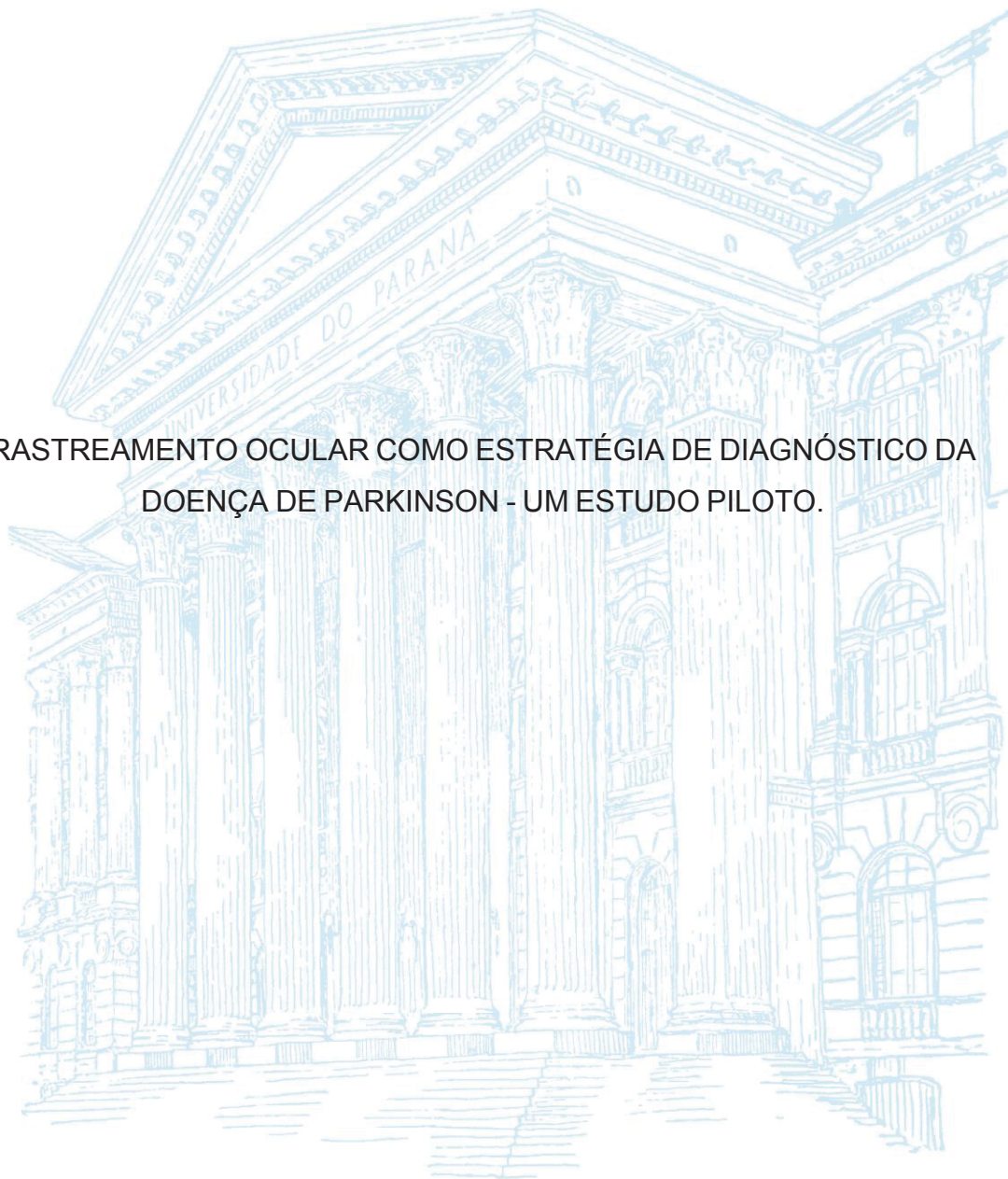


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RENATA GUEDES RAMINA PESSOA

RASTREAMENTO OCULAR COMO ESTRATÉGIA DE DIAGNÓSTICO DA
DOENÇA DE PARKINSON - UM ESTUDO PILOTO.



CURITIBA

2021

RENATA GUEDES RAMINA PESSOA

RASTREAMENTO OCULAR COMO ESTRATÉGIA DE DIAGNÓSTICO DA
DOENÇA DE PARKINSON - UM ESTUDO PILOTO.

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Fisiologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Fisiologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo M. S. Lima

CURITIBA

2021

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas.
Biblioteca de Ciências Biológicas.
(Rosilei Vilas Boas – CRB/9-939).

Pessoa, Renata Guedes Ramina.

Rastreamento ocular como estratégia de diagnóstico da Doença de Parkinson – em estudo piloto. / Renata Guedes Ramina Pessoa. – Curitiba, 2021.

80f. : il.

Orientador: Marcelo M. S. Lima.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia.

1. Parkinson, Doença de. 2. Manifestações oculares. 3. Diagnóstico. 4. Sono. 5. Dopamina. 6. Cognição. I. Título. II. Lima, Marcelo M. S. III. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia.

CDD 616.833



TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em FISILOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **RENATA GUEDES RAMINA PESSOA** intitulada: "**RASTREAMENTO OCULAR COMO ESTRATÉGIA DE DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON - UM ESTUDO PILOTO**", sob orientação do Prof. Dr. MARCELO DE MEIRA SANTOS LIMA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Abril de 2021.

Assinatura Eletrônica

19/05/2021 16:15:26.0

MARCELO DE MEIRA SANTOS LIMA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

04/05/2021 10:48:05.0

FERNANDO MAZZILLI LOUZADA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

04/05/2021 19:33:11.0

MARIO TERUO SATO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Setor de Ciências Biológicas - Centro Politecnico - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 81531-980 - Tel: (41) 3361-1644 - E-mail: ppgfisio@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015. Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 90664

Para autenticar este documento/assinatura, acesse

<https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 90664

Dedico meu trabalho a todas as pessoas que se dedicam a melhorar a qualidade de vida daqueles que convivem com a doença de Parkinson.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer ao meu marido (Luciano), pois sem sua paciência e carinho esse trabalho não seria possível. Sem a ajuda dos meus pais para me ajudar com o meus filhos (Bruno e Matheus) eu também não teria conseguido. Agradeço também ao Guilherme e Max que sempre estavam dispostos a realizar testes, reler, discutir o trabalho além de apoiar no pior momento (pandemia) em que acreditamos por um segundo que esse trabalho não seria possível. Dedico o trabalho também às minhas amigas por terem paciência comigo nesse período de isolamento social duplo (mestrado e pandemia). Não posso esquecer do meu orientador que é um exemplo, exigente, ético, crítico e que admiro muito, pois foi ao ler seu projeto em 2017 que me interessei e fui atrás desta pesquisa.

RESUMO

Muitos estudos abordam a fase pré-motora da doença de Parkinson (DP), mas há poucos que propõem novas estratégias para o diagnóstico precoce de forma eficiente. O presente projeto tem esse objetivo, associando mudanças cognitivas, de sono e possivelmente do movimento ocular, sendo essa última ainda de caráter pouco explorado. Esse conjunto de dados representa fatores pré motores importantes para estabelecer o diagnóstico precoce da DP. Há poucos estudos que relacionem o movimento ocular na DP. Em fases pré-motoras da doença, há diminuição dos movimentos sacádicos dos olhos durante o sono de movimentos oculares rápidos (REM) decorrente de um estado hipocolinérgico típico. A hipótese do presente trabalho questiona se isso ocorre também durante a vigília, diminuindo dessa forma a atividade sobre o córtex pré frontal. O estudo é dedicado à padronização e estabelecimento de uma ferramenta diagnóstica, por meio de rastreamento ocular, testada em pacientes com a DP em estágios diferentes da doença. Desenvolvemos uma ferramenta não invasiva com base no desenvolvimento de um software / aplicativo (para computadores e futuramente telefones celulares) e terá como objetivo maior o diagnóstico precoce e acompanhamento de pacientes com diagnóstico sugestivo de DP e sua evolução. A ferramenta avalia a movimentação ocular nas direções horizontal e vertical e com isso nos permite várias interpretações a respeito das funções cognitivas e alterações em diferentes estágios relacionados à doença. A avaliação é simples e pode ser feita de forma repetitiva e sem fadigar o paciente. Identificamos a ocorrência consistente de alterações motoras na DP. As alterações cognitivas foram mais perceptíveis em estágios avançados da doença. Os resultados em relação ao sono foram limitados. A ferramenta diagnóstica por rastreamento ocular, por nós desenvolvida, se mostrou capaz de identificar as alterações oculomotoras em pacientes com a DP de maneira sensível e reprodutível, em estágios precoces da doença, caracterizando-a como um promissor instrumento de investigação e diagnóstico. A ideia é que esse sistema, no futuro, seja de simples operação, rápido, portátil e gratuito, servindo como ferramenta complementar para melhorar a capacidade de diagnóstico clínico e até mesmo como instrumento de monitoramento da evolução clínica. O presente projeto envolve maior conhecimento sobre a doença e sua evolução, além de possuir grande potencial de inovação tecnológica com consequente impacto em políticas públicas de saúde.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Rastreamento ocular. Sono. Dopamina. Cognição.

