilidade da intervenção com fins reparadores ou protetores durante os estágios iniciais da marcha dos eventos degenerativos. Dentre as três fases citadas, ainda considerando-se aspectos práticos, a pré-motora recebeu uma cota significativa de atenção nas últimas décadas, especialmente aludindo à busca de seu fenótipo. Este, por sua vez, será discutido nesta introdução, junto à descrição dos demais SNM da DP.

1.4 DEGENERAÇÃO NIGRAL SUBCLÍNICA

Estudos neuropatológicos e funcionais foram os primeiros a sugerir a existência de um período de latência entre o início da degeneração da SNc e a DP com manifestações motoras típicas. Um exemplo relevante foi o ilustrado no estudo patológico *post mortem* de Barolin et al. de um paciente com parkinsonismo unilateral que apresentava redução da dopamina estriatal bilateral, mais intensa no lado contralateral aos sintomas motores. Neste caso, a concentração de dopamina ipsilateral estava também reduzida comparada a indivíduos sadios, mas não o suficiente para causar sintomas no hemisfério correspondente [BAROLIN et al., 1964].

Estudos posteriores expuseram a noção, hoje amplamente conhecida, de que os sinais cardiais motores da DP não se manifestam até que haja uma redução do conteúdo dopaminérgico estriatal secundário à degeneração da SNc além de certo limiar. Em números relativos, esta redução varia ao redor de 80% da dopamina estriatal com pelo menos 60% de perda neuronal nigral. Neste período, a disfunção motora secundária ao processo fica relativamente preservada por vários mecanismos compensatórios que atuam de forma eficiente até que se rendam à quantidade de degeneração cumulativa e os sintomas motores apareçam [ROSS et al., 2003; DAUER & PRZEDBORSKI, 2004]. Estudos que avaliaram a contagem celular da SNc em controles sadios e pacientes com DP em várias fases mostraram que sujeitos controle idosos têm uma perda linear de neurônios dopaminérgicos de 4,7% a cada 10 anos, enquanto que a mesma contagem em pacientes com DP mostra uma perda no mesmo período ao redor de 45% [MORRISH et al., 1998]. Estes estudos mostraram também que a perda neuronal na DP é exponencial, mais intensa nas fases iniciais, atenuando-se com a progressão da doença. Usando esta escala de perda neuronal, foi estimado que o período entre o início da perda neuronal e o aparecimento de sinais motores da DP seria de 5 anos. Outros estudos extrapolaram as curvas teóricas de conteúdo celular da via dopaminérgica nigroestriatal em pacientes com DP e indivíduos sadios, estimando um período bem mais longo, de até 30 anos [FUENTE-FERNANDEZ et al., 2011].

Finalmente, estudos de neuroimagem funcional usando técnicas de PET e SPECT trouxeram informações importantes sobre o curso temporal da degeneração nigral na DP refletindo o que já foi descrito em estudos patológicos: existe redução de captação dos marcadores detectados nas técnicas de PET usando 18F-fluorodopa e SPECT de transportadores de dopamina tanto contralateral quanto ipsilateral em casos de doença inicial com sintomas unilaterais [MAREK et al., 1996]. Isto posto, após décadas de refinamentos, estas técnicas de neuroimagem demonstraram sensibilidade suficiente para detectar a fase pré-motora da DP, possibilitando seu uso em situações ainda mais específicas e que geraram conclusões importantes como, por exemplo, a identificação de déficits dopaminérgicos em familiares assintomáticos de pacientes com formas monogênicas de parkinsonismo, e em gêmeos discordantes para DP [STIASNY-KOLSTER et al., 2005]. Outra utilidade deste tipo de estudo de neuroimagem foi o seguimento longitudinal da redução de captação dos marcadores de dopamina estriatal. Alguns destes estudos acompanharam pacientes com exames repetidos por até 7 anos, mostrando um declínio anual de captação entre 6 e 13% em casos de DP frente a 0 a 2,5% em indivíduos de um grupo controle [RAVINA et al., 2005].

Da mesma forma que os estudos patológicos, baseados neste padrão de declínio funcional, estimou-se que o período entre o início da perda de marcadores estriatais e o do aparecimento dos sintomas motores poderia variar entre 3 e 40 anos, dependendo de fatores como a população estudada (início recente *versus* doença avançada), índice de declínio encontrado e o intervalo entre os exames, e tipo de marcador usado [RAVINA et al., 2005]. Ademais, aceitando-se a hipótese de que o processo degenerativo começa em regiões mais caudais, chegando a SNc apenas em sua terceira fase, deve-se consentir que este período estimado seja ainda maior.

1.5 DEGENERAÇÃO EXTRANIGRAL

A visão da DP como uma doença multissistêmica não restrita às vias nigroestriatais não é nova, porém o estudo de Braak et al. [BRAAK et al., 2004], já citado nesta introdução, demonstrou não somente que o processo degenerativo

começa em estruturas não dopaminérgicas no tronco cerebral ou até no sistema autonômico periférico, mas também influenciou a forma com a qual interpretamos sinais aparentemente inespecíficos que podem ser detectados no decorrer da doença.

Ainda segundo esta hipótese, o processo patológico não apenas começa em áreas definidas do sistema nervoso, mas também avança de forma sequencial e previsível. Assim, até o processo afetar a SNc, componentes dos sistemas autonômicos e outras estruturas do tronco cerebral já estão densamente comprometidos. A partir da fase em que os sinais motores aparecem, outros núcleos do tronco cerebral passam a ser afetados, até que, finalmente, o processo degenerativo alcança o córtex temporal anteromedial e o neo-córtex, começando por áreas associativas, pré-frontais, e, por fim, regiões sensitivas, motoras e pré-motoras [BRAAK et al., 2004].

Este conceito, porém, não escapa de críticas e entre 6 e 43% dos casos descritos em outros estudos patológicos publicados desde então não preenchem ou não se adaptam perfeitamente a este modelo, especialmente no aspecto sequencial [BURKE et al., 2008]. Por exemplo, um estudo que avaliou casos confirmados patologicamente de DP com a intenção de testar o modelo de Braak, mostrou que a distribuição dos marcadores patológicos ocorre com um padrão consistente, porém mostrou também que a densidade patológica do tronco era diferente da cortical, indicando que o acúmulo da degeneração nestas duas regiões ocorre de forma independente. Outro ponto importante foi a falta de uma correlação adequada entre os achados clínicos e patológicos em termos de duração e gravidade dos sintomas motores e não motores, bem como entre a densidade de perda neuronal e estas mesmas variáveis clínicas [JELLINGER, 2009b]. Finalmente, quase 10% dos casos de outras séries patológicas apresentam marcadores do processo degenerativo no mesencéfalo e córtex, porém não nas regiões mais caudais do tronco, contrariando o modelo de uma progressão ascendente a partir da medula [KINGSBURY et al., 2010].

Independente da falta de consonância dos estudos patológicos na DP, especialmente em termos de sua distribuição dinâmica no decorrer da doença, a

literatura mostra de forma unânime que seus marcadores distribuem-se de forma progressiva e difusa, avançando, em uma ou outra fase da doença, para áreas subcorticais e corticais, não restritas ao sistema motor.

1.6 PREVALÊNCIA E IMPACTO DOS SINAIS NÃO MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON

A maioria, se não todos os pacientes com DP, apresenta sinais ou sintomas não motores. Um levantamento, que incluiu 1.072 pacientes com DP usando um questionário estruturado, realizado na Itália demonstrou que 98,6% dos casos apresentavam pelo menos um dos SNM estudados, incluindo mais comumente sintomas psiquiátricos, sensitivos e relacionados ao sono. Em média, neste estudo cada paciente apresentava cerca de oito sintomas, crescendo de acordo com a duração da doença e sua gravidade [BARONE et al., 2009].

Estes SNM podem ocorrer em qualquer momento no curso da doença, todavia alguns são geralmente descritos nas fases iniciais, como o transtorno comportamental do sono com movimento rápido dos olhos (REM), distúrbios olfativos e constipação. Outros tendem a ocorrer nos estágios mais avançados, tais como psicose e déficits cognitivos. Um terceiro grupo de tais sintomas não tem uma relação evidente com estágios da doença, incluindo a depressão e formas de disautonomia [CHAUDHURI et al., 2011].

O impacto funcional e sobre a qualidade de vida relacionado aos SNM é muito significativo, igualando ou mesmo superando aquele relacionado aos sintomas motores comuns da DP [BARONE et al., 2009]. Uma revisão abrangente da literatura a respeito dos principais determinantes da qualidade de vida (QV) na DP mostrou que este indicador tende a se deteriorar nas fases mais avançadas, porém não existe uma correlação próxima entre a duração da doença e escores de avaliação clínica com a QV. Por outro lado, a presença e a gravidade de sintomas relacionados à depressão, distúrbios cognitivos e do sono têm forte correlação com os escores de QV. Esta revisão mostrou também que em metade dos estudos o principal limitador da QV era

um SNM, igualando-se neste sentido àquele determinado por sinais motores classicamente considerados refratários e incapacitantes como IP e distúrbios de marcha [SCHRAG, 2006]. Sob uma perspectiva diferente, um estudo que avaliou os principais fatores limitantes das atividades da vida diária (AVD) em pacientes submetidos a cirurgia estereotáxica com estimulação cerebral profunda para tratamento da DP mostrou que após nove anos da intervenção os sinais não axiais, incluindo tremor, rigidez e bradicinesia, mantiveram-se relativamente estáveis. Contudo, os sinais axiais (IP e distúrbios de marcha) e SNM passaram a exercer uma influência negativa cada vez maior, refletida por níveis de funcionalidade iguais ou piores que aqueles observados antes da cirurgia [ZIBETTI et al., 2011].

1.7 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DOS SINAIS NÃO MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON

Discutiremos a seguir alguns pontos importantes sobre cada um dos sintomas e sinais não motores descritos acima.

1.7.1 DÉFICIT OLFATIVO

A primeira descrição de déficit olfativo na DP foi feita há quase 40 anos [ANSARI & JOHNSON, 1975] e cinco anos depois esse SNM já foi descrito como precoce e um “precursor dos sinais motores” [KORTEN & MEULSTEEM, 1980]. No decorrer da década de 80, estudos demonstraram que tanto a discriminação quanto o limiar de detecção e a identificação de odores são anormais na DP [WARD et al., 1983; QUINN et al., 1987]. Além disso, estudos sequentes mostraram que o déficit olfativo nestes casos independe do subtipo de odor, da idade de início, tempo de evolução, estágio e gravidade da doença, lateralidade e fenótipo motor, do tratamento e da presença de déficit cognitivo [DOTY et al., 1988, 89, 91, 92]. Finalmente, um estudo mais recente demonstrou que a hiposmia não flutua nos períodos *on* e *off* [SAIFEE et al., 2010]. A combinação destas informações indica que esta disfunção não está diretamente relacionada com a disfunção dopaminérgica ou com o processo degenerativo responsável pelos sinais motores da DP. De fato, um estudo que avaliou inervação

colinérgica e dopaminérgica concluiu que o déficit colinérgico, especialmente localizado no córtex límbico, representa um determinante mais robusto do déficit olfativo na DP que a deservação nigroestriatal dopaminérgica [BOHNEN et al., 2010].

Do ponto de vista fisiopatológico, a presença de CL no bulbo olfatório parece ser um achado constante em pacientes com DP sintomática, ocorrendo em 100% dos casos examinados *post-mortem*. De forma congruente com a hipótese de Braak et al. descrita acima [BRAAK et al., 2004], que propõe que o processo degenerativo na DP começa também no bulbo olfatório e núcleo olfatório anterior, perda da sensibilidade olfativa ocorre em 70 a 90% dos pacientes com DP, incluindo casos recém-diagnosticados e que ainda não receberam qualquer forma de tratamento [HOYLES & SHARMA, 2013]. Além de ser parte inerente à doença estabelecida, diversas evidências sugerem e fundamentam a hipótese de que a hiposmia é um sinal pré-motor precoce da DP, a começar pelo fato de que a presença de CL na SNc é invariavelmente acompanhada destes marcadores patológicos nas estruturas olfatórias. O oposto, entretanto, nem sempre é verdadeiro, isto é, muitos casos apresentam CL no bulbo olfatório com SNc intacta. O espaço de tempo entre a manifestação da hiposmia e o surgimento dos sinais motores é ainda desconhecido e pode ser de vários anos [NOYCE et al., 2012].

Os distúrbios olfatórios foram também estudados como instrumentos no diagnóstico diferencial de parkinsonismo. Ainda no início da década de 90, demonstrou-se que déficits olfativos poderiam distinguir DP esporádica de tremor essencial, de tremor distônico e de paralisia supranuclear progressiva (PSP) [BUSENBARK et al., 1992, DOTY et al., 1993]. Depois, essa mesma conclusão foi determinada em relação à atrofia de múltiplos sistemas (AMS), degeneração córtico basal (DCB) e parkinsonismo monogênico por mutação do gene PARK2 e PINK1 [KERTELGE et al., 2010; ALCALAY et al., 2011], enquanto que casos com mutações no gene LRRK2 apresentam resultados intermediários com déficits menos profundos que os típicos da DP [SILVEIRA-MORIYAMA et al., 2010; MARRAS et al., 2011].

O principal estudo longitudinal mostrando que o déficit olfativo pode preceder a DP foi realizado em Honolulu, nos Estados Unidos, pelo grupo de Ross et al. que publicou uma série de artigos mostrando que no seguimento longitudinal de mais de 2.000 idosos neurologicamente saudáveis, aqueles com déficit olfativo comprovado tinham um risco maior de desenvolver DP sintomática no seguimento clínico ou, quando permaneciam assintomáticos, de apresentarem CL na SNc ao exame *post-mortem* [ROSS et al., 2008]. Outros estudos que fortalecem a ideia de que o distúrbio de olfação precede o aparecimento da DP incluem o de Berendse et al. de 2001, e seu seguimento, Ponsen et al. de 2004, que mostraram o desenvolvimento de sinais de DP em casos de um grupo de “alto risco”, que incluiu familiares de pacientes com DP que tinham hiposmia, enquanto que nenhum familiar sem hiposmia desenvolveu DP após dois anos [BERENDSE et al., 2001; PONSEN et al., 2004].

Finalmente, um estudo que avaliou as possíveis associações entre déficit olfativo e o risco do desenvolvimento de demência na DP num período de observação de três anos usando estudos de imagem funcional mostrou que as áreas associadas com função olfativa têm uma relação próxima com o declínio cognitivo. Além disso, o estudo mostrou que graus mais profundos de hiposmia representam um fator proeminente como indicador do aparecimento subsequente de demência na DP [BABA et al., 2012].

1.7.2 TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM

Fisiologicamente, mudanças do padrão de ativação neuronal e liberação de neurotransmissores específicos no tronco cerebral durante o sono REM induzem, entre outros fenômenos, inibição motora e atonia muscular. O transtorno comportamental do sono REM (TCR) é uma parassonia caracterizada pela perda dessa atonia muscular normal durante esta fase do sono [SCHENCK & MAHOWALD, 2002].

O diagnóstico ideal é feito com estudo polissonográfico demonstrando atividade muscular excessiva, mantida ou intermitente, do tônus das derivações submentonianas ou dos membros durante a fase do sono REM [POSTUMA & MONTPLAISIR, 2009]. Clinicamente, o diagnóstico pode também ser definido usando dados de história por

instrumentos que vão desde os critérios formais do Manual de Desordens do Sono da Academia Americana de Medicina do Sono [DIAGNOSTIC CLASSIFICATION STEERING COMMITTEE, 1990] até o uso de uma única pergunta com resposta categórica tipo sim ou não [POSTUMA et al., 2012].

O quadro típico inclui a descrição de movimentos associados a conteúdo de sonhos e comportamento agressivo com interpretação destes. Uma vez que o conteúdo do sonho nestes casos tende a envolver situações conflituosas, geralmente há a interrupção do sono do paciente e / ou de seu parceiro de cama, este estando sujeito ocasionalmente a ataques físicos, incluindo descrições de trauma de gravidade significativa [SCHENCK & MAHOWALD, 2002]. Pacientes com DP e TCR provavelmente têm uma distribuição do processo degenerativo diferente daqueles com DP sem TCR, uma vez que o substrato mais provável deste distúrbio do sono envolve o tegmento da ponte e os núcleos mediais do bulbo [POSTUMA et al., 2013]. Clinicamente, esta associação traz consigo manifestações bem particulares, como piores escores motores de marcha e IP, menor amplitude de resposta motora ao levodopa, maior frequência de hipotensão ortostática e déficit de percepção visual de cores. Do ponto de vista comportamental, o TCR é associado a sonhos vívidos e alucinações visuais, além de ser um sinal de alerta para a ocorrência de demência e outros déficits cognitivos específicos envolvendo memória verbal episódica, funções executivas, processamento visuoespacial e de percepção visual [POSTUMA & MONTPLAISIR, 2009].

Curiosamente, um estudo que analisou a qualidade dos movimentos realizados durante episódios de TCR demonstrou que estes não têm o padrão do parkinsonismo assimétrico observado durante a vigília, sendo rápidos, amplos, coordenados e simétricos, porém violentos, balísticos e ocasionalmente repetitivos, sugerindo que na fase do sono REM possa existir um reestabelecimento transitório do funcionamento dos núcleos da base. Alternativamente, o parkinsonismo pode desaparecer durante o sono REM porque nesta fase os movimentos gerados seguem diretamente pelo trato piramidal até os neurônios motores periféricos, desviando o sistema extrapiramidal e não encontrando a barreira fisiológica responsável pela atonia dessa fase do sono no tronco cerebral [DE COCK et al., 2007].