ABSTRACT

Many studies address the premotor stage of Parkinson's disease (PD), but there are few that propose new strategies for an efficient early diagnosis. This project has this objective, associating cognitive, sleep and possibly eye movement changes, the latter of which is still little explored. This data set represents important pre-motor factors for establishing the early diagnosis of PD. There are few studies that relate eye movement in PD. In pre-motor stages of the disease, there is a decrease in saccadic eye movements during rapid eye movement (REM) sleep due to a typical hypocholergic state. The hypothesis of the present study questions whether this also occurs during wakefulness, thereby reducing activity on the prefrontal cortex. The study is dedicated to the standardization and establishment of a diagnostic tool, by means of eye tracking, tested in patients with PD at different stages of the disease. We have developed a non-invasive tool based on the development of a software / application (for computers and cell phones in the future) and will have as a major objective the early diagnosis and monitoring of patients with a suggestive diagnosis of PD and its evolution. The tool assesses eye movement in the horizontal and vertical directions and thus allows us to interpret different cognitive functions and alterations at different stages related to the disease. The evaluation is simple and can be done repeatedly and without fatigue the patient. We identified the consistent occurrence of motor changes in PD. Cognitive changes were more noticeable in advanced stages of the disease. The results in relation to sleep were limited. The diagnostic tool for eye tracking, developed by us, proved to be capable of identifying oculomotor changes in patients with PD in a sensitive and reproducible way, in early stages of the disease, characterizing it as a promising instrument for investigation and diagnosis. The idea is that this system, in the future, will be simple to operate, fast, portable and free, serving as a complementary tool to improve the capacity of clinical diagnosis and even as an instrument for monitoring clinical evolution. The present project involves greater knowledge about the disease and its evolution, in addition to having great potential for technological innovation with a consequent impact on public health policies.

Keywords: Parkinson's disease. Eye tracking. Sleep. Dopamine. Cognition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estágios de Braak na DP.....	15
Figura 2: Comparação da ativação do OCM e cortes histológicos da ativação do OCM.....	17
Figura 3: Correlação negativa entre número de neurônios ChaT-imunorreativos do OCM e o índice de reconhecimento de objetos (aprendizado).....	18
Figura 4: O OCM e o processo de acomodação visual.....	20
Figura 5: Movimentos oculares horizontais	21
Figura 6: Projeções do PPT.....	23
Figura 7: Modelo tradicional do controle de sacada e na DP.....	25
Figura 8: Anti-sacada e pro-sacada.....	28
Figura 9: Avaliação dos pacientes do grupo Parkinson.....	31
Figura 10: Pareamento do grupo controle.....	31
Figura 11: Protótipo para realização do teste visual.....	35
Figura 12: Imagem do olho.....	36
Figura 13: Tarefa pro-sacada e movimentos suaves.....	36
Figura 14: Protótipo do sistema de rastreamento oculomotor para diagnóstico precoce da DP.....	37
Figura 15: Resultado da detecção de alterações oculomotoras.....	39
Figura 16: Idade do grupo Parkinson e do grupo controle.....	41
Figura 17: MEEM do grupo Parkinson e do grupo controle.....	41
Figura 18: Comparação cognitiva do grupo controle e grupo DP através do Mini Exame do Estado Mental e os estágios da DP pelo H&Y-M.....	42
Figura 19: Comparação cognitiva do grupo controle e grupo DP através do Teste do Relógio.....	43
Figura 20: Comparação cognitiva do grupo controle e grupo DP através do Teste do relógio e os estágios da DP pelo H&Y-M.....	44
Figura 21: Comparação do parâmetro sonolência do grupo controle e grupo DP, através da Escala de Sonolência de Epworth.....	45
Figura 22: Comparação da sonolência entre os grupos controle e DP através da Escala de Sonolência de Epworth considerando a estratificação pelo H&Y-M.....	46
Figura 23: Comparação do sono grupo DP através da PDSS e os estágios da DP pelo H&Y-M.....	46
Figura 24: Avaliação dos escores oculomotores (OCM) obtidos pela quantificação dos movimentos oculares durante a tarefa realizada.....	47

Figura 25: Avaliação dos escores oculomotores (OCM) discriminando o desempenho obtido pelo olho esquerdo (OE) e direito (OD) dos voluntários	48
Figura 26: Avaliação dos escores oculomotores (OCM) a partir da estratificação dos grupos de acordo com a escala de H&Y-M.....	49
Figura 27: Sonolência excessiva diurna.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparação das escalas de Hoehn e Yahr e a Hoehn e Yahr modificada.....	32
Tabela 2: Características demográficas da amostra.....	40

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

- CS** Colículo superior
- CVF** Córtex visual frontal
- DP** Doença de Parkinson
- ESS** Epworth Sleep Scale
- FLM** Fascículo Longitudinal Medial
- FRPP** Formação Reticular Pontina Paramediana
- H&Y-M** Hoehn Yahr modificada
- MEEM** Mini Exame Estado Mental
- OCM** Oculomotor
- OD** Olho direito
- OE** Olho esquerdo
- PDSS** Parkinson's disease Sleep Scale
- PPT** Tegmento pedunculo pontino
- REM** Rapid Eye Movement
- TCSR** Transtorno Comportamental do Sono REM
- SARA** Sistema Reticular Ativador Ascendente
- SED** Sonolência excessiva diurna
- SNpc** Substância Negra pars compacta
- SNr** Substância Negra pars reticulata
- NST** núcleo subtalâmico
- TR** Teste do relógio
- UPDRS** Unified Parkinson 's Disease Rating Scale

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 DISTÚRBIOS DE SONO NA DP	15
3 ENVOLVIMENTO DO OCM NA DP	19
4 ANÁLISE CLÍNICA DOS MOVIMENTOS SACÁDICOS	27
5 OBJETIVOS	29
5.1 OBJETIVO GERAL	29
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
6 MATERIAL E MÉTODOS	29
6.1 ESCALA DE HOEHN E YAHR MODIFICADA	32
6.2 ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON PARTE III ..	32
6.3 TESTE DO RELÓGIO	33
6.4 MINI EXAME DO ESTADO MENTAL	33
6.5 ESCALA DE SONOLÊNCIA DA DP	34
6.6 ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH	34
6.7 PROTÓTIPO	35
6.8 SOFTWARE	37
6.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
7 RESULTADOS	39
8 DISCUSSÃO	49
8.1 LIMITAÇÕES	56
8.2 PERSPECTIVAS FUTURAS	58
9 CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXO 01 - APROVAÇÃO DO TRABALHO	66
ANEXO 02 - CARTA DA ASSOCIAÇÃO	67
ANEXO 03 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	68
ANEXO 04 - ESCALA DE HOEHN YAHR MODIFICADA	70
ANEXO 05 - UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE–UPDRS III	71
ANEXO 06 - TESTE DO RELÓGIO	75
ANEXO 07 - MINI EXAME DO ESTADO MENTAL – MEEM	76
ANEXO 08 - ESCALA DE SONO NA DOENÇA DE PARKINSON (PDSS)	78
ANEXO 09 - ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH	80

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva, primariamente caracterizada por uma degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta (SNpc) (Lang; Lozano 1998; Lane et al. 2008). Estima-se que haja cerca de 4 milhões de doentes com a DP no mundo, sendo ao menos 500 mil no Brasil (Organização Mundial da Saúde - OMS). Além disso, devido ao aumento da expectativa de vida mundial, projeta-se que o número de casos dobre até 2040 conforme a Organização Mundial de Saúde. As características fisiopatológicas são referentes à redução da aferência dopaminérgica para o estriado dorsal (caudado/putâmen) levando a uma redução na neurotransmissão dopaminérgica, caracterizada por uma menor capacidade de liberação de dopamina (DA), bem como redução dos níveis estriatais de seus principais metabólitos como o ácido homovanílico (HVA) e ácido 3,4- dihidroxifenilacético (DOPAC) (Lang; Lozano 1998; Lane et al. 2008).

Os primeiros sintomas motores como lentidão, rigidez e tremor surgem quando já se perderam cerca de 60-70% dos neurônios dopaminérgicos da SNpc (Jellinger, 1988; Fahn, 2003). Algumas doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, Huntington e a própria doença de Parkinson por exemplo, apresentam uma fase pré sintomática que ocorre muitos anos antes do diagnóstico (Antoniades; Kennard, 2015). Recentemente há grande destaque na detecção precoce da doença, portanto, centrando os esforços investigativos nas fases dos sintomas pré-motores. O conhecimento topográfico das lesões em locais diferentes como núcleos do tronco, mesencéfalo e do córtex e as consequências fisiológicas desses padrões neurodegenerativos se fazem necessário (Titova et al. 2017) assim como os trabalhos da equipe do neuroanatomista alemão Heiko Braak, professor da Goethe Universität em Frankfurt, Alemanha, que identificou seis estágios anatomopatológicos de evolução da doença, atualmente conhecidos como estágios de Braak (figura 1) (Braak et al. 2003; Braak et al. 2004; Braak et al. 2006).