TCR ocorre em até metade dos pacientes com DP e é, assim como a hiposmia, um sintoma pré-motor bem estabelecido. Em quase metade destes pacientes com DP e TCR, a complicação do sono antecede o aparecimento do parkinsonismo em vários anos. O intervalo desde o início dos sintomas de TCR e motores da DP é de 11 a 12 anos, mas pode variar desde 1 a até 20 [POSTUMA & MONTPLAISIR, 2009]. Por outro lado, casos de TCR aparentemente idiopático são incomuns e têm uma chance de cerca de mais de 50 % de desenvolver alguma doença neurodegenerativa após 12 anos de seguimento, incluindo DP em metade destes casos, seguido por demência com CL (DCL), doença de Alzheimer e AMS [POSTUMA et al., 2009b]. Outro aspecto importante é que aqueles indivíduos com TCR aparentemente idiopática com maior chance de desenvolver DP têm características do sono peculiares, incluindo maior proporção de sono REM, mais movimentos periódicos dos membros inferiores por hora de sono não REM e perda de atonia muscular mais intensa [VENDETTE et al., 2007; POSTUMA et al., 2010].

Finalmente, apesar de o TCR ser descrito em formas de parkinsonismo atípico com fundo patológico relacionado a sinucleinopatias, particularmente AMS e a DCL, sua ocorrência na PSP, apesar de menos frequente, não pode ser ignorada, indicando a noção de que esta parassonia pode não estar relacionada a uma forma molecular específica, mas sim a uma progressão específica do processo degenerativo [SIXELDORING et al., 2009].

1.7.3 DISTÚRBIOS COMPORTAMENTAIS

Distúrbios do humor são comuns na DP, ocorrendo em mais de um quarto dos casos recém diagnosticados. Vários estudos também demonstraram que indivíduos com depressão têm de 2,2 a 3,2 vezes mais chances de desenvolver DP em comparação com grupos controle saudáveis [STARSTEIN et al., 2012]. Apesar dos dados disponíveis a respeito desta correlação serem menos conclusivos que para hiposmia e TCR, o aparecimento de sintomas depressivos pode preceder os motores, com pico ao redor de 3 a 6 anos antes do diagnóstico de DP. Um destes estudos avaliou 1.358 pacientes com depressão e 67.570 indivíduos saudáveis pareados para

idade e sexo por um período médio de 15 anos. Nesta investigação, a chance da ocorrência de DP naqueles com uma história de depressão foi 3,13 vezes maior que controles sem depressão [SCHUURMAN et al., 2002]. Outro estudo epidemiológico também encontrou resultados semelhantes com uma chance 2,95 vezes maior da ocorrência de DP entre indivíduos com depressão. Nestes estudos e na literatura de modo geral, depressão é considerada um fator de risco, assim como história familiar e vida em ambiente rural, e não necessariamente um sintoma pré-motor [LEENTJENS et al., 2003].

No decorrer da doença, a depressão é um dos principais marcadores de má QV e perda funcional, ocorrendo em cerca de 40% dos pacientes em estudos transversais e mais de 70% em estudos longitudinais [SCHRAG, 2006]. O diagnóstico da depressão na DP pode ser complexo, uma vez que alguns dos sinais da própria doença podem mimetizá-la. Além disso, existem particularidades quanto à presença e a intensidade de alguns sintomas em relação aos da depressão na população geral: na DP a depressão tende a manifestar-se com componentes maiores de ansiedade, pessimismo, falta de esperança, retração social, introversão e pensamentos auto-depreciativos, havendo, por outro lado, menos sentimento de culpa, ideação de morte e suicídio [AARSLAND et al., 2011].

A depressão na DP é provavelmente multifatorial, envolvendo um substrato neurobiológico permeado por evidências de um componente reativo relacionado à convivência com uma doença crônica neurodegenerativa e suas complicações e limitações. Por exemplo, o estudo de Rickards et al. mostrou que a frequência de depressão é alta na fase inicial da DP, quando o paciente recebe o diagnóstico, diminuindo quando inicia o tratamento, refletindo a clássica “fase de lua de mel”, e aumentando novamente com a progressão dos sintomas em fases mais avançadas. Além disso, a depressão na DP tem relação direta com a gravidade de seus sintomas motores e pode oscilar junto com as flutuações motoras, refletindo o efeito farmacológico do levodopa [RICKARDS, 2005]. As bases biológicas da depressão têm também um fundamento patológico, relacionado com a presença de marcadores de degeneração próprios da DP em estruturas serotoninérgicas e noradrenérgicas como os núcleos da rafe e estruturas límbicas [AARSLAND et al., 2011].

Ainda sob o aspecto comportamental, uma personalidade pré-mórbida na DP tem sido bem estudada nos últimos 30 anos, incluindo uma descrição relativamente uniforme que inclui termos como introversão, inflexibilidade de comportamento e pensamento com menos abstração, confiabilidade, responsabilidade, lealdade, subordinação, menor tendência à liderança, atitude conservadora e autoprotetora com intenso autocontrole e dificuldade em expressar agressividade. Infelizmente, estes aspectos são todos muito comuns na população geral e pouco específicos para a DP [ISHIHARA & BRAYNE, 2006].

1.7.4 CONSTIPAÇÃO

A história clínica de constipação é frequente no momento do diagnóstico de DP, sendo também descrita antes do aparecimento de sinais motores. Como sintoma pré-motor, este sintoma foi descrito num período variável que pode chegar a até 24 anos antes do aparecimento do parkinsonismo em estudos com diferentes metodologias [NOYCE et al., 2012]. O risco de ocorrência de DP num estudo longitudinal de 6.790 indivíduos do sexo masculino com constipação foi 2,7 vezes maior que naqueles sem este sintoma. Neste estudo, o tempo entre a avaliação inicial para a constatação de constipação até o diagnóstico de DP foi de 12 anos, variando entre dois meses e 24 anos [ABBOTT et al., 2011].

O suporte patológico desta relação vem da observação de que 9 a 17% dos indivíduos sadios têm agregados de α -sinucleína no sistema autonômico periférico, incluindo plexos abdomino-pélvicos, cardíaco e mientérico do esôfago, gânglios simpáticos e nervo vago [POUCLET et al., 2012]. Assim, do ponto de vista fisiopatológico, a constipação pode refletir tanto este envolvimento periférico quanto mecanismos centrais que causariam disfunção do assoalho pélvico. Alguns destes indivíduos com patologia autonômica periférica apresentam ainda CL no sistema nervoso central e outros têm sinais pré-motores como DCR, anormalidades estriatais em exames funcionais ou mesmo DP pré-diagnóstica como descrito acima, isto é, a presença de um sinal cardeal sutil, que ainda não preenchia critérios formais para DP [ABBOTT et al., 2007; CERSOSIMO & BENARROCH, 2012].

1.7.5 PERDA DE PESO

Diversos estudos demonstraram que pacientes com DP apresentam menor índice de massa corporal (IMC) em comparação com controles sadios pareados para sexo e idade. A etiologia parece ser multifatorial, ligada à presença de discinesias, mudança de hábitos alimentares, efeito da medicação (especialmente levodopa), maior tempo para ingestão das refeições levando a menor aporte energético e saciedade precoce, além de estar potencialmente relacionada com alterações fisiológicas intrínsecas do processo neurodegenerativo. Por exemplo, a concentração de leptina, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), e hormônio tireoestimulante foram investigados em pacientes com DP e perda de peso em comparação com controles com DP, porém sem histórico de perda de peso. Este estudo encontrou níveis plasmáticos significativamente menores de leptina e maiores de IGF-1 na DP em comparação com o grupo controle [CHESHIRE & WSZOLEK, 2005; MUNHOZ & RIBAS, 2005].

O início da perda de peso na DP não tem uma correlação definida com os estágios da doença, podendo ser precoce e até mesmo preceder o aparecimento dos sinais motores. Um estudo prospectivo que examinou as mudanças do IMC em 468 pacientes com DP usando dados antropométricos coletados antes do aparecimento dos sintomas motores e durante o seguimento no curso da doença mostrou que a massa corporal média manteve-se estável na maioria dos indivíduos até um período variável que antecedeu o início dos sinais motores. Este período variou de alguns meses a até quatro anos. Curiosamente, este estudo mostrou uma tendência ao aumento da ingestão calórica ao mesmo tempo em que o IMC diminuía. No decorrer da doença, a redução de IMC seguiu um processo contínuo com a mesma tendência do período pré-motor, indicando que, sejam lá quais forem os processos que desencadeiam esta alteração precoce de IMC, eles são relativamente uniformes e seguem a progressão da doença [CHEN et al., 2003].

1.7.6 DEFICIT COGNITIVO

Disfunção cognitiva em diversos graus são características comuns da DP e, considerando-se o modelo de progressão patológico já descrito por Braak, pode ser uma consequência natural da fase final da doença [BRAAK et al., 2004]. O diagnóstico de demência também é particularmente comum na DP, sendo descrito em cerca de 20% dos casos de DP em estudos transversais [MUNHOZ et al., 2010], e em até 80% em estudos longitudinais, tendo uma incidência pelo menos quatro vezes maior do que na população geral [AARSLAND et al., 2008]. Além disso, apesar de serem mais comuns e intensos em seus estágios mais avançados, déficits cognitivos que não causam disfunção suficiente para preencher os critérios diagnósticos de demência podem estar presentes no início do curso da doença, com anormalidades em testagens neuropsicológicas detectadas em até 24% dos pacientes no momento do diagnóstico inicial da DP. Finalmente, aqueles que apresentam o diagnóstico formal de demência, o apresentarão por um período médio de 4 anos durante o curso da doença [AARSLAND et al., 2003].

Disfunções cognitivas tendem a exacerbar as deficiências causadas pelos sintomas motores na DP. De fato, a presença de comprometimento cognitivo ou demência em pacientes com DP está associada à perda de independência, má QV e uma redução no tempo de sobrevivência. Além disso, os indivíduos em estágio avançado da DP que desenvolvem demência quase sempre apresentam um declínio funcional que segue um padrão estereotipado, indicando que o início deste sinal anuncia a necessidade de cuidados mais intensivos e maior risco de mortalidade [LEVY et al., 2002]. Assim, o aparecimento e progressão do déficit cognitivo na DP têm uma influência importante no manejo do paciente e em seu prognóstico.

A fenomenologia dos sintomas cognitivos específicos associados à DP varia provavelmente refletindo o substrato neuropatológico heterogêneo subjacente. As deficiências cognitivas mais comuns são déficits de atenção, funcionamento executivo e processamento visuoespacial, embora os pacientes também possam apresentar diferentes graus de perda de memória que podem ser, em alguns casos, secundária à disfunção frontal (ou seja, funcionamento executivo) de resgate de informações. Da

mesma forma, a demência na DP não se caracteriza por um déficit intrínseco da linguagem, mas pode estar associado a dificuldades no processamento e composição de frases, que também são disfunções executivas [GALVIN et al., 2006]. Algumas linhas de pesquisa propõem que as dificuldades executivas na DP são um fenômeno precoce devido ao estímulo dopaminérgico alterado no córtex frontal, ao passo que deficiências no funcionamento visuoespacial e memória semântica correspondem ao envolvimento neuropatológico posterior do córtex temporal e parietal, sendo esses os que conferem um risco maior de demência na DP [YARNALL et al., 2013].

Dentre os fatores de risco para demência na DP, a idade é o mais importante. Por outro lado, o aumento do risco de demência relacionado à idade não parece estar associado a possível influência da idade de início dos sintomas motores, em outras palavras, pacientes desenvolvem demência numa média de idade semelhante, independente de quando aparecem os sinais motores [KEMPSTER et al., 2010]. Outros estudos demonstraram ainda que o declínio cognitivo na DP também se correlaciona com a gravidade da disfunção motora, sexo masculino, baixa escolaridade, alucinações visuais e a presença de rigidez e bradicinesia axiais [BUTER et al., 2008].

A base patológica para a demência na DP é, em parte, relacionada à propagação de CL ao córtex, que ocorre nos estágios mais avançados da doença [BRAAK et al., 2004]. Por outro lado, outros estudos mostram que a patologia do déficit cognitivo na DP é, provavelmente, multifatorial, incluindo CL e patologia típica da doença de Alzheimer, juntamente com outros fatores relacionados com a idade e outras co-morbidades [HALLIDAY et al., 2014].

O impacto do tratamento também deve ser considerado, uma vez que intervenções farmacológicas e não farmacológicas podem agravar déficits cognitivos incipientes [LEROI et al., 2006]. Uso de anticolinérgicos, por exemplo, classicamente reforça as manifestações cognitivas da DP, da mesma forma que o uso de estimulação cerebral profunda. Nestes casos, embora a função motora responda bem à cirurgia, a qualidade de vida tende a declinar após os primeiros 6 meses, provavelmente, em parte por causa do declínio cognitivo, que parece ser mais expressivo quando o alvo desta intervenção é o núcleo subtalâmico [WITT et al., 2008].

1.7.7 PSICOSE

Sintomas psicóticos, como alucinações e delírios são comuns em pacientes com DP, ocorrendo entre 10 e 80% dos casos, dependendo da definição e população estudada. Os fatores de risco incluem déficit cognitivo, demência, idade maior que 65 anos, doença avançada, duração mais longa, presença de distúrbios do sono, depressão, distúrbios visuais e uso de boa parte dos medicamentos necessários para o tratamento dos sintomas motores da DP, mas incluindo frequentemente os agonistas dopaminérgicos, levodopa, amantadina e anticolinérgicos [FRIEDMAN, 2010]. Do ponto de vista patológico, psicose pode estar relacionada com diferentes achados patológicos e moleculares, porém os achados mais consistentes indicam a presença de CL no córtex temporal / límbico [HARDING et al., 2002; KALAITZAKIS et al., 2009].

Os critérios diagnósticos incluem a presença de pelo menos um dos seguintes sintomas: ilusões, falsa sensação de presença, alucinações e delírios, obviamente no contexto do diagnóstico prévio de DP usando os critérios do QSBBC. Além disso, os sintomas psicóticos devem ser recorrentes ou contínuos por pelo menos um mês [RAVINA et al., 2007]. Alucinações visuais tendem a serem as formas mais comuns, podendo incluir desde vultos até imagens bem formadas com interações complexas com o paciente. Alucinações auditivas e de outras funções sensoriais são bem menos comuns [GOETZ et al., 2003].

Como mencionado anteriormente, sintomas psicóticos são mais comuns em paciente com déficits cognitivos. No caso de um déficit sub-clínico, a presença de psicose deve ser encarada como um prenúncio iminente de distúrbios cognitivos e demência. Desta forma, as chamadas alucinações “benignas” fazem, na verdade, parte de um processo progressivo e com um prognóstico potencialmente maligno [GOETZ et al., 2003].

A despeito das observações já citadas tangendo o impacto funcional e na QV relacionado aos SNM, até recentemente estes recebiam pouca atenção dos clínicos. Em parte, isso ocorria por desconhecimento e dificuldades em conduzir uma avaliação mais profunda e dispendiosa num sistema que tem limites de tempo e recursos. Por

outra parte, muitos pacientes e seus cuidadores interpretam sintomas não motores como sendo também não parkinsonianos, não merecedores de avaliação por um especialista em doenças neurológicas.

1.8 SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS

Síndrome de pernas inquietas (SPI) e a DP compartilham o mesmo efeito benéfico relacionado ao tratamento com drogas dopaminérgicas, logo, a relação entre ambas tem sido frequentemente discutida na literatura [LEE et al., 2009; MOLLER et al., 2010]. A SPI é definida por cinco critérios diagnósticos introduzidos pelo grupo internacional de estudo da SPI [ALLEN et al., 2003]:

- Sensação da necessidade intensa e irresistível de mover os membros inferiores, geralmente acompanhada ou causada por sensações desagradáveis de caráter parestésico;
- As sensações nos membros inferiores iniciam-se ou pioram durante períodos de repouso, enquanto o indivíduo está na posição deitada ou, menos frequentemente, sentado;
- Os sintomas são total ou parcialmente aliviados pelo movimento, como caminhar ou alongamento;
- Os sintomas ocorrem ou são agravados no fim do dia; e
- Não existe outra causa que possa justificar os sintomas (por exemplo, mialgia, estase venosa, edema, artrite, desconforto posicional, etc.).

Embora a associação de RLS e DP tenha sido abordada em um número razoável de estudos, dados sólidos sobre a prevalência de SPI em pacientes com DP ainda não existem. Isto ocorre em parte devido à falta de utilização de critérios diagnósticos uniformes, falta de um grupo controle apropriado e o fato de que os sintomas da SPI podem ser mimetizados por outras condições relativamente comuns na população com DP (por exemplo, polineuropatias, mielopatias e acatisia) [GJERSTAD et al., 2011]. Desta forma, a prevalência de SPI na DP varia amplamente, sobrepondo-se àquela observada na população geral da mesma idade (entre 4 e 15%), porém estudos caso-controle revelaram prevalências de SPI três a seis vezes maior entre pacientes com DP [TAN et al., 2002; KRISHNAN et al., 2003; BHALSING et al.,

2013].

Outro ponto que pode gerar confusão é o fenômeno de aumentação, uma complicação comum no tratamento da SPI, caracterizado por um agravamento dos sintomas em termos qualitativos (sintomas ocorrendo mais cedo no decorrer do dia ou irradiando-se para outras partes do corpo). Alguns autores propuseram a hipótese interessante de que o tratamento de reposição dopaminérgica de pacientes com DP pode desmascarar ou intensificar uma forma SPI que até então se comportava de forma sub-clínica, induzindo a maior prevalência de SPI nesta doença degenerativa [LEE et al., 2009]. Uma vez que o risco de aumentação parece diferir entre os agentes dopaminérgicos, estudos futuros terão um papel importante para provar se a estratégia de tratamento usado na DP pode ser associada com a maior incidência de sintomas de SPI. No entanto, apesar do fato de que uma disfunção dopaminérgica desempenha um papel importante em ambas as condições, não há atualmente nenhuma evidência complementar de um paralelo genético ou fisiopatológico entre elas.

Para o tratamento da SPI em pacientes com DP, a utilização de agonistas dopaminérgicos de meia vida longa pode ser útil uma vez que os sintomas tendem a ocorrer no fim do dia e à noite. O uso de gabapentina, pregabalina ou opióides pode ser uma alternativa eficaz para a SPI em pacientes com DP que já recebem doses altas de drogas dopaminérgicas [ALLEN et al., 2014].

2 OBJETIVOS

- 1) Investigar, num estudo transversal prospectivo de um grande grupo de pacientes com DP, a frequência de sinais não motores.
- 2) Determinar a correlação entre SNM de impacto funcional significativo (psicose, demência e TCR) e SPI com a gravidade motora da doença.
- 3) Avaliar a utilidade de dados coletados rotineiramente em consultas clínicas (idade, duração da doença, detalhes do tratamento e as estimativas de gravidade da doença) como previsores destes SNM e SPI.
- 4) Determinar a frequência de SPI numa amostra de pacientes com DP.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Todos os pacientes com parkinsonismo acompanhados por um período mínimo de dois anos pelo Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e pela Associação Paranaense de Portadores de Parkinsonismo entre março de 2004 e julho de 2008 foram convidados a participar do estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências de Saúde da Universidade Federal do Paraná: CAAE 0280.0.208.000 / CEP 1816.233.

O diagnóstico sindrômico foi confirmado pelo autor, baseado na presença de pelo menos dois dos sinais cardeais de parkinsonismo. O diagnóstico etiológico foi então determinado pelo autor em concordância com o orientador seguindo o fluxograma descrito na figura 1. Somente casos com um diagnóstico clínico definido de DP foram incluídos, usando os critérios do QSBBC [HUGHES et al., 1992]. Critérios de exclusão foram:

- Diagnóstico etiológico dúbio;
- Diagnóstico etiológico de qualquer forma de parkinsonismo diferente da DP;
- Presença de limitações para a avaliação além das impostas pelos sinais motores de parkinsonismo (acidente vascular cerebral prévio, neurocirurgia estereotáxica funcional, anormalidades ósteo-articulares crônicas e outras de acordo com o julgamento do examinador).

3.2 MÉTODOS

3.2.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Todos os pacientes incluídos foram submetidos a uma avaliação estruturada composta de:

- Anamnese;
- Exame geral e neurológico;

- Resultados de exames complementares; e
- Diagnóstico etiológico.

Estas informações foram documentadas de forma sistemática, num protocolo padrão. Os dados demográficos e clínicos incluíram sexo, idade no momento da consulta, idade de início dos sintomas ou sinais que levaram ao diagnóstico de DP, tempo de doença, presença de história familiar em parentes de primeiro e segundo grau, caracterização fenomenológica e temporal dos sintomas ou sinais motores de parkinsonismo, lateralidade destes sintomas e sinais, presença de SNM específicos (demência, psicose e TCR), sintomas compatíveis com SPI, tratamento utilizado na consulta mais recente e estadiamento. Finalmente, todos os indivíduos foram separados em DP de início precoce, definida arbitrariamente pelo início dos sintomas motores com 45 anos ou menos, ou tardia.

O mesmo examinador avaliou todos os pacientes. Pacientes que concordaram em participar forneceram um consentimento informado e foram instruídos a comparecer a sua próxima consulta agendada sob interrupção do tratamento dopaminérgico por um período de 6 horas. Como as avaliações ocorreram invariavelmente no período vespertino, foi estipulado que todo paciente usasse sua última dose até 08h00 da manhã.

3.2.2 COMBINAÇÃO DE SINAIS MOTORES DE PARKINSONISMO

A combinação dos sintomas foi feita dividindo o grupo avaliado em três fenótipos [GERSTENBRAND & RANSMAYR, 1986]: (i) parkinsonismo RA quando os sintomas não incluíram TR, (ii) TP quando o TR fosse o sintoma predominante, associado a pelo menos um dos demais sinais cardeais, estes descritos pelo paciente como discretos e não debilitantes. Esta definição mais restrita de parkinsonismo TP foi baseada na descrição metodológica de outra referência que avaliou este fenótipo específico [ONDO & LAI, 2005]. O terceiro fenótipo foi a (iii) combinação relativamente balanceada de tremor de repouso, rigidez e bradicinesia (TRB).

3.2.3 ESTADIAMENTO E GRADUAÇÃO MOTORA DOS SINAIS MOTORES DE PARKINSONISMO

O estadiamento foi feito usando a escala de Hoehn e Yahr (H&Y) [HOEHN & YAHR, 1967] (anexo 2), que define, resumidamente: estágio I para doença unilateral, II para doença bilateral, III para doença bilateral com instabilidade postural, IV para presença de dependência, e V para estágio avançado com restrição à cadeira de rodas ou leito. A avaliação motora incluiu também parte da escala unificada para graduação da DP (UPDRS) [FAHN & ELTON, 1987], mais especificamente os itens 13, 14 e 15 da parte II e toda a parte III, avaliando em separado dos sintomas de cada lado do corpo. Um item adicional para o balanço pendular dos braços teve uma avaliação graduada semelhante aos itens do UPDRS (0: normal, 1: de redução discreta, 2: redução moderada, 3: redução importante, 4: ausência de balanço pendular).

Adicionalmente, a graduação de distúrbio de marcha e IP (DMIP) foi calculada utilizando o sub-escore que inclui a soma dos itens 13, 14, 15, 29 e 30 do UPDRS II e III, permitindo uma variação potencial entre 0 e 20 pontos [LOZANO et al., 1995].

3.2.4 ASSIMETRIA E LATERALIDADE DOS SINAIS E SINTOMAS

A apresentação motora foi classificada em formas simétrica e assimétrica baseada numa modificação dos métodos descritos por Lee et al., usando os itens 20 (tremor de repouso), 22 (rigidez), 23, 24, 25 (bradicinesia) da UPDRS e o item de balanço pendular dos braços para aqueles que estivessem em estágios ≤ 4 pela escala de H&Y. Para ser considerada apresentação assimétrica, cada sinal cardinal foi considerado separadamente, com os lados de corpo comparados: tremor de repouso e rigidez necessitaram um mínimo de diferença de um ponto na comparação de lado a lado, enquanto que no caso de bradicinesia a soma dos escores dos três itens da escala UPDRS tinha que ter um mínimo de diferença de 2 pontos. Para os pacientes com o subtipo TRB, pelo menos dois dos três sinais cardinais tinham que ser assimétricos. Para evitar viés de simetria, em casos de subtipo RA, o item para o tremor de repouso (20) não foi incluído e tanto rigidez quanto bradicinesia tinham que ser assimétricas. Finalmente, em casos com o subtipo TD, o item de rigidez (22) foi

incluído somente se graduado ≥ 1 . Em casos de assimetria, o lado predominante de acordo com esses itens da UPDRS teve que ser congruente com o lado de assimetria observado no item de balanço pendular dos braços [LEE et al., 1995].

3.2.5 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS NÃO MOTORAS

Demência foi definida usando os critérios recomendados pela Sociedade de Distúrbios do Movimento (MDS) [EMRE et al., 2007], os itens A e B do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IVR) [AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994].

Presença de psicose foi estabelecida baseada nos critérios diagnósticos propostos pela MDS, que incluem pelo menos um dos seguintes: ilusões, alucinações, falsa sensação de presença ou delírios; estes sintomas devem ocorrer depois do início do parkinsonismo e ser recorrentes ou contínuos por pelo menos um mês, na ausência de co-morbidades psiquiátricas que os justifiquem [RAVINA et al., 2007].

TCR foi definido clinicamente de acordo com história coletada junto ao paciente ou familiar que resida no mesmo domicílio. A história foi considerada positiva quando preenchia os itens B (movimentos associados a conteúdo de sonhos) e C (comportamento agressivo, “interpretação” de sonhos levando a sua interrupção), considerados mínimos para o diagnóstico clínico estabelecido pelo Manual Revisado de Diagnóstico e Codificação de Desordens do Sono da Academia Americana de Medicina do Sono [AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2001].

O diagnóstico de SPI foi determinado pelos critérios clínicos definidos pelo grupo internacional de estudo de SPI: (i) sensação da necessidade intensa e irresistível de mover os membros inferiores, geralmente acompanhada ou causada por sensações desagradáveis de caráter parestésico; (ii) as sensações nos membros inferiores iniciam-se ou pioram durante períodos de repouso, enquanto o indivíduo está na posição deitada ou, menos frequentemente, sentado; (iii) os sintomas são completa ou parcialmente aliviados pela movimentação, particularmente com a deambulação; e (iv) a necessidade de mover os membros inferiores inicia-se ou piora no fim do dia [ALLEN et al., 2003].

3.2.6 REGIME TERAPÊUTICO

As informações a respeito do regime terapêutico usado para o tratamento dos sintomas motores da DP para cada paciente no momento da avaliação foram coletadas separando cada agente de acordo com suas classes específicas: levodopa, agonistas dopaminérgicos (pramipexol e bromocriptina), inibidores da monoamino oxidase (selegilina), anticolinérgicos (trixifenidil e biperideno), inibidores de catecol-o-metil-transferase (ICOMT) (entacapone e tolcapone) e amantadina.

3.2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises estatísticas foram feitas usando o Projeto R para cálculos estatísticos, um software gratuito disponível na internet e amplamente usado para análises bioestatísticas e produção de gráficos [R PROJECT FOR STATISTICAL COMPUTING, 2002].

3.2.7.1 CÁLCULO DOS MODELOS PREDITIVOS

Para investigar quais características demográficas e motoras poderiam ser preditores da presença de cada sinal ou SNM específico e SPI, utilizamos várias técnicas de otimização de um modelo de regressão logística. A regressão logística estuda como uma série de variáveis pode prever um desfecho binomial, em nosso caso, a presença (valor=01) ou ausência (valor =00) de cada um dos quatro achados não motores de interesse. Para selecionar quais variáveis têm uma influência estatisticamente significativa sobre este desfecho, foi usado o procedimento de eliminação retrógrada das variáveis independentes, em modelos de regressão logística subsequentes. Inicialmente, os quatro modelos logísticos foram pré-determinados como tendo como variáveis de interesse (variável dependente) cada um dos achados não motores, como variáveis categóricas demência, psicose, TCR e SPI e usou inicialmente como covariáveis todas as 16 variáveis que expressavam dados demográficos ou fatores relacionados a sinais motores (Tabela 1). Entre estes, foram considerados covariáveis contínuas a idade, a duração da doença, o escore da escala de H&Y, o escore da combinação dos itens DMIP, o número de medicamentos usados para o tratamento dos sinais e sintomas motores da DP; enquanto que foram consideradas covariáveis nominais o sexo, a presença ou ausência de assimetria

motora, o início precoce ou tardio da DP, o uso ou não de levodopa, agonista dopaminérgico, amantadina, selegilina, inibidores da COMT e anticolinérgicos, e duas variáveis indicadoras usadas para comparar as formas motoras TP e RA com a forma TRB mais comum, como valor de referência.

Tabela 1. Variáveis demográficas e motoras usadas no processo de regressão logística.

Variáveis contínuas
Idade
Duração da doença
Escore da escala de Hehn & Yahr
Escore de itens de DMIP
Número de medicamentos usados
Variáveis nominais
Sexo
Presença de assimetria motora
Doença de início precoce ou tardio
Uso de levodopa
Uso de agonistas dopaminérgicos
Uso de amantadina
Uso de selegilina
Uso de ICOMT
Uso de anticolinérgicos
Formas motoras

ICOMT: inibidores de catecol-o-metil-transferase

O processo de eliminação retrógrada inicia a testagem com um modelo contendo todas as covariáveis, e vai em passos subsequentes tirando cada uma das que forem consideradas como tendo pior performance. Um novo modelo é feito sem esta variável, e sua adequação é testada na amostra. No passo seguinte, novamente a pior variável é retirada. E assim por diante, até que a retirada de uma variável cause uma diminuição da eficácia do modelo em explicar matematicamente as flutuações observadas nas variáveis de desfecho, indicando, então, que esta variável e outras mais significativas devem permanecer no modelo final.

Para garantir que nenhuma variável que poderia ser significativa na combinação final fique de fora, uma busca passo a passo bidirecional foi realizada em seguida, buscando otimizar os modelos baseados no critério de informação de Akaike (AIC). O

critério usado é: $AIC = -2 \log P + 2 GLE$, onde P representa a probabilidade e GLE o grau de liberdade equivalente, ou seja, o número de parâmetros livres para o modelo paramétrico. O algoritmo repete-se removendo ou adicionando covariáveis até atingir o AIC mínimo; se este não é atingido após 100 ciclos, o processo é finalizado automaticamente. Se em algum ponto, qualquer das covariáveis eliminadas merece novamente sua inclusão na ausência de outras, ela pode ser reintroduzida no modelo. Este procedimento foi aplicado em todo o banco de dados para identificar a melhor combinação de variáveis. Em todas as situações, os resultados convergiram.

Em resumo: o procedimento de eliminação passo a passo iniciou-se com o ajuste de um modelo logístico que teve como covariáveis todas as 16 variáveis demográficas e motoras e como variável dependente (variável de desfecho) a variável categórica de interesse, como, por exemplo, o diagnóstico de demência. Em passos sucessivos, o procedimento então eliminou a “pior” variável incluída, na tentativa de otimizar um modelo que descrevesse os dados, fazendo checagens bidirecionais (retirando e adicionando variáveis) quando necessário. O procedimento terminou quando o critério de otimização, neste caso AIC, chegasse a seu valor mínimo. O procedimento foi aplicado para todo o banco de dados e em subconjuntos do banco de dados para reduzir o efeito de ajuste excessivo.

Depois de determinado cada um dos quatro modelos finais, ou seja, o modelo contendo apenas as covariáveis que afetaram significativamente o desfecho de cada uma das variáveis independentes de interesse, foi realizada uma outra análise com a finalidade de estimar o poder das variáveis selecionadas para o modelo de predição de cada um dos sinais não motores (variável independente). Isso foi feito usando-se um método de validação cruzada. Ajustamos 10 modelos em 10 divisões aleatórias da nossa amostra, sendo feita uma subdivisão destas mesmas em proporção 80 por 20 dos sujeitos. Oitenta por cento dos sujeitos foram usados para fazer o treinamento do modelo e 20% para testar o desempenho do modelo ajustado, gerando então dados de acurácia. Estes dados, nominalmente a sensibilidade e especificidade, foram calculados no decorrer das 10 testagens e então foi feita uma média, para produzir uma curva de característica de operação do receptor (ROC) e calcular a área abaixo

desta curva (AUC). A AUC foi definida seguindo o processo de Mason e Graham [MASON & GRAHAM, 2002]. A AUC é um forte indicativo do poder de predição de um teste. Em relação a sua interpretação, uma AUC de 100% representa um modelo preditivo perfeito e uma área de 50% representa um teste aleatório.

3.2.7.2 ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DAS COVARIÁVEIS ENTRE SI

Para explorar como as variáveis clínicas contínuas correlacionaram-se entre si, foi usado o coeficiente de correlação de Pearson para cada par de covariáveis. Para estudar a associação de SNM e SPI entre si, foi usado o teste do qui ao quadrado (χ^2) independente para cada par de variáveis. Para avaliar se a evidência observada de associação entre SNM e SPI era independente de sua associação com o estágio da escala de H&Y, foi feita a divisão das tabelas de contingência originais em sub-tabelas, uma para cada valor de H&Y (i.e., separamos os sujeitos por estágio desta escala, assim garantindo que somente sujeitos da mesma gravidade estariam em cada subgrupo testado). Aplicaram-se, então, os testes do χ^2 para amostras independentes para seu correspondente da tabela original e comparou-se os valores de p do teste original com aqueles das sub-tabelas de controle. Todas as análises foram realizadas ao final da coleta de dados para todos os 775 pacientes. Nenhuma análise intermediária ou ajustes do protocolo foram realizados.