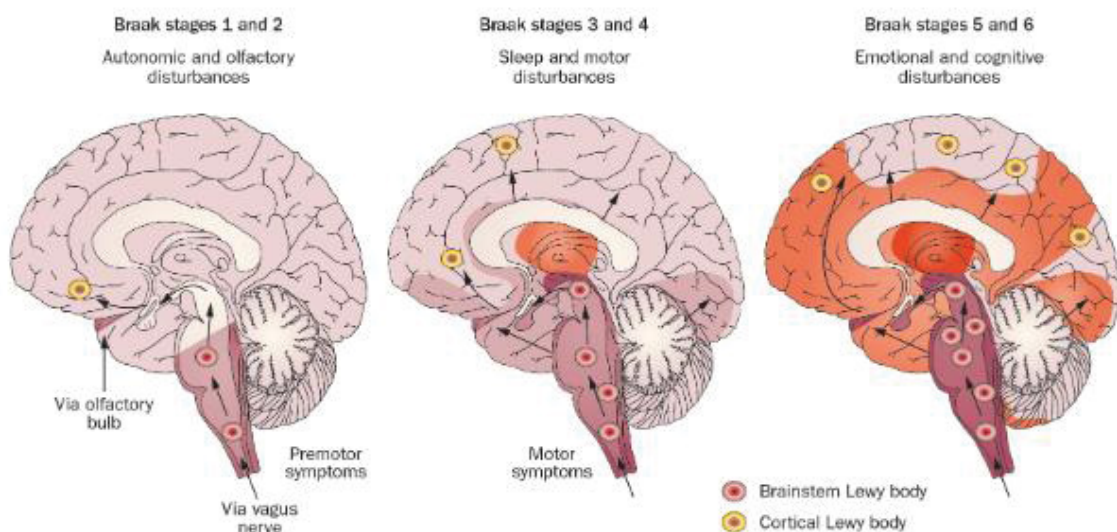


Figura 1: Estágios de Braak na DP. Observa-se que nos estágios iniciais (1-2) há um envolvimento do bulbo olfatório e da medula oblonga através de infiltração de corpúsculos de Lewy em áreas corticais. A deposição de α -sinucleína é possivelmente iniciada no bulbo olfatório ou via nervo vago. No estágio 3, a degeneração no mesencéfalo determina o aparecimento dos sintomas motores clássicos, dos distúrbios cognitivos leves e do ciclo sono-vigília. No estágio 4, lesões no mesocórtex temporal e a amígdala, gerando as disfunções mnemônicas, executivas e a apatia. No estágio 5, as alterações acometem o neocórtex com destaque para as áreas pré-frontais e de associação sensitivas, acentuando as disfunções cognitivas. No estágio 6, a etapa mais avançada, ocorre o comprometimento difuso das áreas corticais primárias e, por conseqüência, o agravamento das dificuldades motoras e do quadro demencial (Rosso et al., 2008),(Rietdijk et al. 2017).

De acordo com os trabalhos de Braak, vários sintomas não motores surgem antes que se firme o diagnóstico de DP. Entre esses sintomas, destacam-se os distúrbios de sono que acometem cerca de 80% dos pacientes na fase pré-motora e produzem importante piora na qualidade de vida dos pacientes (Lees et al. 1988; Tandberg et al. 1998). A doença de Parkinson é uma doença multifocal que envolve multi-transmissores e múltiplos órgãos, o que explica os sintomas não motores que surgem antes do diagnóstico clínico, é uma síndrome heterogênea com uma ampla variedade de sinais e sintomas (Titova et al. 2017).

2. DISTÚRBIOS DE SONO NA DP

O sono é a combinação de dois estados diferentes: sono de movimento rápidos dos olhos (rapid eye movement - REM) e o sono profundo de movimentos dos olhos não-rápidos (não REM ou NREM). Como o próprio nome descreve, o sono REM apresenta movimento rápido dos olhos e está associado a um despertar das

funções do sistema nervoso, respiratório, cardiovascular, sexual e sistema autônomo, enquanto os músculos esqueléticos são inibidos seletivamente. No sono não REM essas funções são abrandadas (Askenasy 1993). Cada ciclo de sono começa com sono não REM e termina com sono REM. Dentre os distúrbios de sono associados à DP destacamos aqui os mais investigados: insônia, movimentos periódicos das pernas durante o sono, distúrbio comportamental de sono de movimentos oculares rápidos - REM (transtorno comportamental do sono REM - TCSR), sonolência diurna excessiva (SDE), ataques de sono e redução de sono REM (De Cock et al. 2008; Poewe, 2008; Lima, 2013). Há uma série de evidências que mostram importante papel do sistema dopaminérgico nigroestriatal na regulação do sono, principalmente do sono REM, através de lesões pontuais na SNpc, com neurotoxinas, causando um significativo prejuízo nessa fase do sono (Lima et al. 2007; Lima, 2013; Targa et al. 2016), mas também de sono não REM (NREM) (Dos Santos Lima et al. 2020; Schreiner et al. 2021). Como consequência aos comprometimentos na arquitetura dessas fases de sono há um recrudescimento dos prejuízos motores (Tufik et al.1978; Tufik,1981; Nunes et al. 1994) e reduções dos processos cognitivos (Ribeiro et al.2002; Stickgold; Walker, 2007a; Dos Santos et al.2013).

Dentre as principais estruturas responsáveis pelos mecanismos fisiológicos de geração dos ciclos sono e vigília destaca-se o tegmento pedunculopontino (PPT), localizado na região rostral do tronco encefálico, que por sua vez é uma região populada por um grupo de neurônios colinérgicos (Pahapill; Lozano 2000; Matsumura 2005) que se projetam até o tálamo, modulando a ativação cortical, no que é chamado sistema ativador reticular ascendente (SARA) (Steriade et al. 1993). Previamente descrevemos haver um importante papel regulatório sobre as fases do sono (REM e NREM) mediado mutuamente pela SNpc e PPT que parecem interagir reciprocamente a fim de ativar a alça tálamo-cortical produzindo sua dessincronização ou não (Targa et al. 2016; Dos Santos Lima et al. 2020). Outro estudo, de nosso grupo demonstrou haver um forte envolvimento do núcleo oculomotor (OCM) num contexto de privação de sono REM (Figura 2) (Dos Santos et al. 2017).

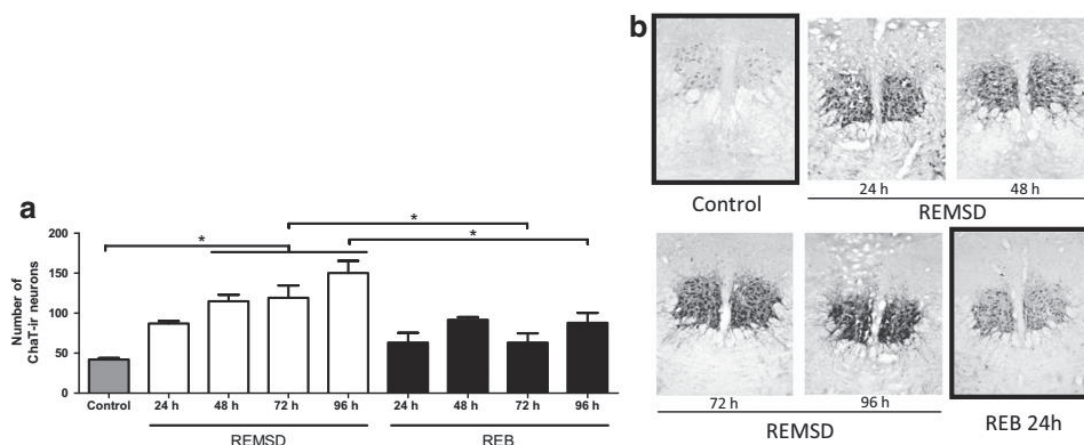


Figura 2. Comparação da ativação do OCM e cortes histológicos da ativação do OCM. Em A, núcleo (OCM) demonstrando a ativação neuronal do controle, dos animais submetidos a REMSD nos tempos de 24h, 48h, 72h e 96h, dos animais após o período rebote (REB) de 24h. Os valores são expressos como média \pm SEM. * $P < 0,05$. ANOVA de uma via, seguido pelo pós-teste de Newman-Keuls. Em B, corte histológico do núcleo OCM, com marcação para ChaT, onde em B é a representação de um animal controle e em destaque é a representação de um animal REB 24h. (Retirado de: Dos Santos et al. 2017).

Esse envolvimento nos permite traçar o delineamento de um possível mecanismo dependente de mudanças no padrão de recrutamento neuronal do núcleo oculomotor, fruto de prejuízo de sono REM, em modelo animal (Dos Santos et al. 2017), condição esta que pode sugerir uma modificação dos padrões de movimentos sacádicos dos olhos também em pacientes com a DP.

Assim como a alteração de sono REM, o comprometimento cognitivo também é um sinal comum associado à DP (Jozwiak et al. 2017). Vários estudos demonstram que o sono é uma condição fisiológica essencial para os processos de aprendizado e memória (Stickgold; Walker 2005, Stickgold; Walker 2007b, Dos Santos et al. 2013; Menz et al. 2013). Além disso, demonstrou-se a ocorrência de uma correlação negativa entre o aumento da atividade dos neurônios colinérgicos do OCM com uma redução de desempenho cognitivo de ratos submetidos a um protocolo de privação de sono REM (Figura 3), indicado por uma diminuição nos valores do índice de reconhecimento de objetos obtido através da tarefa de reconhecimento de objetos (Dos Santos et al. 2017).