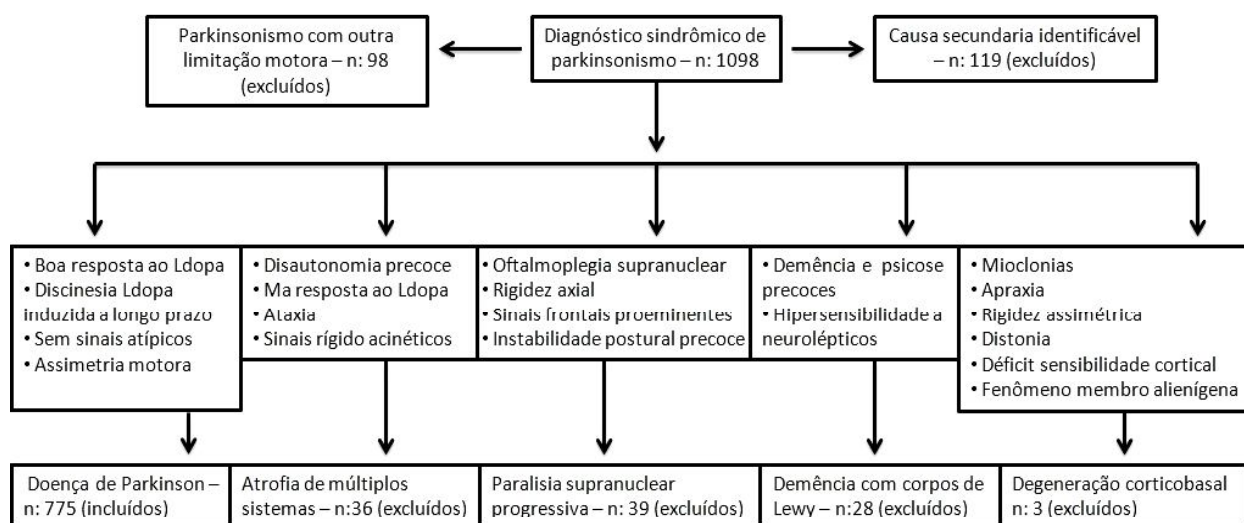
Os resultados dos dados demográficos e características do tratamento, motoras e não-motoras, foram apresentados por meio de médias com seus respectivos desvios padrão para variáveis numéricas contínuas em números absolutos e percentuais para variáveis categóricas e ordenativas. Para se estabelecer a comparação das médias entre dois dos diversos grupos e subgrupos, foi utilizado o teste t de Student. Para a comparação de variáveis categóricas e ordenativas entre dois grupos ou subgrupos, foi utilizado o teste do χ^2 . Para investigar como as variáveis clínicas contínuas correlacionaram-se umas às outras, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para cada par de covariáveis. O nível de significância foi fixado em 5 %.

4 RESULTADOS

4.1 DADOS DA SELEÇÃO DA AMOSTRA TOTAL DE PACIENTES (Figura 1)

Do total de 1.098 casos, 775 (70,6%) pacientes foram incluídos com o diagnóstico final de DP. Uma causa secundária foi identificada em 119 (10,8%) casos, incluindo 68 (6,2% da amostra total) com parkinsonismo medicamentoso, 43 (3,9%) com parkinsonismo vascular, cinco com hidrocefalia de pressão normal e três com parkinsonismo psicogênico; alguma forma de limitação motora não relacionada aos sintomas de parkinsonismo foi identificada em 98 (8,9%) casos. Finalmente, entre os 881 (80,2%) pacientes com alguma forma de parkinsonismo neurodegenerativo, 106 (9,6%) receberam um diagnóstico diferente de DP, incluindo PSP em 39 (3,6%), AMS em 36 (3,3%), DCL em 28 (2,5%), DCB em três.

Figura 1. Fluxograma usado para o diagnóstico diferencial das diversas formas de parkinsonismo e seleção da amostra com diagnóstico final de doença de Parkinson.



4.2 DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

No grupo de 775 pacientes com diagnóstico final de DP, 413 (53,3%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de $67,4 \pm 11,7$ (21 – 94) anos, com média de idade de início dos sintomas de $59,8 \pm 11,9$ (19 – 89) anos e média de duração da

doença de $7,6 \pm 5,2$ (2 – 36) anos. Doença de início precoce ocorreu em 98 (12,6%) casos. História familiar foi considerada positiva em 96 (12,4%) casos de DP (Tabela 2).

4.3 DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

A média dos escores do estadiamento pela escala de H&Y foi de $2,7 \pm 0,9$. Setecentos e cinco (91%) apresentaram sinais motores assimétricos de acordo com os critérios propostos, sendo 376 (53,3%) à direita e 329 à esquerda. A diferença entre lateralidade da apresentação motora não foi significativa ($p: 0,08$, correção de Yates). A combinação de sinais motores cardeais mais comuns foi a TRB em 583 (75,2%), enquanto que a forma RA foi detectada em 133 (17,2%) e a TP em 59 (7,6%). A média da soma dos escores dos itens usados para a avaliação do DMIP foi $5,5 \pm 4,5$ (Tabela 2).

Tabela 2 Características demográficas e dos sinais motores dos pacientes com DP.

	Amostra DP (n: 775)
Sexo masculino, n (%)	413 (53,3)
Média de idade \pm dp, anos	$67,4 \pm 11,7$
Média de idade de início \pm dp, anos	$59,8 \pm 11,9$
Média de duração \pm dp, anos	$7,6 \pm 5,2$
Idade de início \leq 45 anos, n (%)	98 (12,6)
História familiar, n (%)	96 (12,4)
Combinação de sinais motores, n (%)	
TRB	583 (75,2)
RA	133 (17,2)
TP	59 (7,6)
Assimetria motora, n (%)	705 (91)
Direita vs. esquerda, n (valor de p)	376 vs. 329 (0,08)
Escore de DMIP	$5,5 \pm 4,5$
Escore da escala de H&Y, média \pm dp	$2,7 \pm 0,9$

DP: doença de Parkinson; n: número de casos; dp: desvio padrão; TRB: parkinsonismo com tremor de repouso, rigidez e bradicinesia; RA: parkinsonismo rígido-acinético; TP: parkinsonismo tremor predominante; DMIP: distúrbio de marcha e instabilidade postural; H&Y: Hoehn & Yahr

4.4 DADOS DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Trinta e um pacientes não usavam medicamentos para o tratamento sintomático dos sinais motores da DP. Em comparação com o restante da amostra de pacientes com DP, este grupo incluiu pacientes com idade significativamente menor ($63,5 \pm 12,3$ anos de idade, $p: 0,04$), duração mais curta dos sintomas motores ($2,8 \pm 1,2$ anos, mediana 2 anos, $p < 0,000.1$) e gravidade leve a moderada, com escore da escala de H&Y de $1,9 \pm 0,7$ ($p < 0,000.1$).

O regime farmacológico da amostra total dos pacientes com DP estudados incluiu em média $2 \pm 0,6$ (mediana 2) diferentes medicamentos, sendo as formulações contendo levodopa as mais comuns em 638 (82,3%) dos casos (Tabela 3). Agonistas dopaminérgicos eram usados por 400 (51,6%), amantadina por 167 (21,5%), anticolinérgicos por 72 (9,3%), ICOMT por 57 (7,4%) e selegilina por 47 (6,1%). Tratamento monoterápico era usado por 266 (34,3%) pacientes, sendo 196 (25,3%) com formulações de levodopa, 62 (8%) com um agonista dopaminérgico, três com amantadina, três com anticolinérgico e dois com selegilina. A terapia combinada mais comumente descrita foi a de levodopa com um agonista dopaminérgico em 191 (24,6%) dos casos e levodopa combinado a um agonista dopaminérgico e amantadina em 67 (8,6%).

Tabela 3 Características relativas ao tratamento sintomático dos sintomas motores em pacientes com DP.

	Amostra DP (n: 775)
Número médio de fármacos \pm dp	$2 \pm 0,6$
Sem tratamento, n (%)	31 (4)
Uso de levodopa, n (%)	638 (82,3)
Agonistas dopaminérgicos, n (%)	400 (51,6)
Amantadina, n (%)	167 (21,5)
Anticolinérgicos, n (%)	72 (9,3)
ICOMT, n (%)	57 (7,4)
Selegilina, n (%)	47 (6,1)
Monoterapia, n (%)	266 (34,3)

ICOMT: inibidores da catecol-orto-metil transferase

4.5 PREVALÊNCIA DE SINAIS NÃO MOTORES E SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS.

Quatrocentos e sessenta e seis (60,1%) pacientes apresentaram pelo menos um dos três SNM estudados. TCR foi o mais comum, observado em 387 (49,9%) dos casos, seguido por psicose em 226 (29,2%) e demência em 128 (16,5%) pacientes. Sintomas indicativos do diagnóstico de SPI ocorreram em 88 (11,4%) pacientes (Tabela 4).

Tabela 4 Prevalência de sinais não motores em pacientes com DP.

	Amostra DP (n: 775)
Sinais não motores, n (%)	466 (60,1)
TCR, n (%)	387 (49,9)
Psicose, n (%)	226 (29,2)
Demência, n (%)	128 (16,5)
Síndrome de pernas inquietas, n (%)	88 (11,4)

TCR: transtorno comportamental do sono REM

A inter-relação entre estas variáveis e entre os dados demográficos e motores será apresentada a seguir junto com os resultados do processo de regressão logística.

4.6 EFEITOS DA SIMETRIA DE APRESENTAÇÃO DOS SINAIS MOTORES SOBRE DADOS DEMOGRÁFICOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.

Os resultados da comparação dos dados demográficos, características motoras e presença de SNM e SPI entre os 705 casos que apresentaram assimetria de sinais motores de DP e os 70 afetados de forma mais simétrica está descrita na tabela 5. Essa comparação mostrou que aqueles com menor lateralização de sinais motores eram mais idosos, tinham início dos sinais motores mais tardiamente, maior gravidade motora e dos escores de DMIP, apesar de uma duração de sintomas semelhante. Este grupo também apresentou mais frequentemente quaisquer dos SNM e SPI, além de usar mais comumente levodopa e anticolinérgicos.

A importância real deste componente das manifestações motoras da DP e sua correlação com as variáveis não motoras e SPI será examinada junto com os detalhes do processo de regressão logística.

Tabela 5 Análise comparativa dos dados demográficos e clínicos de pacientes com DP com e sem assimetria motora.

	DP simétrico	DP assimétrico	Valor de p	OR (IC 95%)
n (%)	70	705		
Dados demográficos e motores				
Sexo masculino, n (%)	42 (60)	371 (53)	0,3	1,35 (0,82 – 2,23)
Média de idade ± dp, anos	73,9±9,6	66,8±11,7	<0,001	
Média de idade de início ± dp, anos	67±10,5	59,1±11,8	<0,001	
Média de duração ± dp, anos	6,9±4,3	7,6±5,3	0,2	
Escore da escala de H&Y, média ± dp	3,2±0,8	2,7±0,9	<0,001	
Escore de DMIP	7,4±4,9	5,2±4,4	<0,001	
Sinais não motores, n (%)				
TCR, n (%)	45 (64)	342 (49)	0,012	1,91 (1,15 – 3,18)
Psicose, n (%)	29 (41)	197 (28)	0,018	1,82 (1,1 – 3,02)
Demência, n (%)	19 (27)	109 (15)	0,012	2,04 (1,16 – 3,58)
Síndrome de pernas inquietas, n (%)	15 (21)	73 (10)	0,005	2,36 (1,27 – 4,39)
Uso de levodopa, n (%)	64 (91)	574 (81)	0,036	2,43 (1,03 – 5,74)
Agonistas dopaminérgicos, n (%)	35 (50)	365 (51)	> 0,9	0,93 (0,57 – 1,52)
Amantadina, n (%)	10 (14)	157 (32)	0,12	0,58 (0,29 – 1,16)
Anticolinérgicos, n (%)	1 (1)	71 (10)	0,015	0,13 (0,02 – 0,95)
ICOMT, n (%)	3 (4)	54 (8)	0,3	0,54 (0,16 – 1,77)
Selegilina, n (%)	4 (6)	43 (6)	> 0,9	0,93 (0,32 – 2,68)

DP: doença de Parkinson; n: número de casos; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confiança; dp: desvio padrão; H&Y: Hoehn and Yahr; DMIP: distúrbio de marcha e instabilidade postural; TCR: transtorno comportamental do sono REM; ICOMT: inibidores da catecol-orto-metil transferase

4.7 CORRELAÇÕES E ASSOCIAÇÕES ENTRE DADOS DEMOGRÁFICOS, MOTORES, SINAIS NÃO MOTORES E SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS

A eliminação seriada em análises de modelos de regressão logística ajustada mostrou que a combinação características motoras e demográficas que foi mais fortemente associada com demência foi idade [$p < 10^{-9}$, β : 0,1, erro padrão (EP): 0,01] e estadiamento pela escala de H&Y ($p < 10^{-16}$, β : 1,7, EP: 0,17); a combinação melhor associada com psicose foi idade [$p < 0,001$, intervalo de confiança (IC) 95% para β : 1 a 1,1], duração da doença ($p < 0,000.1$, β : 0,07, EP: 0,02), estadiamento pela escala de

H&Y ($p < 10^{-16}$, β : 1,3, EP: 0,15), uso de anticolinérgicos (p : 0,04, β : 0,61, EP: 0,3), agonistas dopaminérgicos (p : 0,02, β : 1,1, EP: 0,2) e uso de ICOMT (p : 0,02, β : 0,73, EP: 0,32). Finalmente, a combinação mais bem relacionada com TCR foi: idade (p : 0,02, β : 0,01, EP: 0,007), estadiamento pela escala de H&Y (p : 0,006, β : 0,3, EP: 0,11) e duração dos sintomas motores da DP (p : 0,001, β : 0,05, EP: 0,01), como ilustrado na Figura 2.

O mesmo modelo de análise mostrou que a combinação de dados demográficos e características que apresentou melhor relação com SPI foi simetria dos sinais motores (p : 0,006, β : - 0,85, SE: 0,31). Uma estimativa do poder de previsão destes modelos, tal como previsto pelo processo analítico, é mostrado nas curvas ROC na Figura 3.

Figura 2. Percentagem de pacientes com TCR no decorrer da doença.

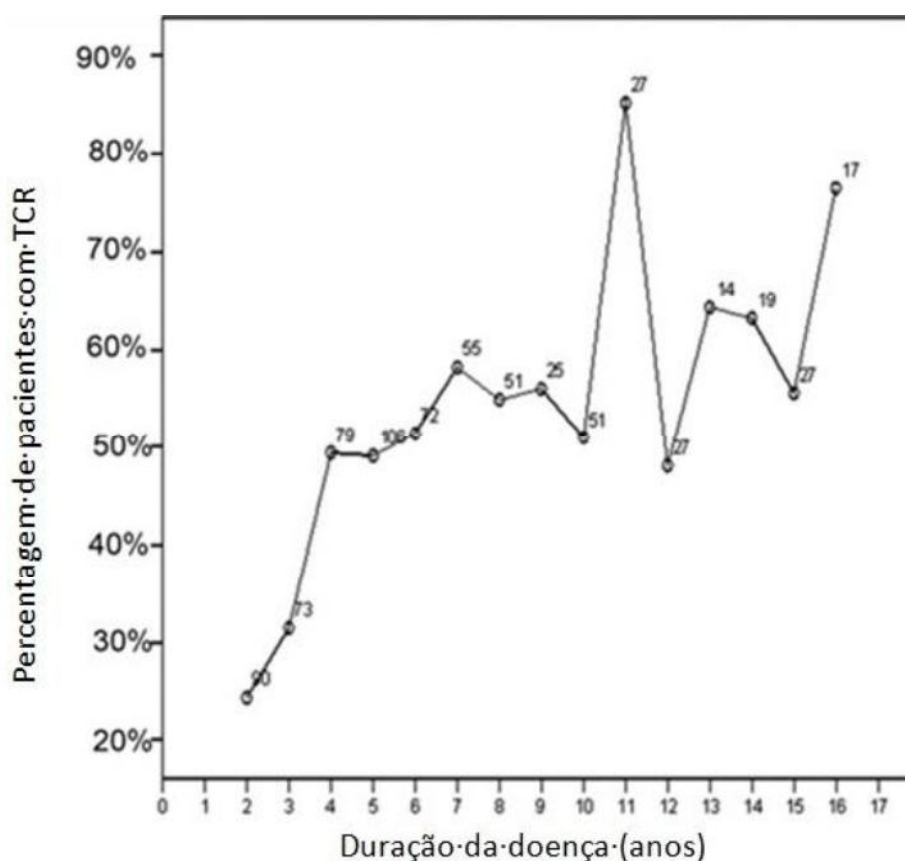
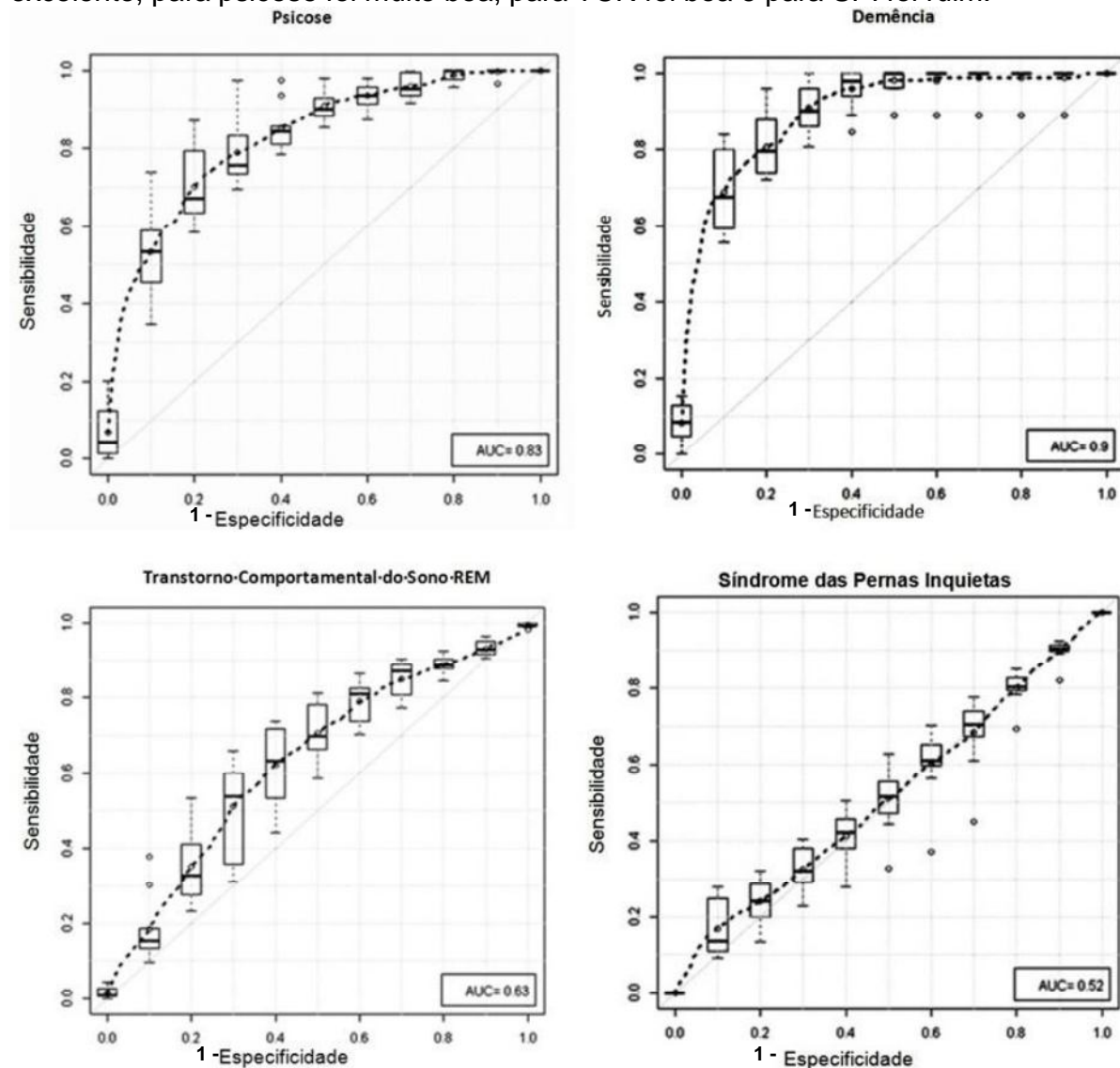


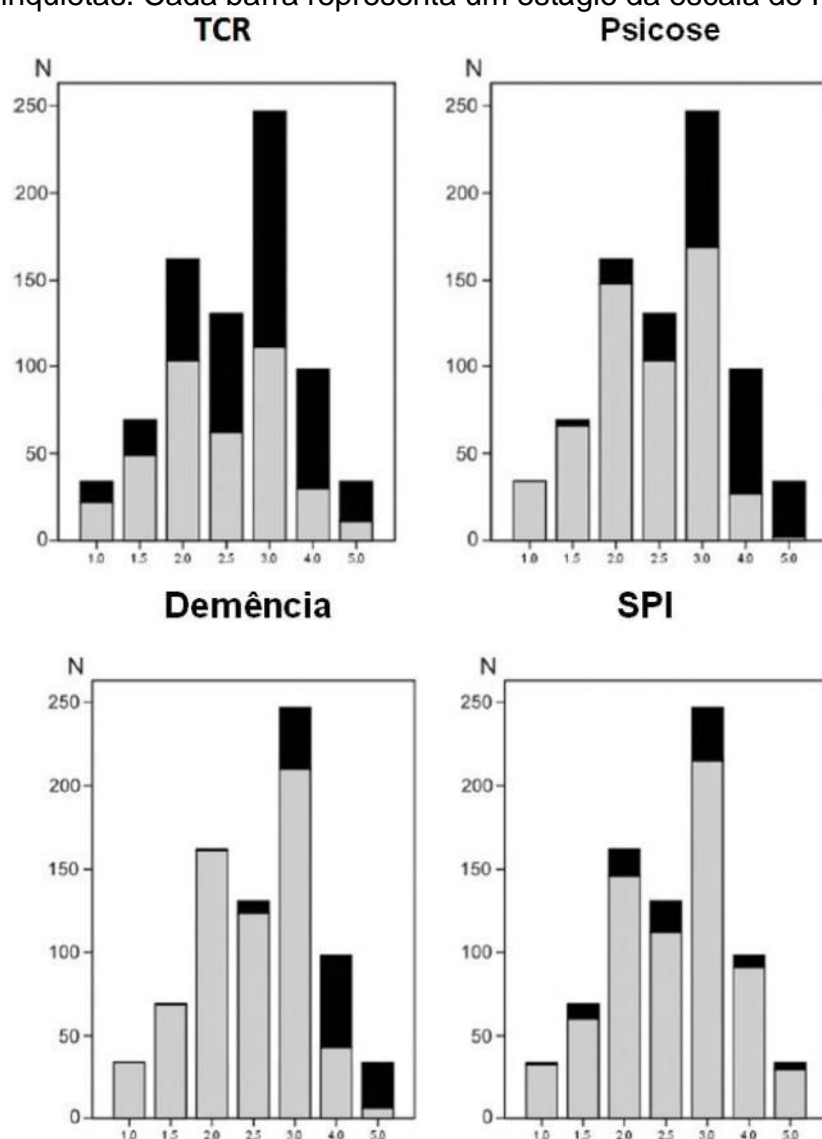
Figura 3. Curvas ROC mostrando a performance média dos modelos com método de validação cruzada em 10 partes ajustados para prever sinais não motores e síndrome de pernas inquietas. O eixo x mostra a especificidade e o eixo y a sensibilidade. No canto inferior direito de cada figura a área sob a curva (AUC) indica a classificação média da performance dos modelos refletindo como os modelos ajustados classificam a relação. AUC igual a 1 indica relação perfeita, igual a 0,7 indica relação boa e igual a 0,5 indica relação ao acaso. Como demonstrado, a capacidade de prever demência foi excelente, para psicose foi muito boa, para TCR foi boa e para SPI foi ruim.



Como apresentado acima, a prevalência geral de sintomas compatíveis com o diagnóstico de SPI foi de 11,4% (88 dos pacientes com DP selecionados, IC 95%: 10,5% a 15,5%). Em pacientes com o que consideramos como sinais motores simétricos, SPI foi detectada em 15 (21%) dos 70 casos, enquanto que nos pacientes

com características motoras assimétricas, os mesmos sintomas foram encontrados em 73 (10,4%) dos 705 pacientes ($p: 0,005$). Estes desfechos não aumentaram em frequência na medida em que os escores da escala de H&Y progrediram, ao contrário de TCR, psicose e demência que se tornaram mais frequentes à medida que a gravidade da doença aumentou, como demonstrado na Figura 4.

Figura 4. Gráfico de barras mostrando número de casos com (subdivisão escura) e sem (subdivisão cinza) cada um dos sinais não motores e síndrome de pernas inquietas. Cada barra representa um estágio da escala de Hoehn & Yahr.



TCR: transtorno comportamental do sono REM; SPI: síndrome de pernas inquietas

As variáveis contínuas de idade, idade de início dos sintomas, duração da doença, estadiamento pela escala de H&Y e pontuações da combinação de DMIP,

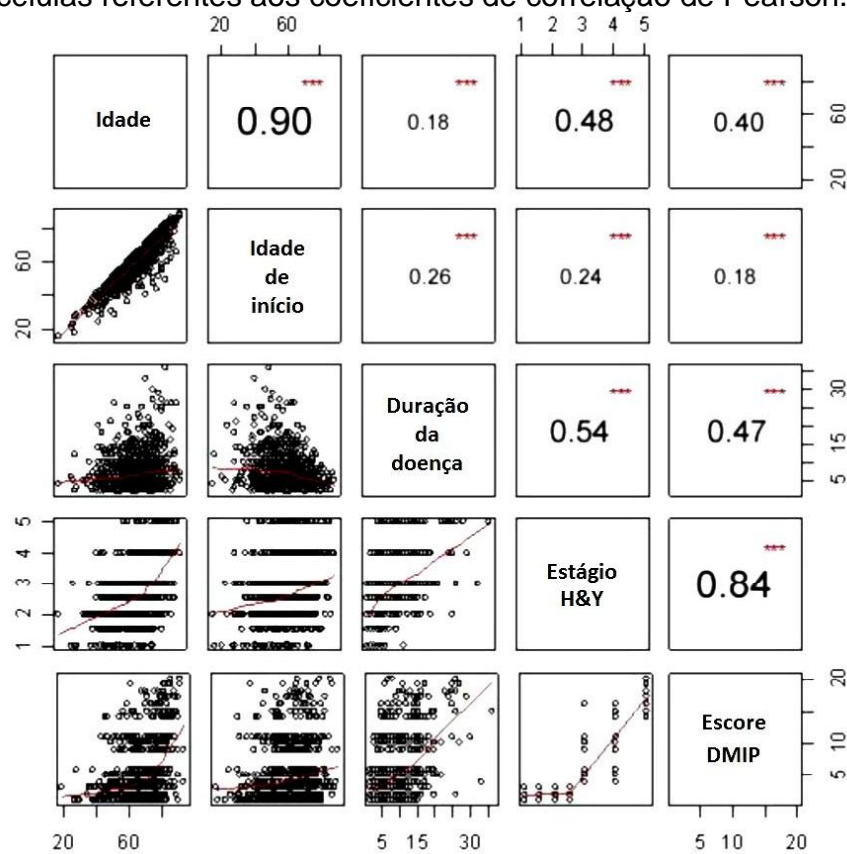
correlacionam-se mutuamente. O poder destas correlações é apresentado na Figura 5. Demência e psicose foram fortemente associadas entre si, independentemente do estadiamento pela escala de H&Y. SPI foi associada com TCR (p: 0,024), mas não com demência (p: 0,6), psicose (p: 0,7) ou estadiamento pela escala de H&Y (p: 0,4). Demência, psicose e TCR associaram-se com o estadiamento pela escala de H&Y ($p < 0,001$) e entre si quando estas variáveis foram controladas pelo estadiamento pela escala de H&Y, conforme demonstrado na tabela 6.

Tabela 6 Associação entre sinais não motores e SPI em cada estágio da escala de H&Y. Valores de p indicam significância do teste do χ^2 , ajustado para cada estágio da escala. "NA" indica que o teste não foi aplicável devido a contagem baixa de casos.

H&Y	TCR			Psicose		Demência
	Demência	Psicose	SPI	Demência	SPI	SPI
1	NA	NA	p:0,6	NA	NA	NA
1.5	NA	p>0,9	p:0,7	NA	p>0,9	NA
2	p:0,4	p:0,02	p:0,5	p>0,9	p:0,4	p>0,9
2.5	p:0,7	p:0,6	p:0,3	p:0,005	p:0,8	p>0,9
3	p:0,04	p:0,02	p:0,04	p<0,001	p:0,2	p:0,1
4	p:0,01	p:0,07	p:0,4	p<0,001	p:0,4	p>0,9
5	p:0,1	p>0,9	p>0,9	p>0,9	p>0,9	p:0,6

H&Y: Escala de Hoehn & Yahr, TCR: transtorno do sono REM, SPI: síndrome de pernas inquietas.

Figura 5. Variáveis contínuas (exceto número de medicações) representadas graficamente, comparadas umas às outras com a respectiva correlação de Pearson significativa ao nível de 0,1% ($p < 0,001$), como indicado pelas estrelas vermelhas nas células referentes aos coeficientes de correlação de Pearson.



H&Y: Escala de Hoehn & Yahr; DMIP: distúrbio de marcha e instabilidade postural

5 DISCUSSÃO

Os SNM representam algumas das principais causas de incapacidade e comprometimento na QV na DP, portanto, o reconhecimento destes aspectos da doença é essencial para que se possam oferecer cuidados que tenham um impacto decisivo e abrangente [CHAUDHURI et al., 2006]. Apesar de sua importância e frequência, os SNM não são adequadamente reconhecidos na prática clínica.

O impacto e a capacidade de detecção de SNM em consultas especializadas foi o alvo do estudo de Gallagher et al. Este estudo avaliou casos com doença avançada e com diagnóstico confirmado a menos de 5 anos, considerados como de diagnóstico recente. Em ambas as situações, os SNM foram comuns e associados com limitações na QV que excedia os impostos pelas disfunções motoras. Curiosamente, os SNM com maior impacto foram os mesmos em ambos os grupos: fadiga e disfunção autonômica, acrescidos de depressão no grupo de diagnóstico mais recente. Por outro lado, a capacidade de detecção destes SNM não é uniforme. Em parte, isto ocorre pela percepção de que certos SNM não são relacionados diretamente com a DP, como a apatia e disfunções esfinterianas, complicações que os pacientes não referem espontaneamente e que podem escapar à investigação de rotina clínica. Depressão e alucinações parecem ser averiguadas rotineiramente em certos estudos, mas não em outros [GALLAGHER et al., 2010]. A maioria dos estudos que avaliam a capacidade de detecção dos SNM compara a documentação clínica de consultas com resultados de questionários específicos que não foram desenhados nem validados para serem instrumentos usados pelo clínico no dia a dia. Assim, outras explicações para estas diferenças são a presença de respostas falso-positivas aos questionários, falta de esperança da resolução destes problemas a despeito dos sintomas motores considerados “legitimamente” neurológicos, e tempo insuficiente para as consultas. Outro estudo analisou os resultados de uma série de escalas e questionários relacionados a SNM comparando com a chance de identificação destes mesmos sinais por parte do neurologista que tratava o paciente com DP. Este foi realizado nos EUA e mostrou que depressão, ansiedade, fadiga e distúrbios do sono não são identificados em quase 50% das consultas [SCHULMAN et al., 2002]. Um estudo com metodologia

semelhante avaliou quais eram os SNM observados em pacientes com DP dentre os listados num questionário específico em comparação com aqueles citados pelos mesmos pacientes durante uma consulta médica especializada de rotina. Quase 43% dos SNM anotados no questionário não haviam sido citados na consulta, incluindo alucinações, distúrbios do sono (TCR e insônia), sialorréia e SPI. Os autores ressaltam que nesta lista de SNM não declarados, a maioria é potencialmente tratável. Este estudo também encontrou mais SNM em pacientes com a forma RA de DP [CHAUDHURI et al., 2010]. Um estudo que incluiu casos com confirmação patológica de DP, retrospectivamente buscando os primeiros sinais da doença, demonstrou que quase um quarto dos pacientes apresentava SNM nas fases iniciais e que a presença deste tipo de sintoma levava a uma maior chance de procura por ortopedistas e reumatologistas do que de neurologistas [O'SULLIVAN et al., 2008].

5.1 PREVALÊNCIA DE SINAIS MOTORES EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

Os resultados do estudo aqui apresentado confirmaram a importância e alta frequência de SNM na DP. A prevalência de psicose foi de 29,2% em nossa amostra de pacientes com DP. Estudos transversais prévios usando critérios semelhantes aos aqui descritos mostraram frequências ao redor de 30% [FRIEDMAN et al., 2010], porém numa meta-análise que avaliou estudos prospectivos, alucinações visuais ocorreram entre 16 e 37% dos pacientes, enquanto que outras formas de alucinações ocorreram entre 2 e 22%. Os autores incluem a ressalva de que as diferenças metodológicas limitam a possibilidade de chegar-se a um número mais preciso [FENELON & ALVES, 2010]. Outro estudo que avaliou casos com comprovação patológica do diagnóstico de DP, buscando retrospectivamente registro de psicose, mostrou uma frequência consideravelmente maior, 50% dos pacientes, tipicamente na segunda metade do curso da doença [WILLIAMS & LEES, 2005]. Por outro lado, a ocorrência do que foi considerado “psicose grave”, indicando necessidade da prescrição de anti-psicóticos, foi cerca de 16%, com uma incidência aproximada de 115 casos por 1.000 pacientes ao ano [SAWADA et al., 2013]. Finalmente, um estudo prospectivo que acompanhou pacientes com DP por 12 anos encontrou uma

prevalência de psicose de 60% ao fim do período de seguimento, representando uma incidência de quase 80 casos por 1.000 pacientes ao ano [FORSAA et al., 2010].

De forma semelhante, a frequência de demência encontrada em nosso estudo, 16,5 %, é muito próxima àquela descrita em outros estudos transversais, como, por exemplo, um estudo retrospectivo que avaliou a ocorrência de demência diagnosticada pelos mesmos critérios aqui descritos (DSM) em pacientes com DP acima dos 64 anos de idade. Neste estudo, 17,6% dos pacientes preencheram os critérios propostos, sendo significativamente relacionado com idade [TISON et al., 2005]. Esta prevalência, porém, não pode ser comparada com a ocorrência longitudinal deste SNM. Um estudo prospectivo com posterior confirmação patológica em pacientes com DP demonstrou a ocorrência de demência usando instrumentos mais sensíveis em 83 % dos pacientes no decorrer de suas vidas. [GALVIN et al., 2006]. Em termos de incidência, um estudo prospectivo que avaliou 126 pacientes por 5 anos mostrou que preencheram critérios para demência depois de uma média de 3,5 anos, representando uma incidência de 30 casos por 1.000 pacientes com DP ao ano [WILLIAMS-GRAY et al., 2007].