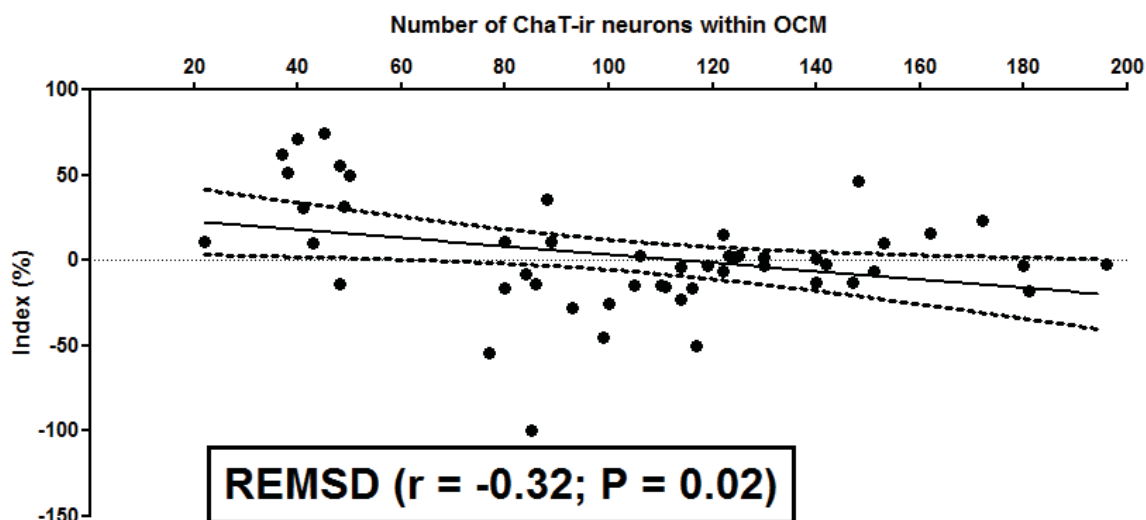


Figura 3: Correlação negativa entre número de neurônios ChaT-imunorreativos do OCM e o índice de reconhecimento de objetos (aprendizado). O índice de reconhecimento de objetos foi obtido através da fórmula: (número de explorações objeto novo - número explorações objeto familiar) / (número de explorações objeto novo + número explorações objeto familiar) x 100. Portanto, valores positivos do índice se referem a um aumento de aprendizado. Cada ponto no gráfico é referente a um animal experimental (Retirado de: Dos Santos et al. 2017).

Sugere-se haver um mecanismo compensatório, de natureza colinérgica, à medida que ocorre um aumento da pressão fisiológica para a manifestação de sono REM, durante sua privação, mas que parece não reverter ou impedir a piora cognitiva. Há poucos trabalhos na literatura que investigam uma possível modulação funcional do OCM em eventos relacionados à vigília ou mesmo durante a privação de sono. Nesse sentido, os resultados de nosso grupo parecem apontar para a existência de um balanço entre uma inibição tônica e aumento de atividade fásica do OCM durante a privação de sono REM (Glenn et al., 1978; Márquez-Ruiz; Escudero, 2008; Dos Santos et al. 2017). Além disso, nossa hipótese também concorda com outros estudos que indicam haver um aumento da atividade colinérgica do OCM associada aos movimentos sacádicos dos olhos, manifestos durante o sono REM, e que esta atividade teria um papel chave para a ativação de áreas do córtex pré-frontal relacionadas a processos mnemônicos (Funahashi et al., 1991; Tanibuchi; Goldman-Rakic, 2005; Dos Santos et al. 2017).

A SDE é outra alteração do sono muito comum na DP e tem etiologia multifatorial. Na descrição inicial, James Parkinson já relatava esse fenômeno assim como os distúrbios do sono. Acredita-se que em parte seja devido a uso de medicamentos (Rye; Jankovic, 2002) principalmente agonistas dopaminérgicos e duração da doença (Hobson et al., 2002; Rye; Jankovic, 2002). Esse quadro também

é frequente em pessoas com idade avançada (Hobson et al., 2002; Schapira et al. 2017) e na presença de quadros depressivos (Simuni et al., 2015). Acredita-se ainda que a SDE seja um sinal precoce da DP e decorrente da perda neuronal no locus ceruleus, hipotálamo e sistema de ativação reticular ascendente causando déficits noradrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos comuns na doença, alteração de humor e motoras (Abbott et al. 2005; Titova et al. 2017).

3 ENVOLVIMENTO DO OCM NA DP

A disfunção visual na DP pode ser caracterizada não apenas pela alucinação ou sensação de presença (Antoniades; Kennard, 2015; MacAskill; Anderson 2016) mas também pelo comprometimento da sacada e perseguição além do aumento de erros ao seguir um alvo que pode estar presente na doença de forma precoce (MacAskill; Anderson 2016). O envolvimento dos movimentos oculares e do rastreamento ocular já vem sendo estudado há anos como possível marcador de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica e a própria DP (Anderson; MacAskill, 2013; Gorges et al. 2014; Antoniades; Kennard, 2015). Ou seja, além dos sintomas motores pode-se também observar o comprometimento do movimento ocular (Watanabe; Munoz, 2011; MacAskill; Anderson 2016; Patel et al. 2019).

O OCM situa-se na linha média anteriormente à SNpc (Figura 4). Filamentos do OCM cruzam o mesencéfalo, atravessando a porção medial do núcleo rubro, a substância negra e o pedúnculo cerebral, saindo na fossa interpeduncular na superfície anterior, tem ação parassimpática. Pode-se dividir o OCM em duas grandes divisões: (i) os núcleos oculomotores responsáveis pela inervação de quatro dos seis músculos extraoculares já descritos e (ii) uma rede complexa envolvida no

controle cognitivo superior associado à atenção visual (Gorges et al. 2014).

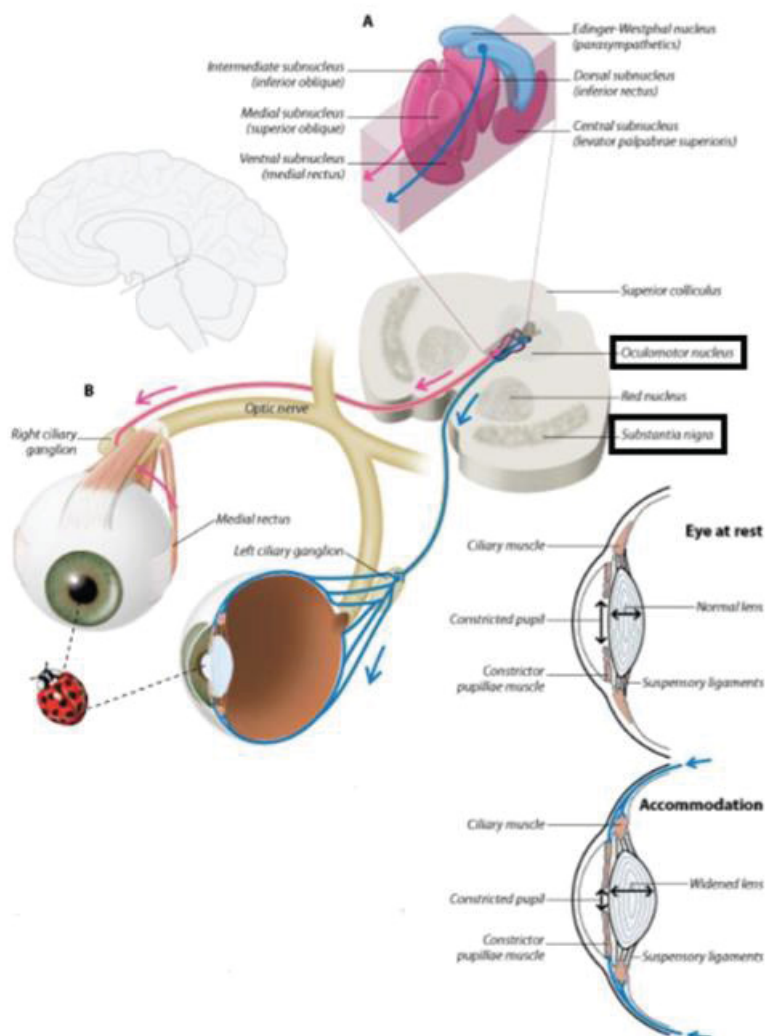


Figura 4: O OCM e o processo de acomodação visual. O painel **A** mostra a localização do OCM no mesencéfalo e sua composição (4 subnúcleos laterais e um núcleo central em rosa) formada por motoneurônios colinérgicos. O núcleo de Edinger-Westphal (azul) possui neurônios de regulação parassimpática projetando para os olhos. O painel **B** indica o processo de acomodação visual mediante a contração do músculo reto-medial (convergência dos olhos). Os músculos ciliares contraem para esticar as lentes e os músculos constritores pupilares contraem para diminuir o tamanho das pupilas, modulando o foco visual (Adaptado de: Sheena Gingerich Science Visualization and Communication, 2014).