Finalmente, a prevalência de TCR aqui detectada foi de 49,9%, sendo o SNM mais comum. Em outros estudos, a prevalência desta parassonia na DP varia muito dependendo do instrumento usado para o diagnóstico. Por exemplo, o uso de questionários parece ter baixa sensibilidade, chegando a apenas 15% [COMELLA et al., 1998]. Por outro lado, estudos com vídeo polissonografia mostram que quase 60% dos pacientes com DP preenchem critérios paraclínicos específicos para TCR [GAGNON et al., 2002]. Estudos com os critérios aqui descritos encontraram frequências semelhantes às detectadas em nossa amostra, entre 33 e 50%. A diferença entre os resultados dos estudos que usaram métodos clínicos e polissonográficos provavelmente indica que alguns pacientes apresentam perda da atonia do sono REM, mas não uma manifestação comportamental onírica detectável [FRAUSCHER et al., 2010].

5.2 PREVALÊNCIA DE SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS NA DOENÇA DE PARKINSON E INFLUÊNCIA DOS SINAIS MOTORES

A prevalência de SPI na nossa amostra foi de 11,4 %, que é semelhante aos resultados encontrados previamente nesta mesma faixa etária na população geral [HOGL et al., 2005]. A associação entre SPI e DP é uma questão controversa. Sumariamente, a maioria dos estudos mostra que a frequência de SPI não é significativamente diferente daquela encontrada na população geral pareada adequadamente. Por exemplo, o grupo liderado por Angelini publicou dois estudos caso-controle demonstrando que a SPI ocorre em frequência semelhante na DP e controles. Os autores citam as possíveis fontes de confusão e viés relacionadas ao tratamento dopaminérgico [CALZETTI et al., 2009; ANGELINI et al., 2011]. Uma revisão da literatura que investigou a associação de DP e SPI chegou a conclusões semelhantes: a maioria dos estudos tem vieses intrínsecos (principalmente relacionados ao tratamento dopaminérgico) e extrínsecos (critérios diagnósticos, falta de grupos controle, etc.) que limitam sua interpretação, logo a evidência atualmente é frágil e limitada [GARCIA-BORREGUERO et al., 2003]. Por outro lado, alguns estudos que avaliaram esta possível associação mostram frequências que vão desde o dobro [ONDO et al., 2002] até 4 vezes a encontrada em seu respectivo grupo controle [RANA et al., 2013].

De acordo com nossa revisão da literatura, a distribuição topográfica do processo neurodegenerativo em pacientes com formas mais ou menos assimétricas de DP não foi particular e objetivamente estudada em estudos de maior impacto, entretanto, os subtipos motores tipicamente relacionados com sinais axiais (formas RA e com piores escores de DMIP) têm maior perda neuronal no lócus cerúleo e na parte medial e lateral da SN com mais gliose, depósitos de melanina extraneuronal e distrofia neuroaxonal, levando a uma perda dopaminérgica mais intensa na região dorsal do putâmen [PAULUS & JELLIGER, 1991]. Do ponto de vista fisiopatológico, o substrato anatômico da SPI não foi bem estabelecido. Apesar da típica boa resposta ao tratamento dopaminérgico na SPI sugerir anormalidades neste neurotransmissor como mediador dos sintomas, análises neuropatológicas de pacientes com SPI não

mostraram anormalidades em neurônios dopaminérgicos [CONNOR et al., 2003]. Este mesmo estudo mostrou que marcadores histológicos de ferro estão diminuídos, um achado que reforça os resultados de investigações usando ultrassonografia transcraniana na SPI, que mostraram hipoeogenicidade na SNc, presumivelmente refletindo déficit de ferro [GODAU et al., 2007]. Apesar de estes resultados implicarem a SNc na SPI, outras regiões do sistema nervoso podem estar envolvidas concomitantemente. Por exemplo, as células dopaminérgicas A11, localizadas em grande proximidade dos núcleos relacionados ao sono do hipotálamo, são a única fonte de inervação dopaminérgica medular e sua lesão seletiva produz sinais motores de SPI que respondem a agonistas dopaminérgicos em um modelo animal [QU et al., 2007]. Este modelo animal apresenta menores concentrações de ferro no tecido cerebral e de receptores dopaminérgicos na medula [ZHAO et al., 2007]. Este mesmo grupo celular também se degenera em graus variáveis na DP.

5.3 PODER PREDITIVO DAS COVARIÁVEIS NA OCORRÊNCIA DE SINAIS NÃO MOTORES DE ACORDO COM ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

Existe uma literatura relativamente extensa investigando as características básicas que podem indicar ou interagir com o futuro desenvolvimento de demência em diversas coortes de pacientes com DP. Idade avançada e maior gravidade dos sinais e sintomas motores da doença foram consistentemente definidos como fatores predisponentes para demência, e, de fato, dados neuropatológicos em pacientes com DP acompanhados longitudinalmente mostram que os mais idosos têm mais chance de desenvolver demência e falecer mais cedo, com uma duração de doença significativamente mais curta e maior densidade de anormalidades patológicas corticais [STERN et al., 1993; CAPARROS-LEFEBVRE et al., 1995; HUGUES et al., 2000; HOBSON & MEARA, 2004; HALLIDAY & MCCANN, 2010]. Esta observação pode ser confirmada pela impressão clínica, que demonstra que alguns pacientes com muito tempo de acompanhamento e uma forma benigna de DP do ponto de vista motor podem não apresentar sinais de declínio cognitivo, enquanto outros com menos tempo de doença, mas com uma progressão bastante agressiva da DP, tendem a manifestar demência mais cedo no curso de sua evolução. Nossa revisão da literatura não

identificou estudos prévios que avaliaram a hipótese de que idade e gravidade dos sinais motores da doença possam ser usadas de forma transversal para identificar pacientes com maior possibilidade de desenvolver demência no decorrer da doença. Nossa análise demonstrou que a combinação simples dessas duas variáveis é fortemente associada à demência. Tanto a idade quanto o estadiamento pela escala de H&Y podem ser obtidos quase que instantaneamente durante uma consulta, tornando esta combinação um potencial marcador prático para auxiliar os clínicos no rastreio de demência no futuro.

Outros sinais descritos na literatura que foram menos consistentemente associados à futura ocorrência de demência incluíram idade mais tardia de início dos sinais motores, psicose, pouca resposta ao levodopa e presença de hipomimia facial e distonia como sinais iniciais [STERN et al., 1993; CAPARROS-LEFEBVRE et al., 1995; HOBSON & MEARA, 2004].

Encontramos como variáveis associadas à psicose, não somente a idade e o estadiamento pela escala de H&Y, mas também a duração da doença, uso de anticolinérgicos, agonistas dopaminérgicos e ICOMT. Parte destes resultados já foi descrito em estudos anteriores que usaram métodos diferentes. Por exemplo, Factor et al. recentemente avaliaram 500 pacientes com DP buscando possíveis preditores de psicose entre dados demográficos, clínicos e genéticos usando modelos de regressão logística. Nesse estudo, sintomas psicóticos foram associados a idade avançada, maior duração da DP, depressão, déficit cognitivo, distúrbios do sono e, do ponto de vista motor, a presença de congelamento da marcha. Não houve correlação com outros sinais e características motoras, como escores de DMIP, tremor ou doença RA [FACTOR et al., 2011]. Outro estudo que avaliou os correlatos clínicos, demográficos e cognitivos de psicose na DP dividiu os 129 pacientes estudados em dois grupos: pacientes com duração de sintomas motores mais curta (≤ 5 anos), nos quais psicose foi associada a progressão motora mais rápida, porém sem sinais de déficit cognitivo, e pacientes com mais tempo de doença, nos quais a psicose foi associada a instabilidade postural e déficit cognitivo. Em ambos os grupos, pacientes com alucinações recebiam mais frequentemente agonistas dopaminérgicos [GRAHAM et al., 1997]. O mesmo estudo prospectivo supracitado em pacientes com DP com seguimento de 12 anos

encontrou como fatores associados à ocorrência de psicose a idade mais avançada de diagnóstico, maiores doses de levodopa, presença de TCR no início da doença e déficit cognitivo [FORSAA et al., 2010]. Finalmente, um estudo retrospectivo com uma amostra grande e confirmação patológica demonstrou que psicose com alucinações visuais ocorreu em 50% dos pacientes com DP, sendo associada com disfunção cognitiva, disautonomia, rigidez axial em menos de 2 anos de doença e idade de início dos sintomas motores [WILLIAMS & LEES, 2005].

Na nossa amostra, após a análise de regressão logística, o uso de ICOMT, agonistas dopaminérgicos e anticolinérgicos foi associado com maior risco de psicose. No caso dos anticolinérgicos e agonistas dopaminérgicos, esta associação não é nova nem fortuita, tendo sido descrita e observada na prática clínica de forma bem consistente [BENBIR et al., 2006]. O papel específico dos ICOMT não encontra tantas referências e, com efeito, a literatura inclui estudos que demonstraram que esta classe de medicamentos tem um papel relativamente inocente quanto a este SNM. Por outro lado, a associação do uso de ICOMT e psicose é intuitiva, uma vez que o valor calculado da dose diária equivalente de levodopa, reconhecido como um fator de risco para psicose, aumenta em 25% com presença de entacapone ou tolcapone no regime terapêutico [CUBO et al., 2006; TOMLINSON et al., 2010; KUOPPAMAKI et al., 2014]. No estudo citado no parágrafo anterior, psicose teve associação significativa, porém fraca, com uso de selegilina e agonistas dopaminérgicos, e francamente não significativa com uso de levodopa, amantadina e anticolinérgicos [WILLIAMS & LEES, 2005].

Novamente, as variáveis de idade, duração dos sintomas motores da DP e gravidade da doença de acordo com a escala de H&Y também tiveram uma correlação importante com ocorrência de sinais e sintomas indicativos de TCR. Embora TCR seja um tema amplamente discutido como um SNM no início do curso dos sintomas motores da DP e até mesmo na fase pré-motora, sua prevalência em nossa amostra aumentou com o tempo e progressão da doença como já ilustrado na Figura 2. Nossa revisão da literatura mostrou que poucos estudos examinaram a relação entre o RBD e o curso da doença na DP já estabelecida. Onofrj et al. acompanharam 80 pacientes com DP por 8

anos e demonstram que, apesar de no início apenas cinco (6,2%) pacientes apresentarem o diagnóstico polissonográfico de TCR, após 8 anos 27 (34%) desenvolveram esta complicação [ONOFRJ et al., 2002]. Lavault et al. acompanharam prospectivamente por um período de 2 anos 61 pacientes com DP observando sintomas de TCR com diagnóstico clínico, sem polissonografia. Na entrada no estudo, 64% preencheram os critérios propostos para o diagnóstico. No decorrer do estudo, a incidência foi de 9% ao ano, porém houve uma flutuação significativa na detecção dos sintomas de TCR, observando-se ocorrência de novos casos e desaparecimento dos sintomas em 14% daqueles que receberam o diagnóstico inicialmente. Outras observações deste estudo foram maiores escores de incapacidade motora naqueles com TCR no momento de entrada no estudo, mas não em seu fim, ausência de associação com psicose, depressão, sonolência diurna, déficit cognitivo e distúrbios de marcha [LAVault et al., 2010]. Bugalho & Viana-Baptista também avaliaram prospectivamente 61 pacientes com DP por 2 anos, coletando dados motores e o diagnóstico clínico de TCR. Na entrada no estudo, 41% apresentavam sintomas históricos de TCR, chegando a quase 60% após 2 anos, porém, congruente com a observação de Lavault et al., 12% dos casos inicialmente diagnosticados deixaram de apresentar critérios clínicos de TCR, enquanto que casos novos foram registrados, perfazendo uma incidência anual de 12,5%. TCR foi associado à maior deterioração motora, particularmente bradicinesia no decorrer do tempo de observação [BUGALHO & VIANA-BAPTISTA, 2013]. Lee et al. examinaram 447 pacientes consecutivos com DP, demonstrando que a idade, duração da doença, grau de incapacidade motora e subtipo motor com tremor de repouso foram preditores de TCR, levando os autores a observar que aqueles com TCR têm como substrato patológico um padrão de degeneração diferente dos pacientes com DP sem TCR [LEE et al., 2010]. Yoritaka et al. já haviam sugerido esta observação quando avaliaram 150 pacientes rastreando clinicamente a presença de TCR. Dos 54% com diagnóstico de TCR, quase metade já apresentava esta parassonia antes do aparecimento de sinais motores de parkinsonismo, porém houve também uma forte associação entre TCR, duração da doença e sua gravidade. Pacientes TCR eram mais idosos, tinham mais discinesia induzida por levodopa e ataques de sono, mas não tinham escores piores no

estadiamento segundo a escala de H&Y [YORITAKA et al., 2009]. Outro estudo prospectivo acompanhou uma amostra inicial de 231 pacientes por até 8 anos, avaliando a ocorrência e associações clínicas de TCR (diagnosticado usando um questionário) na DP. Neste estudo, a frequência de TCR também flutuou, começando em 14,7%, chegando a 27,3% após 4 anos e voltando a 14,6% após 8 anos, sendo que somente 3% apresentaram os sintomas em todas as visitas. Os fatores associados a TCR após análise de regressão logística foram sexo masculino, maior dose de levodopa e, curiosamente, menores escores na parte motora da UPDRS. Estes resultados têm um viés que limita a interpretação dos resultados: da amostra inicial, apenas 38,5% fizeram o seguimento pelo período de observação [GJERSTAD et al., 2008].

Embora os sintomas de TCR possam ser detectados nas fases mais iniciais de curso da doença em parte dos pacientes com DP, é provável que o TCR seja uma característica ainda mais comum nos estágios moderados a avançados. O fato de que a nossa amostra pode ser considerada relativamente robusta, torna o nosso desfecho expressivo em relação a esta variável clínica, reconhecendo-se que a triagem usando dados históricos para TCR é uma limitação e estudos utilizando polissonografia são necessários. Além disso, se usássemos a triagem clínica como marcador da gravidade e duração como uma ferramenta de pesquisa clínica simples para TCR, seria aconselhável calcular estimativas populacionais mais precisas do poder preditivo num estudo maior em dois estágios.

5.4 PODER PREDITIVO DAS COVARIÁVEIS NA OCORRÊNCIA DE SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS DE ACORDO COM ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

Como já demonstrado e discutido, encontramos evidência de associação entre sintomas de SPI com a presença de apresentação motora simétrica, a única exceção entre o rol de variáveis testadas. Este achado foi, em nosso entendimento, inesperado e de interesse. Por outro lado, a performance frágil do modelo para prever SPI indica que todas as outras variáveis estudadas podem não ser ferramentas de triagem apropriada para esta síndrome, sendo, possivelmente, ainda um vestígio adicional indicando a possível ausência de relação fenomenológica, causal e fisiopatológica

entre estas duas doenças. Na revisão da literatura, encontramos apenas uma referência que conseguiu correlacionar alguma variável demográfica da DP com a ocorrência de SPI. Este estudo comparou pacientes com DP precoce (idade de início \leq 45 anos) e de início tardio (idade de início \geq 55anos), encontrando escores significativamente piores numa escala específica para detecção de SNM em pacientes com DP tardio. Neste grupo de pacientes, hiposmia, sialorreia, déficits cognitivos subjetivos, apatia e queixas urinárias e sexuais foram significativamente mais frequentes. Os únicos destes sinais encontrados mais comumente entre pacientes com DP de início precoce foram sudorese excessiva e SPI, que os autores incluíram no rol de SNM, com a ressalva de que ambos podem ser relacionados ao efeito adverso de medicamentos [SPICA et al., 2013].