Circuitos do tronco cerebral para o movimento horizontal dos olhos, são gerados pelos músculos reto lateral e reto medial, controlados pelos núcleos abducente e oculomotor, respectivamente. O fascículo longitudinal medial (FLM) interconecta os núcleos do oculomotor, troclear, abducente e vestibular e por meio de conexões os movimentos dos olhos são normalmente unidos, resultando em olhar conjugado em todas as direções (Figura 5). O núcleo do abducente é um centro de olhar horizontal, controlando o movimento horizontal de ambos os olhos na direção ipsilateral ao lado do núcleo (Blumenfeld, 2010). Alguns neurônios no núcleo

abducente se projetam para o músculo reto lateral ipsilateral e outros se projetam através do FLM para o núcleo oculomotor contralateral, que, por sua vez, ativa o músculo reto medial contralateral.

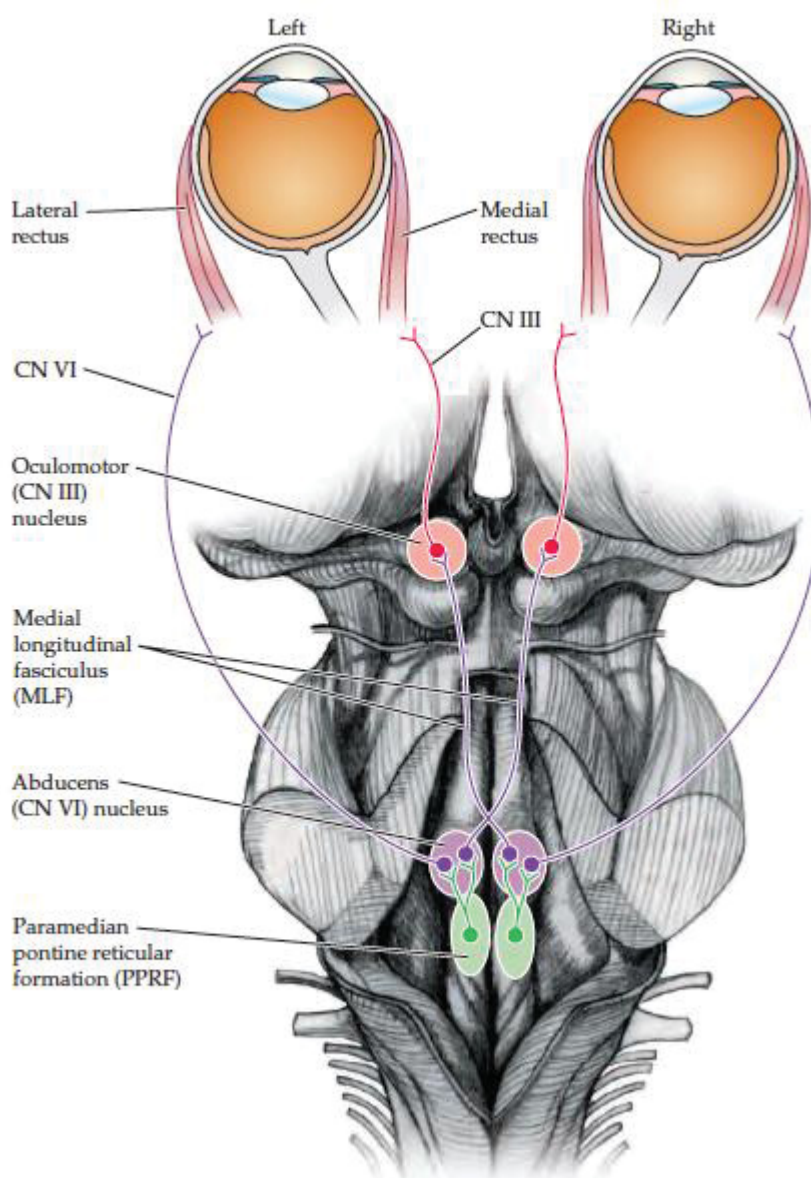


Figura 5: Movimentos oculares horizontais. São gerados pelos músculos reto lateral e reto medial, controlados pelos núcleos abducente e oculomotor respectivamente. O fascículo longitudinal medial (FLM) interconecta os núcleos do oculomotor, troclear, abducente e vestibular e, assim, o movimentos dos olhos (Blumenfeld, 2010).

No PPT, próximo ao núcleo abducente, um importante centro do olhar horizontal denominado formação reticular pontina paramediana (FRPP) fornece entradas do córtex e outras vias para os núcleos abducentes e assim, o olhar

horizontal lateral. Os núcleos vestibulares também se conectam aos núcleos extraoculares através do FLM, resultando em reflexos vestibulo-oculares.

Os movimentos oculares verticais são mediados pelos músculos reto superior e inferior, oblíquos superior e inferior. Os centros do tronco cerebral que controlam os movimentos oculares verticais estão localizados na região rostral, formação reticular do mesencéfalo e área pré-retal. A porção ventral desta região é pensado para mediar o olhar para baixo, enquanto a região mais dorsal (na vizinhança da comissura posterior) medeia o olhar para cima. Um núcleo importante que medeia o olhar para baixo é o núcleo intersticial rostral do FLM, assim como outros núcleos menores nesta área que também podem desempenhar esse papel como o núcleo de Darkschewitsch e o núcleo intersticial de Cajal (Blumenfeld, 2010).

O colículo superior (CS) é uma estrutura importante para controle da sacada. Através do CS as sacadas se expressam, ele é um centro de modulação no circuito tálamo-cortical-núcleo da base e tem forte conexão com o PPT (Okada; Kobayashi 2009). A projeção colinérgica ascendente do PPT para o tálamo ativa o SARA que é responsável pelo despertar e movimento rápido dos olhos (Okada; Kobayashi 2009) e a projeção do PPT para neurônios dopaminérgicos da SNpc e área tegmental ventral (figura 6) tem um papel importante no aprendizado associativo. O PPT se localiza na porção caudal do mesencéfalo, próximo a substância negra e o contato entre eles é muito maior do que apenas anatômico além de ter papel crucial na ativação dos neurônios dopaminérgicos na SNpc com envolvimento não apenas motor, mas também no comportamento cognitivo (Matsumura 2005). Essa região consiste em uma população heterogênea de neurônios, sendo que a maioria é colinérgica e apresenta uma densa conexão com os núcleos da base (figura 6). O PPT por se comunicar com várias áreas do encéfalo e medula, tem papel em muitas funções, entre elas o ciclo sono vigília, controle da sacada ocular e processamento cognitivo. Acredita-se que o PPT tenha papel na degeneração da SNpc através dos efeitos excitotóxicos glutamatérgicos do PPT sobre neurônios da SNpc (Matsumura 2005). Lesões destrutivas no PPT se manifestam com estado parkinson-like (Matsumura 2005). O mecanismo patogênico no PPT é similar ao que ocorre na SNpc, metade de seus neurônios colinérgicos são comprometidos na parte lateral do PPT na DP, perda neuronal semelhante ao que ocorre na SNpc (Pahapill; Lozano 2000; Matsumura 2005; Lima 2013).

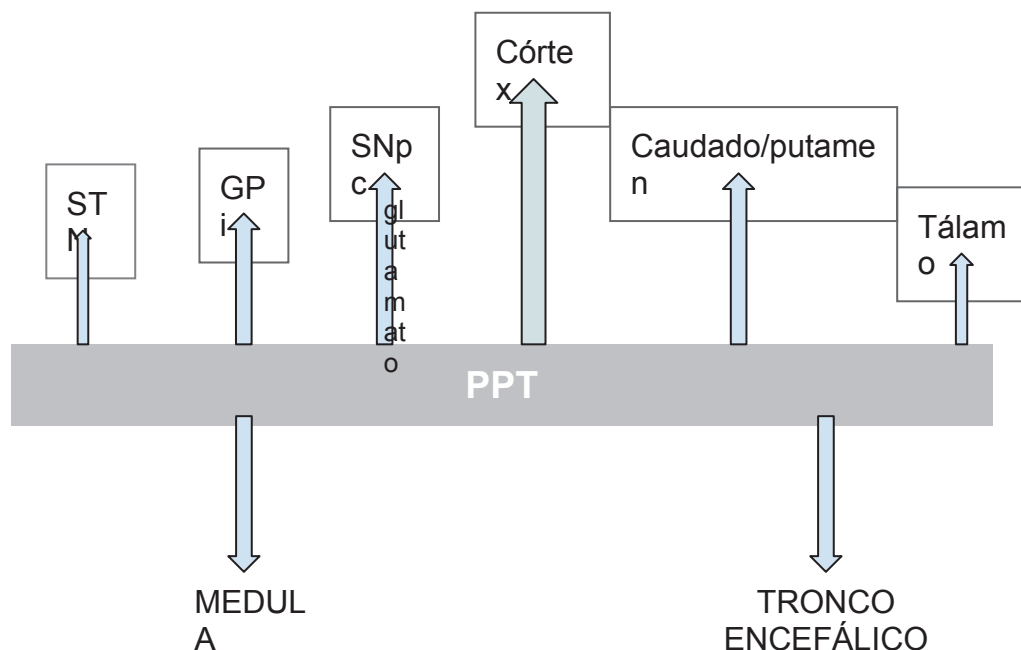


Figura 6: Projeções do PPT. Para a medula a projeção se faz por neurônios glutamatérgicos. A ação do PPT sobre a SNpc se faz por neurônios glutamatérgicos. Para o tálamo e tronco a projeção se faz por neurônios colinérgicos. STN = núcleo subtalâmico. GPi = globo pálido interno. SNpc = substância negra *pars compacta*. PPT = pedunculo pontino. (Adaptado de: Pahapill; Lozano 2000)

A sacada é o movimento ocular rápido e curto que tem o propósito de redirecionar a fóvea a um alvo específico, e a decisão para onde olhar (Walker et al. 2000; Da Silva et al. 2014), direciona um ponto de fixação para outro, é comum na leitura. A perseguição suave ou lenta rastreia o objeto em movimento é o movimento ocular que mantém a imagem estável na fóvea. Na perseguição lenta ou suave assim como na sacada há ativação das mesmas áreas neurais como o envolvimento do córtex do estriado, V5 (região temporal-occipital), córtex visual frontal (CVF) e área suplementar da visão (O'Driscoll et al. 2000). A sacada e a perseguição lenta atuam em conjunto e são comprometidos na disfunção do OCM (Stuart et al. 2019) assim como nos distúrbios dos núcleos da base (figura 7) (O'Driscoll et al. 2000; Watanabe; Munoz 2011). Nas doenças neurodegenerativas há uma lentificação global.

O sistema de controle de sacadas são modulados pelos núcleos da base e direcionados ao tronco encefálico pelo CS (Watanabe; Munoz 2011) (figura 7). Na busca suave há maior ativação do caudado / accumbens esquerdo e no córtex orbitofrontal medial (O'Driscoll et al. 2000). O caudado é a parte do OCM que recebe fibras de todo córtex e do tálamo (Watanabe; Munoz, 2011). Os neurônios do caudado se dividem em os que se projetam diretamente a SNr e suprimem sua

atividade tônica facilitando a sacada, a outra parte se projeta ao globo pálido externo e ativa SNr através do núcleo subtalâmico atenuando as influências inibitórias do GPe na SNr (figura 7-A). A atividade do caudado é menor durante as sacadas do que na perseguição (O'Driscoll et al. 2000).

A DP compromete eminentemente a SNpc, já a pars reticulata está envolvida nos movimentos sacádicos através de suas projeções gabaérgicas sobre colículo superior e pode inibir ou facilitar as sacadas dependendo de maior ou menor atividade (Watanabe; Munoz, 2011) (figura 7-A). O colículo superior é uma estrutura crucial para sacadas reflexivas e voluntárias e integra estímulos sensitivos-visuais e motores. A SNpc equilibra as vias direta e indireta (figura 7-A). Na perseguição lenta, o CVF recebe projeções da substância negra que é densamente inervada pelo caudado (figura 7-A). Pela figura 7-B percebe-se que os déficits na sacada justificam a lesão tanto nos núcleos da base quanto no córtex frontal (Antoniades; Kennard 2015; Buhmann et al. 2015). Na DP há redução inibitória da via direta e aumento da via excitatória da via indireta. A hiperatividade sobre SNr induz à inibição excessiva do CS que é o responsável pelas anormalidades do movimento ocular na DP (Ribeiro et al.2002; Pretegianni; Optican 2017)

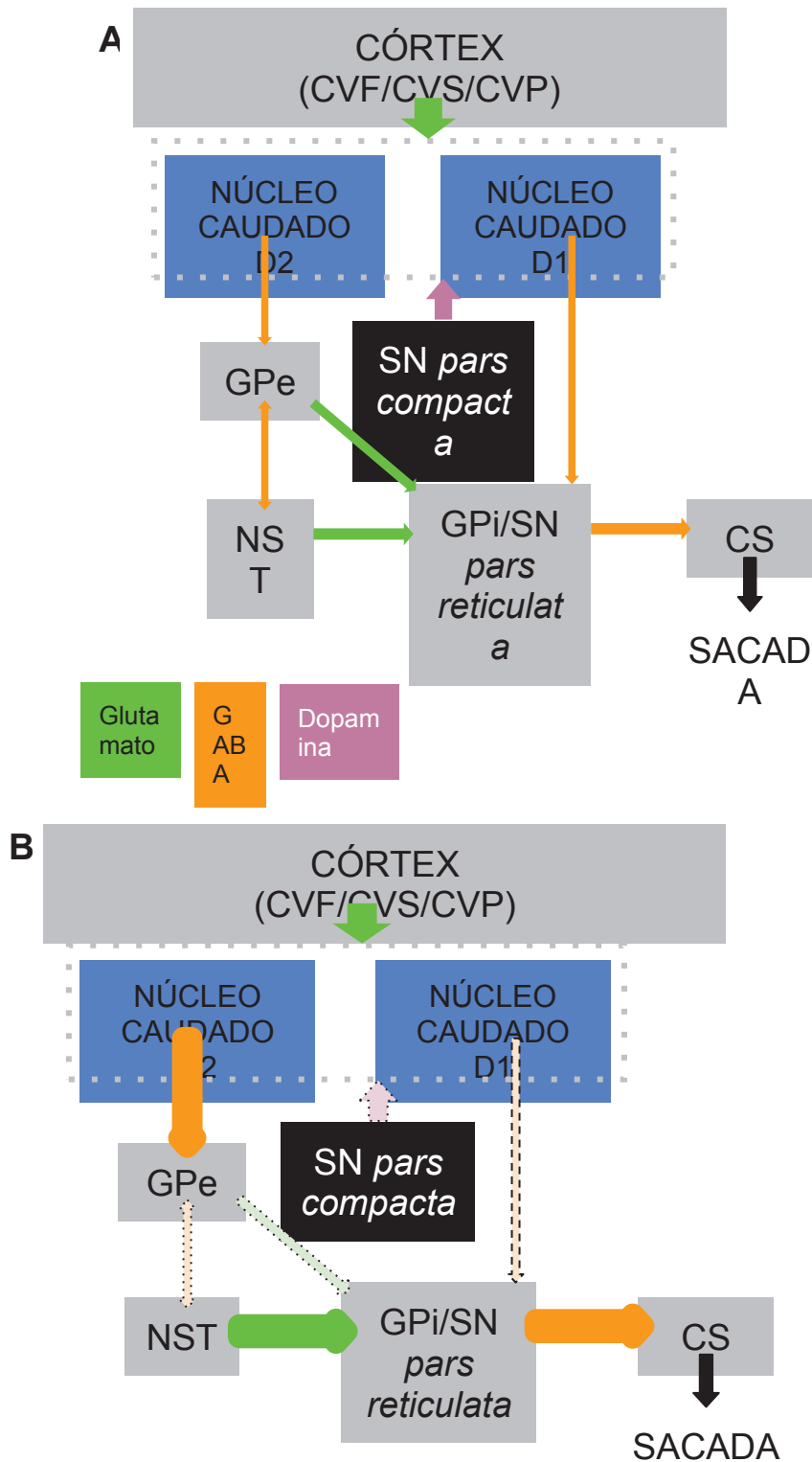


Figura 7: Modelo tradicional do controle de sacada e na DP. **A.** estriado recebe aferência do FEF/SEF/PEF, pela via direta, projeção dopaminérgica da SNpc são expressas nos receptores D1. Os neurônios D1 enviam projeções inibitórias para os núcleos da base (GPi e SNr). A via indireta conecta-se com GBi/SNr indiretamente a partir do GPe e NST. A SNr inibe o colículo superior. **B.** decorrente da depleção dopaminérgica da DP ocorre a redução inibitória na via direta (linha tracejada) e aumento da eferência excitatória da via indireta (linha laranja espessa) ao GPi/SNr, consequentemente aumento da inibição da SNr sobre o CS. CVF= campo visual frontal; CVS= campo

visual suplementar; CVP = campo visual parietal; CS = colículo superior; GPe = globo pálido externo. SNr = substância negra *pars reticulata*. SNpc = substância negra *pars compacta*; NST = núcleo subtalâmico. (Adaptado de: Watanabe; Munoz 2011 e de Pretegianni; Optican 2017)

É importante focar, ou seja, direcionar a atenção a um objeto, também é importante inibir outros movimentos que ocorrem ao mesmo tempo (Barnes, 2008). Quando há muitos estímulos a tendência é diminuir a atenção e conseqüentemente diminuir a velocidade de perseguição (Barnes, 2008). Esse movimento de busca pode ser antecipado, quando se prevê a trajetória do objeto ou usando memória de curto prazo para armazenar informações de velocidade e tempo de estimulação anterior. O controle do movimento ocular depende de conexões muito complexas, múltiplas vias paralelas do córtex até o tronco. As vias corticais descendentes se direcionam diretamente para os centros do tronco cerebral para movimentos oculares horizontais, verticais ou de convergência ou por meio de relés nos colículos superiores do mesencéfalo. A área cortical mais conhecida que controla os movimentos dos olhos consiste na campos oculares frontais (Blumenfeld, 2010).