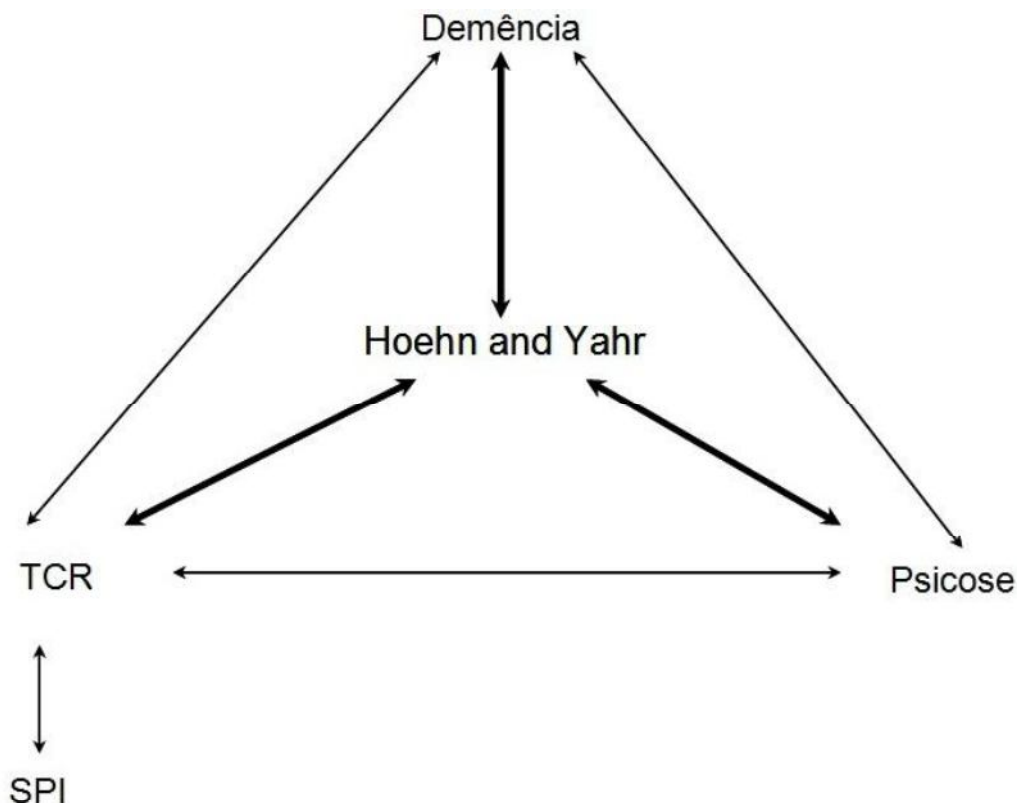
Em nosso estudo, o diagnóstico de SPI foi definido através de um questionário. Isto é potencialmente um ponto fraco, uma vez que este tipo de ferramenta de diagnóstico pode incluir até 16% de casos que podem mimetizar a SPI, incluindo câimbras, desconforto posicional, acatisia e processos patológicos localizados dos membros inferiores [LANG & JOHNSON, 1987; HENING et al., 2009].

5.5 INTER-RELAÇÃO ENTRE OS SINAIS NÃO MOTORES E SÍNDROME DE PERNAS INQUIETAS (Figura 6)

Finalmente, nossa análise dos SNM e SPI mostrou que demência, psicose e TCR ocorreram de forma associada entre si e com o estadiamento de acordo com a escala de H&Y. Demência e psicose foram mais estreitamente correlacionadas, independente do escore da escala de H&Y. SPI apresentou uma correlação positiva apenas com TCR, porém não com os outros SNM ou a escala de H&Y. Nossa revisão da literatura não encontrou estudos destas associações de forma objetiva, porém alguns estudos avaliaram as co-morbidades psiquiátricas. Henderson et al., avaliou a combinação de ansiedade e depressão na DP em 164 pacientes e 150 controles saudáveis pareados para idade (cônjuges dos pacientes). A combinação de depressão com sintomas de pânico e ansiedade foi a que melhor diferenciou pacientes com DP dos controles. Shulman et al. avaliaram 99 pacientes sem demência buscando o

diagnóstico clínico de outros SNM, detectando uma associação importante entre depressão, ansiedade, fadiga, distúrbios do sono e queixas sensitivas [SHULMAN et al., 2001].

Figura 6. Representação das correlações significativas entre sinais não motores, síndrome de pernas inquietas e escore da escala de Hoehn & Yahr.



TCR: transtorno comportamental do sono REM; SPI: síndrome de pernas inquietas

5.6 LIMITAÇÕES

Acreditamos que os pontos positivos do nosso estudo foram a amostra com um número relativamente significativo de pacientes e a avaliação realizada de forma sistemática, por um único pesquisador. Além disso, um foco importante foi a viabilidade e aplicabilidade prática e realista dos métodos de avaliação aqui descritos na rotina dos clínicos responsáveis pelos cuidados de pacientes com DP.

A principal limitação foi o uso de dados históricos para o diagnóstico de SPI e TCR, a despeito do estudo polissonográfico. Esta condição foi aceita quando desenhamos o estudo, não só pelas limitações logísticas para o tamanho da amostra,

mas também por acreditarmos que o uso destes critérios clínicos é também um método aceito e empregado previamente em diversas publicações de impacto. Finalmente, após confrontar nossos desfechos e conclusões com os da literatura, verificamos resultados congruentes, indicando um bom nível de credibilidade dos nossos métodos. Outra limitação que é intrínseca à concepção de observação deste estudo é que a prática local tem influência significativa nos resultados, e é possível que a falta de associação entre o tratamento com amantadina ou levodopa e psicoses, por exemplo, seja devida ao fato de que as doses de medicamentos sejam mais conservadoras para certas drogas, particularmente neste centro de estudos, quando a psicose é detectada. Reprodução de análise semelhante em outras coortes seria interessante para validar os nossos resultados. O acúmulo de estudos semelhantes também pode ajudar a fornecer orientações práticas que indicariam quais pacientes devem ser rastreados para estas e outras complicações neuropsiquiátricas e relacionadas ao sono, favorecendo sua devida identificação e manejo. Finalmente, nosso estudo avaliou pacientes com diagnóstico clínico de DP, sem confirmação patológica, um defeito também intrínseco da metodologia e da proposta da nossa investigação.

6 CONCLUSÕES

1. SNM são frequentes na DP; pelo menos um dos SNM aqui estudados ocorreu na maioria dos pacientes estudados em nossa amostra, sendo o TCR o mais comum, seguido por psicose e demência.
2. A presença de todos os SNM estudados teve uma correlação direta com a gravidade motora da doença.
3. Dados coletados rotineiramente em consultas clínicas podem ser úteis como previsores de SNM. Idade e estadiamento da doença tiveram uma associação com todos os SNM estudados, sendo especialmente forte para a presença de demência; psicose foi ainda associada ao uso de medicamentos, incluindo agonistas dopaminérgicos, ICOMT e anticolinérgicos. Idade, duração da doença e seu estadiamento tiveram um valor preditivo significativo para TCR. A ocorrência destes SNM foi inter-relacionada, sendo a presença de cada um significativamente associada a do outros dois e ao estadiamento da doença.
4. Em nossa amostra, a frequência de SPI não foi superior a esperada para uma população geral pareada por idade. Dados demográficos e clínicos não tiveram valor preditivo para o diagnóstico de SPI. Como um todo, estes resultados reforçam a ausência de causalidade entre SPI e DP.

7 REFERÊNCIAS

- AARSLAND D, ANDERSEN K, LARSEN JP, LOLK A, NIELSEN H, KRAGH-SORENSEN P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56:730–736.
- AARSLAND D, ANDERSEN K, LARSEN JP, LOLK A, KRAGH-SORENSEN P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003;60:387-392.
- AARSLAND D, BEYER MK, KURZ MW. Dementia in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:676-682.
- AARSLAND D, PAHLHAGEN S, BALLARD CG, EHRT U, SVENNINGSSON P. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. 2011;8:35-47.
- ABBOTT RD, PETROVITCH H, WHITE LR, MASAKI KH, TANNER CM, CURB JD, GRANDINETTI A, BLANCHETTE PL, POPPER JS, ROSS GW. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(3):456-462.
- ABBOTT RD, ROSS GW, PETROVITCH H, TANNER CM, DAVIS DG, MASAKI KH, LAUNER LJ, CURB JD, WHITE LR. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 2007; 22:1581-1586.
- ALCALAY RN, SIDEROWF A, OTTMAN R, CACCAPPOLO E, MEJIA-SANTANA H, TANG MX, ROSADO L, LOUIS E, RUIZ D, WATERS C, FAHN S, COTE L, FRICHT S, FORD B, ORBE-REILLY M, ROSS B, VERBITSKY M, KISSELEV S, COMELLA C, COLCHER A, JENNINGS D, NANCE M, BRESSMAN S, SCOTT WK, TANNER C, MICKEL S, REZAK M, NOVAK KE, FRIEDMAN JH, PFEIFFER R, MARSH L, HINNER B, CLARK LN, MARDER K. Olfaction in Parkin heterozygotes and compound heterozygotes: the CORE-PD study. *Neurology*. 2011;76:319-326.
- ALLEN RP, PICCHIETTI D, HENING WA, TRENKWALDER C, WALTERS AS, MONTPLAISIR J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology: A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-119.

- ALLEN RP, CHEN C, GARCIA-BORREGUERO D, POLO O, DUBRAVA S, MICELI J, KNAPP L, WINKERMAN JW. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370:621-631.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. ICSD – International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2001.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV [Internet]. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
- ANGELINI M, NEGROTTI A, MARCHESI E, BONAVITA G, CALZETTI S. A study of the prevalence of restless legs syndrome in previously untreated Parkinson's disease patients: absence of co-morbid association. *J Neurol Sci*. 2011;310:286-288.
- ANSARI KA, JOHNSON A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis*. 1975;28:493-497.
- BABA T, KIKUCHI A, HIRAYAMA K, NISHIO Y, HOSOKAI Y, KANNO S, HASEGAWA T, SUGENO N, KONNO M, SUZUKI K, TAKAHASHI S, FUKUDA H, AOKI M, ITOYAMA Y, MORI E, TAKEDA A. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain*. 2012;135:161-169.
- BARBOSA MT, CARAMELLI P, MAIA DP, CUNNINGHAM MC, GUERRA HL, LIMA-COSTA MF, CARDOSO F. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord* 2006;21:800-808.
- BAROLIN GS, BERNHEIMER H, HORNYKIEWICZ O. Sitenverschiedenes Verhalten des Dopamins (3-Hydroxytyramin) im Gehirn eines Falles von Hemiparkinsonismus. *Schweiz. Arch Neurol Psychiat* 1964;94,241-248.
- BARONE P, ANTONINI A, COLOSIMO C, MARCONI R, MORGANTE L, AVARELLO TP, BOTTACCHI E, CANNAS A, CERAVOLO G, CERAVOLO R, CICARELLI G, GAGLIO RM, GIGLIA RM, IEMOLO F, MANFREDI M, MECO G, NICOLETTI A, PEDERZOLI M, PETRONE A, PISANI A, PONTIERI FE, QUATRALE R, RAMAT S, SCALA R, VOLPE G, ZAPPULLA S, BENTIVOGLIO AR, STOCCHI F, TRIANNI G, DOTTO PD; PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of

- nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:1641-1649.
- BENBIR G, OZEKMEKCI S, CINAR M, BESKARDES F, AAPAYDIN H, ERGINOZ E. Features associated with the development of hallucinations in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2006;114:239-243.
- BHALSHING K, SURESH K, MUTHANE UB, PAL PK. Prevalence and profile of Restless Legs Syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: A case-control study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:426-430.
- BERENDSE HW, BOOIJ J, FRANCOOT CM, BERGMANS PL, HIJMAN R, STOOFF JC, WOLTERS EC. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol.* 2001;50:34-41.
- BOHNEN NI, MULLER ML, KOTAGAL V, KOEPPE RA, KILBOURN MA, ALBIN RL, FREY KA. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain.* 2010;133:1747-1754
- BRAAK H, DEL TREDICI K, RUB U, DE VOS RA, JANSEN STEUR EN, BRAAK E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- BUGALHO P, VIANA-BAPTISTA M. REM sleep behavior disorder and motor dysfunction in Parkinson's disease--a longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:1084-1087.
- BURKE RE, DAUER WT, VONSATTEL JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008;64:485-491.
- BUSENBARK KL, HUBER SJ, GREER G, PAHWA R, KOLLER WC. Olfactory function in essential tremor. *Neurology.* 1992;42:1631-1632
- BUTER TC, VAN DER HOUT A, MATTHEWS FE, LARSEN JP, BRAYNE C, AARSLAND D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology.* 2008;70:1017-1022.
- CALZETTI S, NEGROTTI A, BONAVIDA G, ANGELINI M, MARCHESI E. Absence of co-morbidity of Parkinson disease and restless legs syndrome: a case-control study in patients attending a movement disorders clinic. *Neurol Sci.* 2009;30:119-122.

CAPARROS-LEFEBVRE D, PECHEUX N, PETIT V, DUHAMEL A, PETIT H. Which factors predict cognitive decline in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:51–55.

CERSOSIMO MG, BENARROCH EE. Autonomic involvement in Parkinson's disease: pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers. *J Neurol Sci*. 2012;313:57-63.

CHAUDHURI KR, HEALY D, SCHAPIRA AHV. The non motor symptoms of Parkinson's disease. Diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235–245.

CHAUDHURI KR, PRIETO-JURCYNKA C, NAIDU Y, MITRA T, FRADES-PAYO B, TLUK S, RUESSMANN A, ODIN P, MACPHEE G, STOCCHI F, ONDO W, SETHI K, SCHAPIRA AH, MARTINEZ CASTRILLO JC, MARTINEZ-MARTIN P. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord*. 2010;25:704-709.

CHAUDHURI KR, ODIN P, ANTONINI A, MARTINEZ-MARTIN P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:717-723.

CHEN H, ZHANG SM, HERNAN MA, WILLETT WC, ASCHERIO A. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003;53:676-679.

CHESHIRE WP JR, WSZOLEK ZK. Body mass index is reduced early in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11:35-38.

COMELLA CL, NARDINE TM, DIEDERICH NJ, STEBBNIS GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:526-529.

CONNOR JR, BOYER PJ, MENZIES SL, DELLINGER B, ALLEN RP, ONDO WG, EARLEY CJ. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*. 2003;61:304-309.

CUBO E, GONZALEZ M, AGUILAR A, QUINTANA S. Study of associated clinical variables and phenomenology of hallucinations in Parkinson's. *Neurologia*. 2006;21:12-18.

DAUER W, PRZEDBORSKI S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003;39:889–909.

- DE COCK VC, VIDAILHET M, LEU S, TEXEIRA A, APARTIS E, ELBAZ A, ROZE E, WILLER JC, DERENNE JP, AGID Y, ARNULF I. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain*. 2007;130:450-456.
- DEUSCHL G, RAETHJEN J, BARON R, LINDEMANN M, WILMS H, KRACK P. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *J Neurol* 2000;247 Suppl 5: V33-48.
- DIAGNOSTIC CLASSIFICATION STEERING COMMITTEE. CSD-International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1990.
- DOTY RL, DEEMS DA, STELLAR S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*. 1988;38:1237-1244.
- DOTY RL, RIKLAN M, DEEMS DA, REYNOLDS C, STELLAR S. The olfactory and cognitive deficits of Parkinson's disease: evidence for independence. *Ann Neurol*. 1989;25:166-171.
- DOTY RL, PERL DP, STEELE JC, CHEN KM, PIERCE JD JR, REYES P, KURLAND LT. Odor identification deficit of the parkinsonism-dementia complex of Guam: equivalence to that of Alzheimer's and idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 1991;41:77-80.
- DOTY RL, STERN MB, PFEIFFER C, GOLLOMP SM, HURTIG HI. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:138-142.
- DOTY RL, GOLBE LI, MCKEOWN DA, STERN MB, LEHRACH CM, CRAWFORD D. Olfactory testing differentiates between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 1993;43:962-965.
- ELBAZ A, MOISAN F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008;21:454-460.
- EMRE M, AARSLAND D, BROWN R, BURN DJ, DUYCKAERTS C, MIZUNO Y, BROE GA, CUMMINGS J, DICKSON DW, GAUTHIER S, GOLDMAN J, GOETZ C, KORCZYN A, LEES A, LEVY R, LITVAN I, MCKEITH I, OLANOW W, POEWE W, QUINN N, SAMPAIO C, TOLOSA E, DUBOIS B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:1689-1707.

- FACTOR SA, FEUSTEL PJ, FRIEDMAN JH, COMELLA CL, GOETZ CG, KURLAN R, PARSA M, PFEIFFER R; Parkinson Study Group. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology*. 2003;60:1756-1761.
- FACTOR SA, STEENLAND NK, HIGGINS DS, MOLHO ES, KAY DM, MONTIMURRO J, ROSEN AR, ZABETIAN CP, PAYAMI H. Disease-related and genetic correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:2190-2195.
- FAHN S, ELTON R, MEMBERS OF THE UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987, pp 153-163, 293-304
- FENELON G, ALVES G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289:12-17.
- FORSAA EB, LARSEN JP, WENTZEL-LARSEN T, GOETZ CG, STEBBINS GT, AARSLAND D, ALVES G. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67:996-1001.
- FRAUSCHER B, GSCHLIESSER V, BRANDAUER E, MARTI I, FURTNER MT, ULMER H, POEWE W, HOGL B. REM sleep behavior disorder in 703 sleep-disorder patients: the importance of eliciting a comprehensive sleep history. *Sleep Med*. 2010;11:167-171.
- FRIEDMAN JH. Parkinson disease psychosis: Update. *Behav Neurol*. 2013;27:469-477.
- FRIEDMAN JH. Parkinson's disease psychosis 2010: a review article. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:553-560.
- DE LA FUENTE-FERNANDEZ R, SCHULZER M, KURAMOTO L, CRAGG J, RAMACHANDIRAN N, AU WL, MAK E, MCKENZIE J, MCCORMICK S, SOSSI V, RUTH TJ, LEE CS, CALNE DB, STOESSL AJ. Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2011;69:803-810.
- GAGNON JF, BEDARD MA, FANTINI ML, PETIT D, PANISSET M, ROMPRE S, CARRIER J, MONTPLAISIR J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-589
- GALLAGHER DA, LEES AJ, SCHRAG A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord*. 2010;25:2493-500.