A hipometria sacádica é um exemplo de dismetria sacádica que ocorre quando se necessita de sacadas corretivas para reposicionar o alvo na fóvea. Sacadas hipométricas são curtas e insuficientes para atingir o objeto-alvo e podem necessitar de várias sacadas secundárias até conseguirem fixar o alvo. Essa alteração é uma das mais comuns na DP assim como a convergência e velocidade máxima de sacada (Shibasaki et al. 1979). Dessa mesma forma, a latência (tempo de reação) também pode ser usada como uma medida de comprometimento motor (Antoniades et al. 2013) e cognitivo (MacAskill; Anderson, 2016; MacAskill et al., 2012).

Anti-sacada é o movimento em direção oposta ao estímulo periférico, inibe a sacada reflexiva e em geral espera-se uma latência mais longa (Stuart et al. 2019). O movimento anti-sacádico é uma forma de avaliar o controle inibitório em humanos e o núcleo subtalâmico tem uma função importante nesse controle (Bakhtiari et al. 2020). O movimento anti-sacádico pode às vezes gerar um movimento sacádico que é disparado automaticamente em direção ao estímulo (erros de direção) (Watanabe; Munoz, 2011). Esses erros podem ocorrer em casos de alteração nos núcleos da base.

Nossa hipótese prevê que ao longo do curso da DP seja possível observar, e quantificar, algumas alterações na realização destes movimentos sacádicos e no

movimento de perseguição sendo que a gravidade da doença poderia relacionar-se ao um maior prejuízo em parâmetros que envolveriam a latência, velocidade, amplitude, duração e número de movimentos. Nosso raciocínio se alinha com alguns trabalhos que demonstram que a lesão nos núcleos da base estão associadas a alterações no movimento dos olhos (O'Driscoll et al., 2000; Antoniades; Kennard 2015; Buhmann et al. 2015) e que através dessa avaliação possamos definir o grau de comprometimento da doença. A alteração na atenção pode ocorrer no início de uma doença neurodegenerativa mesmo que não haja déficit cognitivo evidente. Uma patologia sutil das redes corticais pode causar uma ampla variedade de alterações oculomotoras. Essa abordagem oferece a possibilidade de refinar modelos existentes de redes oculomotoras humanas, cuja interação funcional pode ser considerada uma estrutura essencial para funções superiores, como a atenção visual (Gorges et al. 2014).

4 ANÁLISE CLÍNICA DOS MOVIMENTOS SACÁDICOS

Existem duas formas de movimentos oculares: as sacadas e a busca suave. Através desses movimentos oculares um objeto pode ser rastreado. Há uma interação entre a perseguição e a sacada a fim de manter o objeto na fóvea (Barnes, 2008). Na avaliação pode-se observar a presença de sacadas corretivas. O exame do movimento sacádico e de perseguição se faz solicitando que o paciente fixe o olhar em sequência e, sob comando, em dois alvos horizontais e depois verticais, localizados 30cm a sua frente, como o nariz e dedo do examinador. As sacadas horizontais previsíveis avaliam-se solicitando que o paciente direcione a fixação do olhar, sendo que o examinador aponta os dedos indicadores lateralmente à linha média do paciente. Orienta-se o paciente a olhar para o dedo a direita e depois a esquerda e assim repetidamente até que faça esse movimento de forma previsível. É comum encontrar um padrão de movimento normal em pacientes com DP mediante instrução verbal, porém com sacadas hipométricas na ausência destas (Maranhão-Filho; Maranhão 2011). Para avaliar a perseguição lenta ou suave, pede-se para seguir um objeto em movimento. Por esse exame avalia-se a atenção, memória a curto prazo, seleção, aprendizagem e a previsão (Fukushima et al., 2013). A atenção tem uma função especial para iniciar e manter perseguição e tarefas secundárias comprometem o movimento (Barnes, 2008). Todos os itens

avaliados na perseguição e sacada envolvem função executiva. A avaliação da perseguição lenta contribui para o raciocínio clínico auxilia no diagnóstico de doenças neurodegenerativas (Maranhão-Filho; Maranhão 2011).

O movimento anti-sacada (figura 8) torna-se mais difícil por ter que cancelar a sacada reflexiva em direção ao alvo. A anti-sacada avalia a atenção, memória e tomada de decisão (Buhmann et al. 2015) em geral apresenta mais erros na DP (Walker et al. 2000). Pode ser considerado um marcador clínico de início precoce de DP (MacAskill; Anderson 2016).

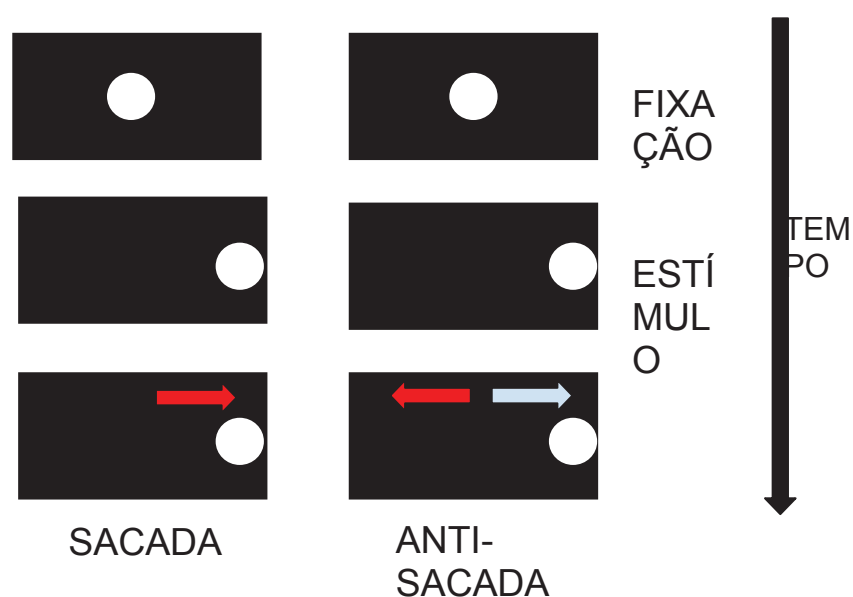


Figura 8: Anti-sacada e pro-sacada. Depois do ponto de fixação central, um estímulo aparece. Os sujeitos geram uma sacada em direção ao estímulo (pró sacada) ou em direção ao oposto do estímulo (anti-sacada). (Esquema realizado pela autora).

O presente estudo visa investigar e definir o possível papel diagnóstico do movimento ocular, para a DP, avaliando uma série completa de parâmetros oculomotores, mediante o uso de ferramentas computacionais de rastreamento oculomotor desenvolvidas em nosso laboratório. Acreditamos que o movimento ocular possa ser marcador sensível e específico para neurodegeneração. Esta ferramenta, não invasiva, terá por finalidade permitir a construção de uma nova estratégia de diagnóstico precoce e, também, de acompanhamento de pacientes com a DP. A avaliação das sacadas também pode aumentar a acurácia do diagnóstico diferencial de outras síndromes Parkinsonianas e auxiliar no diagnóstico de outras doenças neurodegenerativas e/ou fornecer indicação de declínio cognitivo.

É uma avaliação simples que pode ser feita de forma repetitiva e sem fadigar o paciente.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver uma nova ferramenta de registro de atividade oculomotora, com vistas ao desenvolvimento de uma estratégia de diagnóstico precoce e prognóstico da DP.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar as alterações motoras, cognitivas e de sono presentes em pacientes que se encontram em diferentes estágios da DP.
2. Identificar a possível ocorrência de alterações oculomotoras mediante a utilização de um sistema de registro ocular computadorizado (eye tracking) desenvolvido em nosso laboratório.
3. Investigar a existência de uma possível relação entre o rastreamento ocular com a gravidade da doença.

6 MATERIAL E MÉTODOS

Todos os experimentos foram aprovados pelo CAAE 11279019.30000.0102 (ANEXO 01) e realizados em conformidade com as diretrizes preconizadas pelo CEP/SD da Universidade Federal do Paraná. O estudo foi realizado na Associação Parkinson Paraná, e a seleção dos pacientes foi realizada na metade de 2019, sendo que os experimentos de registro oculomotor com o protótipo começaram em outubro de 2019. Os pacientes foram recrutados segundo os critérios do *Queen Square Brain Bank* (Hughes et al. 1993), sendo que todos os voluntários concordaram em participar da pesquisa. A Associação Parkinson Paraná foi colaboradora do projeto (ANEXO 02).

O estudo contou com a participação de 32 pacientes voluntários com idade entre 50 e 85 anos (intervalo que corresponde a 90% dos filiados da Associação).

Quanto aos critérios de exclusão, não foram feitas restrições de medicação antiparkinsoniana ou antidepressiva, salvo usuários de drogas de abuso nos últimos seis meses. Excluímos casos de Parkinsonismo degenerativo (atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva e demência com corpos de Lewy), pacientes com doenças encefálicas vasculares, pacientes submetidos a neurocirurgias, ou com lesões prévias do olho. Também excluímos do estudo pacientes analfabetos e com escala de Hoehn Yahr modificada (H&Y-M) igual a 5 devido à elevada restrição motora.

Todos os pacientes selecionados faziam uso de alguma medicação dopaminérgica, tal como levodopa, agonista dopaminérgico, inibidor da monoaminoxidase ou outro. O grupo controle foi composto por acompanhantes e familiares dos pacientes recrutados, sendo pareados por idade (igual ou superior a 42 anos), em relação ao grupo experimental, não fizemos discriminação em relação ao uso de medicamentos.