- GALVIN JE, POLLACK J, MORRIS JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*. 2006;67:1605-1611.
- GARCIA-BORREGUERO D, ODIN P, SERRANO C. Restless legs syndrome and PD: a review of the evidence for a possible association. *Neurology*. 2003;61:S49-55.
- GERSTENBRAND F, RANSMAYR G. Nosography of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1986;22:119-128.
- GJERSTAD MD, BOEVE B, WENTZEL-LARSEN T, AARSLAND D, LARSEN JP. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:387-391.
- GJERSTAD MD, TYSNES OB, LARSEN JP. Increased risk of leg motor restlessness but not RLS in early Parkinson disease. *Neurology*. 2011;77:1941-1946.
- GODAU J, SCHWEITZER KJ, LIEPELT I, GERLOFF C, BERG D. Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2007;22:187-192.
- GRAHAM JM, GRUNEWALD RA, SAGAR HJ. Hallucinosi s in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:434-440.
- HALLET M. Parkinson revisited: pathophysiology of motor signs. *Adv Neurol* 2003;91:19-28.
- HALLIDAY GM, LEVERENZ JB, SCHNEIDER JS, ADLER CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29:634-650.
- HALLIDAY GM, MCCANN H. The progression of pathology in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:188–195.
- HARDING AJ, BROE GA, HALLIDAY GM. Visual hallucinations in Lewy body disease related to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*. 2002;125:391-403.
- HENDERSON R, KURLAN R, KERSUN JM, COMO P. Preliminary examination of the comorbidity of anxiety and depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4:257-264.
- HENING WA, ALLEN RP, WASHBURN M, LESAGE SR, EARLEY CJ. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics"). *Sleep Med*. 2009;10:976-981.

- HOBSON P, MEARA J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004;19:1043–1049.
- HOEHN MM, YAHR MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-442.
- HOGL B, KIECHL S, WILLEIT J, SALETU M, FRAUSCHER B, SEPPI K, MULLER J, RUNGGER G, GASPERI A, WENNING G, POEWE W. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology*. 2005;64:1920-1924.
- HOYLES K, SHARMA JC. Olfactory loss as a supporting feature in the diagnosis of Parkinson's disease: a pragmatic approach. *J Neurol*. 2013;260:2951-2958.
- HUGHES AJ, BEN-SHLOMO Y, DANIEL SE, LEES AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142-1146.
- HUGHES AJ, DANIEL SE, KILFORD L, LEES AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
- HUGHES TA, ROSS HF, MUSA S, BHATTACHERJEE S, NATHAN RN, MINDHAM RH, SPOKES EG. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1596–602.
- ISHIHARA L, BRAYNE C. What is the evidence for a premorbid parkinsonian personality: a systematic review. *Mov Disord*. 2006;21:1066-1072.
- JELLINGER KA. Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J Neurol*. 2009;256:270-279.
- JELLINGER KA. A critical evaluation of current staging of alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792:730–740.
- JOSEPHS KA, MATSUMOTO JY, AHLISKOG JE. Benign tremulous parkinsonism. *Arch Neurol*.2006;63:354-357.
- KALAITZAKIS ME, CHRISTIAN LM, MORAN LB, GRAEBER MB, PEARCE RK, GENTLEMAN SM. Dementia and visual hallucinations associated with limbic pathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:196-204.

- KEIJSERS NL, HORSTINK MW, GIELEN SC. Ambulatory motor assessment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:34-44.
- KEMPSTER PA, O'SULLIVAN SS, HOLTON JL, REVESZ T, LEES AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*. 2010;133:1755-1762.
- KERTELGE L, BRUGGEMANN N, SCHMIDT A, TADIC V, WISSE C, DANKERT S, DRUDE L, VAN DER VEGT J, SIEBNER H, PAWLACK H, PRAMSTALLER PP, BEHRENS MI, RAMIREZ A, REICHEL D, BUHMANN C, HAGENAH J, KLEIN C, LOHMANN K, KASTEN M. Impaired sense of smell and color discrimination in monogenic and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:2665-2669.
- KINGSBURY AE, BANDOPADHYAY R, SILVEIRA-MORIYAMA L, AYLING H, KALLIS C, STERLACCI W, MAEIR H, POEWE W, LEES AJ. Brain stem pathology in Parkinson's disease: an evaluation of the Braak staging model. *Mov Disord*. 2010;25:2508-2515.
- KORTEN JJ, MEULSTEE J. Olfactory disturbances in Parkinsonism. *Clin Neurol Neurosurg*. 1980;82:113-118.
- KRISHNAN PR, BHATIA M, BEHARI M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: A case-controlled study. *Mov Disord*. 2003;18:181-185.
- KUOPPAMAKI M, VAHTERISTO M, ELLMEN J, KIEBURTZ K. Pooled analysis of phase III with entacapone in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2014;130:239-247.
- LANG AE, JOHNSON K. Akathisia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 1987; 37:477-481.
- LAVAUULT S, LEU-SEMENESCU S, TEZENAS DU MS, COCHEN DE COCK V, VIDAILHET M, ARNULF I. Does clinical rapid eye movement behavior disorder predict worse outcomes in Parkinson's disease? *J Neurol* 2010;257:1154-1159.
- LEE CS, SCHULZER M, MAK E, HAMMERSTAD JP, CALNE S, CALNE DB. Patterns of asymmetry do not change over the course of idiopathic parkinsonism: implications for pathogenesis. *Neurology*. 1995;45:435-439.

- LEE JE, SHIN HW, KIM KS, & SOHN YH. Factors contributing to the development of restless legs syndrome in patients with Parkinson disease. *Mov Disord*. 2009;24:579-582.
- LEE JE, KIM KS, SHIN HW, SOHN YH. Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:105-108.
- LEENTJENS AF, VAN DEN AKKER M, METSEMAKERS JF, LOUSBERG R, VERHEY FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord*. 2003;18:414-418.
- LEROI I, COLLINS D, MARSH L. Non-dopaminergic treatment of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: a review. *J Neurol Sci*. 2006;248:104-114.
- LEVY G, SCHUPF N, TANG MX, COTE LJ, LOUIS ED, MEJIA H, STERN Y, MARDER K. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;51:722-729.
- LEVY G, SCHUPF N, TANG MX, COTE LJ, LOUIS ED, MEJIA H, STERN Y, MARDER K. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;51:722-729.
- LOZANO AM, LANG AE, GALVEZ-JIMENEZ N, MIYASAKI J, DUFF J, HUTCHINSON WD, DOSTROVSKY JO. Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet*. 1995;346:1383-1387.
- MAREK KL, SEIBYL JP, ZOGHBI SS, ZEA-PONCE Y, BALDWIN RM, FUSSELL B, CHARNEY DS, VAN DYCK C, HOFFER PB, INNIS RP. [¹²³I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology*. 1996;46:231-237.
- MARRAS C, SCHULE B, MUNHOZ RP, ROGAEVA E, LANGSTON JW, KASTEN M, MEANEY C, KLEIN C, WADIA PM, LIM SY, CHUANG RS, ZADIKOV C, STEEVES T, PRAKASH KM, DE BIE RM, ADELI G, THOMSEN T, JOHANSEN KK, TEIVE HA, ASANTE A, REGINOLD W, LANG AE. Phenotype in parkinsonian and nonparkinsonian LRRK2 G2019S mutation carriers. *Neurology*. 2011;77:325-333.
- MASON SJ, GRAHAM NE. Areas beneath the relative operating characteristics (ROC) and relative operating levels (ROL) curves: Statistical significance and interpretation. *QJR Metereol Soc* 2002;128:2145-2166

- MOLLER JC, UNGER M, STIASNY-KOLSTER K, OERTEL WH. Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities? *J Neurol Sci.* 2010;289:135-137.
- MORRISH PK, RAKSHI JS, BAILEY DL, SAWLE GV, BROOKS DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:314-319.
- MUNHOZ RP, RIBAS CB. Body mass index in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11:407.
- MUNHOZ RP, WERNECK LC, TEIVE HA. The differential diagnoses of parkinsonism: findings from a cohort of 1,528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:431-435.
- NOYCE AJ, BESTWOCK JP, SILVEIRA-MORIYAMA L, HAWKES CH, GIOVANNONI G, LEES AJ, SCHRAG A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72:893-901.
- ONDO WG, VUONG KD, JANKOVIC J. Exploring the relationship between Parkinson's Disease and Restless legs syndrome. *Arch Neurol.* 2002;59:421–424.
- ONDO WG, LAI D. Olfaction testing in patients with tremor-dominant Parkinson's disease: is this a distinct condition? *Mov Disord.* 2005;20:471-475.
- ONOFRIJ M, THOMAS A, D'ANDREAMATTEO G, IACONO D, LUCIANO AL, DI ROLLO A, DI MASCIO R, BALLONE E, DI IORIO A. Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up. *Neurol Sci* 2002;23:S91–94.
- O'SULLIVAN SS, WILLIAMS DR, GALLAGHER DA, et al. Non motor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord.* 2008;23:101–106.
- PARKINSON J. *An Essay on the Shaking Palsy.* London: Sherwood, Neely, and Jones 1817.
- PAULSON HL, STERN MB: Clinical manifestations of Parkinson's disease. In Watts RL, Koller WC (eds) *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice.* New York: McGraw-Hill, 1996, pp. 183-199.

PAULUS W, JELLINGER K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1991;50:743-755.

PEARCE JMS Aspects of the history of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. Special Supplement 1989:6-10.

PONSEN MM, STOFFERS D, BOOIJ J, VAN ECK-SMIT BL, WOLTER ECH, BERENDSE HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;56:173-181.

POST B, MERKUS MP, DE HAAN RJ, SPEELMAN JD; CARPA STUDY GROUP. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2007;22:1839-1851.

POSTUMA RB, MONTPLAISIR J. Predicting Parkinson's disease - why, when, and how? *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:S105-109.

POSTUMA RB, GAGNON JF, VENDETTE M, FANTINI ML, MASSICOTTE-MARQUEZ J, MONTPLAISIR J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2009;72:1296-1300.

POSTUMA RB, GAGNON JF, ROMPRE S, MONTPLAISIR JY. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*. 2010;74:239-244.

POSTUMA RB, ARNULF I, HOGL B, IRANZO A, MIYAMOTO T, DAUVILLIERS Y, OERTEL W, PULIGHEDDU M, JENNUM P, PELLETIER A, WOLFSON C, LEU-SEMENESCU S, FRAUSCHER B, MIYAMOTO M, COCHEN DE COCK V, UNGER MM, STIASNY-KOLSTER K, FANTINI ML, MONTPLAISIR JY. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord* 2012;27:913-916.

POSTUMA RB, GAGNON JF, MONTPLAISIR J. Rapid eye movement sleep behavior disorder as a biomarker for neurodegeneration: the past 10 years. *Sleep Med*. 2013;14:763-767.

POUCLET H, LEBOUVIER T, CORON E, NEUNLIST M, DERKINDEREN P. Lewy pathology in gastric and duodenal biopsies in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2012;27:708.

- QU S, LE W, ZHANG X, XIE W, ZHANG A, ONDO WG. Locomotion is increased in a11-lesioned mice with iron deprivation: a possible animal model for restless legs syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007;66:383-388.
- QUINN NP, ROSSOR MN, MARSDEN CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50:88-89.
- RAJPUT AH, ROZDILSKY B, RAJPUT A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism - a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18:275-278.
- RANA AQ, SIDDIQUI I, MOSABBIR A, ATHAR A, SYED O, JESUDASAN M, HAFEZ K. Association of pain, Parkinson's disease, and restless legs syndrome. *J Neurol Sci.* 2013;327:32-34.
- RAVINA B, EIDELBERG D, AHLKOG JE, ALBIN RL, BROOKS DJ, CARBON M, DHAWAN V, FEIGIN A, FAHN S, GUTTMAN M, GWINN-HARDY K, MCFARLAND H, INNIS R, KATZ RG, KIEBURTZ K, KISH SJ, LANGE N, LANGSTON JW, MAREK K, MORIN L, MOY C, MURPHY D, OERTEL WH, OLIVER G, PALESCH Y, POWERS W, SEIBYL J, SETHI KD, SHULTS CW, SHEEHY P, STOESSL AJ, HOLLOWAY R. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64:208-215.
- RAVINA B, MARDER K, FERNANDEZ HH, FRIEDMAN JH, MCDONALD W, MURPHY D, AARSLAND D, BABACOCK D, CUMMINGS J, ENDICOTT J, FACTOR S, GALPERN W, LEES A, MARSH L, STACY M, GWINN-HARDY K, VOON V, GOETZ C. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.* 2007;22:1061-1068.
- RICKARDS H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:i48-52.
- ROSS GW, PETROVITCH H, ABBOTT RD, NELSON J, MARKESBERY W, DAVIS D, HARDMAN J, LAUNER L, MASAKI K, TANNER CM, WHITE LR. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol.* 2004;56:532-539.
- ROSS GW, PETROVITCH H, ABBOTT RD, TANNER CM, POPPER J, MASAKI K, LAUNER L, WHITE LR. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008;63:167-173.

- SAIFEE T, LEELS AJ, SILVEIRA-MORIYAMA L. Olfactory function in Parkinson's disease in ON versus OFF states. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1293-1295.
- SAWADA H, OEDA T, YAMAMOTO K, UMEMURA A, TOMITA S, HAYASHI R, KOHSAKA M, KAWAMURA T. Trigger medications and patient-related risk factors for Parkinson disease psychosis requiring anti-psychotic drugs: a retrospective cohort study. *BMC Neurol*. 2013;13:145.
- SCHENCK CH, MAHOWALD MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*. 2002;25:120-138.
- SCHRAG A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006;248:151-157.
- SHULMAN LM, TABACK RL, RABINSTEIN AA, WEINER WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:193–197.
- SCHUURMAN AG, VAN DEN AKKER M, ENSINCK KT, METSEMAKERS JF, KNOTTNERUS JA, LEENTJENS AF, BUNTINX F. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology*. 2002;58:1501-1504.
- SIDEROWF A, LANG AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord*. 2012;27:608-616.
- SILVEIRA-MORIYAMA L, MUNHOZ RP, DE J CARVALHO M, RASKIN S, ROGAEVA E, DE C AGUIAR P, BRESSAN RA, FELICIO AC, BARSOTTINI OG, ANDRADE LA, CHEIN HF, BONIFATI V, BARBOSA ER, TEIVE HA, LEES AJ. Olfactory heterogeneity in LRRK2 related Parkinsonism. *Mov Disord*. 2010;25:2879-2883.
- SIXEL-DORING F, SCHWEITZER M, MOLLENHAUER B, TRENKWALDER C. Polysomnographic findings, video-based sleep analysis and sleep perception in progressive supranuclear palsy. *Sleep Med* 2009;10:407-415.
- SPICA V, PEKMEZOVIC T, SVETEL M, KOSTIC VS. Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013;260:131-137.
- STIASNY-KOLSTER K, DOERR Y, MOLLER JC, HOGGKEN H, BEHR TM, OERTEL WH, MAYER G. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory

- dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*. 2005;128:126-137.
- STARKSTEIN SE, BROCKMAN S, HAYDOW BD. Psychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25:468-472.
- STERN Y, MARDER K, TANG MX, MAYEUX R. Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:1690–1692.
- TAN EK, LUM SY, WONG MC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2002;196:33-36.
- THE R PROJECT FOR STATISTICAL COMPUTING. 2002 <http://www.r-project.org/about.html>.
- TISON F, DARTIGUES JF, AURIACOMBE S, LETENNEUR L, BOLLER F, ALPEROVITCH A. Dementia in Parkinson's disease: a population-based study in ambulatory and institutionalized individuals. *Neurology* 1995;45:705-708.
- TOMLINSON CL, STOWE R, PATEL S, RICK C, GRAY R, CLARKE CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:2649-2653.
- VENDETTE M, GAGNON JF, DECARY A, MASSICOTTE-MARQUEZ J, POSTUMA RB, DOYON J, PANISSET M, MONTPLAISIR J. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2007;69:1843-1849.
- WARD CD, HESS WA, CALNE DB. Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology*. 1983;33:943-946.
- WEINER WJ, NORA LM, GLANTZ RH. Elderly inpatients: postural reflex impairment. *Neurology* 1984;34:945-947.
- WILLIAMS DR, LEES AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 2005;4:605-610.
- WILLIAMS-GRAY CH, FOLTYNIE T, BRAYNE CE, ROBBINS TW, BARKER RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*. 2007;130:1787-1798.
- WITT K, DANIELS C, REIFF J, KRACK P, VOLKMANN J, PINSKER MO, KRAUSE M, TRONNIER V, KLOSS M, SCHNITZLER A, WOJTECKI L, BOTZEL K, DANEK A,

HILKER R, STURM V, KUPSCH A, KARNER E, DEUSCHL G. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2008;7:605-614.

YARNALL AJ, ROCHESTER L, BURN DJ. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Age Ageing.* 2013;42:567-576.

YORITAKA A, OHIZUMI H, TANAKA S, HATTORI N. Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences? *Eur Neurol.* 2009;61:164-170.

ZHAO H, ZHU W, PAN T, XIE W, ZHANG A, OONDO WG, LE W. Spinal cord dopamine receptor expression and function in mice with 6-OHDA lesion of the A11 nucleus and dietary iron deprivation. *J Neurosci Res.* 2007;85:1065-1076.

ZIBETTI M, MEROLA A, RIZZI L, RICCHI V, ANGRISANO S, AZZARO C, ARTUSI CA, ARDUINO N, MARCHISIO A, LANOTTE M, RIZZONE M, LOPIANO L. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26:134-143.