Todos os voluntários que concordaram a participar do projeto, assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (ANEXO 03). A aplicação dos questionários foi realizada por equipe devidamente capacitada e treinada para tal. Salientamos também que a mestrandia responsável pela realização do presente projeto é médica neurologista da Associação Parkinson Paraná.

Estudo quantitativo, observacional e transversal, as coletas foram realizadas conforme a representação esquemática (figura 9). Os pacientes foram também estadiados de acordo com as escalas H&Y-M (ANEXO 04) (Goetz et al. 2004) em que o intervalo varia de 1 a 5; sendo que 1, considera-se doença leve e 5 quando o paciente está preso à cadeira de rodas e UPDRS parte III (ANEXO 05).

Os pacientes foram, em seguida, submetidos às seguintes avaliações cognitivas pelo teste do relógio (Dal Pan et al. 1989) e Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein et al. 1975; Dubois et al. 2007) (ANEXOS 06 e 07) e avaliação do sono pela Escala Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) (Chaudhuri et al. 2002) e escala de sonolência de Epworth (Bertolazi et al. 2009) - (ANEXOS 08 e 09). Por fim, os voluntários foram submetidos ao estudo de rastreamento ocular através da utilização de nosso protótipo.

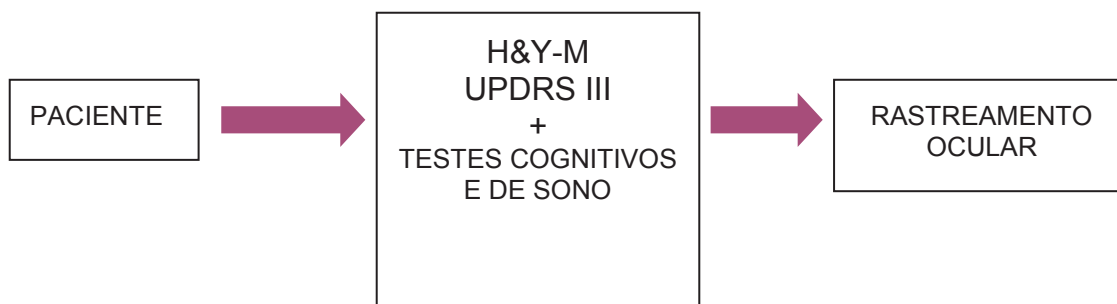


Figura 9: Avaliação dos pacientes do Grupo Parkinson: aplicado UPDRS parte III e H&Y-M seguido dos testes cognitivos e de sono, e após, o rastreamento ocular.

Os participantes do grupo controle, pareado por idade, foram submetidos aos seguintes testes (figura 9): MEEM, teste do relógio, escala de sonolência de Epworth e, posteriormente, a avaliação do desempenho oculomotor pelo protótipo. É importante ressaltar que para esta investigação do desempenho oculomotor utilizamos, além do grupo controle pareado por idade [chamado de controle 42(+)], um segundo grupo controle, formado por indivíduos mais jovens com idade variando entre 20 até 42 anos [chamado de controle 42(-)] (figura 10). A utilização deste grupo se justifica pela necessidade de se obter um grupo controle com desempenho altamente homogêneo na tarefa, permitindo assim, além da validação desta, um parâmetro de comparação mais próximo de um desempenho ideal, ou seja, com escores próximos a 100% na tarefa.

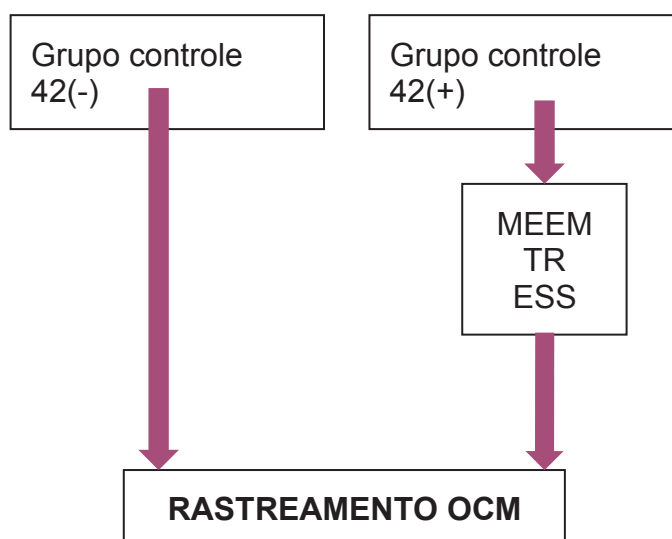


Figura 10: Pareamento do grupo controle. Grupo controle 42(-), ou seja, pessoas com menos de 42 anos e esse tinha o objetivo de se obter um controle com desempenho mais homogêneo e próximo do ideal. O Grupo Controle 42(+) foi pareado por idade com o Grupo Parkinson. Esse grupo passou pelas avaliações cognitivas e de sono além do rastreamento do oculomotor. OCM = oculomotor. MEEM = Mini Exame do Estado Mental. TR = teste do relógio. ESS = Epworth Sleep Scale.

6.1 ESCALA DE HOEHN E YAHR MODIFICADA

A Escala de Hoehn e Yahr modificada (H&Y-M) (Hoehn; Yahr 1998) (ANEXO 04) é prática e rápida. Originalmente incluía 5 estágios para classificar a gravidade da DP e foi amplamente utilizada desde a década de 60. Avalia os sinais cardinais como rigidez, tremor, bradicinesia e instabilidade postural. Os estágios I, II e III eram classificados como leve a moderado e IV e V como grave. Na classificação mais recente, Hoehn Yahr modificada (Hoehn; Yahr 1998) compreende sete estágios para avaliar a gravidade da DP já que a escala original era muito limitada. A versão modificada inclui incrementos de 0,5 e tem amplo uso (tabela 1).

ESCALA DE HOEHN YAHR	ESCALA DE HOEHN YAHR MODIFICADA
1: Envolvimento unilateral apenas geralmente com mínima ou nenhuma incapacidade funcional	1.0: Envolvimento unilateral apenas
2: Envolvimento bilateral ou da linha média sem comprometimento do equilíbrio	1.5: Envolvimento unilateral e axial
3: Doença bilateral: deficiência leve a moderada com reflexos posturais prejudicados; fisicamente independente	2.0: Envolvimento bilateral sem comprometimento do equilíbrio
4: Doença gravemente incapacitante; ainda consegue andar ou ficar em pé sem ajuda	2.5: Doença bilateral leve com recuperação no teste de puxada
5: Confinamento à cama ou cadeira de rodas, a menos que auxiliado	3.0: Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; fisicamente independente
	4.0: Incapacidade grave; ainda capaz de andar ou ficar em pé sem ajuda
	5.0: Cadeira de rodas ou acamado, a menos que seja assistido.

Tabela 1: Comparação das escalas de Hoehn e Yahr e a Hoehn e Yahr modificada

6.2 ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON PARTE III

A Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS) (ANEXO 05) foi criada em 1987. Avalia a progressão da doença e resposta a terapia medicamentosa. Prioriza a avaliação do paciente, observação e exame clínico. Dessa forma ela abrange vários aspectos da doença.

A UPDRS é dividida em seis seções: estado mental, atividades de vida diária, exame motor, complicações na terapia, flutuações clínicas e outras complicações. A pontuação em cada item varia de 0 a 4, sendo que o valor máximo indica maior

comprometimento. Dedicamos nosso estudo ao item III, ou seja, a avaliação motora como tremor, bradicinesia, desequilíbrio e rigidez.

6.3 TESTE DE RELÓGIO

Esse teste (ANEXO 06) avalia a função executiva mais do que disfunção visuo espacial (Dubois et al. 2007). A pessoa é solicitada a desenhar um relógio com os ponteiros e números e marcar por exemplo, 2 horas e 45 minutos. Avalia-se como o paciente executa a tarefa, se há uma estratégia, ou se o faz de forma desorganizada. Esse teste envolve três tarefas empíricas: o desenho do relógio (*clock drawing*), a indicação das horas (*clock setting*) e a leitura das horas (*clock reading*). O escore máximo é de 10 pontos.

6.4 MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

Os instrumentos de rastreamento de função cognitiva global são breves, práticos e são validados na DP. O MEEM (ANEXO 07) é relativamente insensível às mudanças que caracterizam as deficiências cognitivas subcorticais-frontais da demência na DP mas é um recurso útil. Na DP predomina o comprometimento do lobo frontal, assim a parte mais alterada do exame cognitivo são as funções executivas (solução de problemas e planejamento) e visuo-espacial que não são contempladas de forma adequada através do MEEM (Dubois; Pillon 1996). A Academia Brasileira de Neurologia mantém o MEEM como principal ferramenta de triagem para rastreamento de demência em pacientes com DP por já ser adaptada para a população brasileira (Brucki et al. 2003). Considera-se comprometimento cognitivo quando o valor do MEEM é menor do que 26.

O MEEM avalia memória recente e registro da memória imediata, orientação temporal e espacial, atenção e cálculo e linguagem - afasia, apraxia e habilidade construcional. Ele é constituído de duas partes, uma que abrange orientação, memória e atenção, com pontuação máxima de 21 pontos e, outra que aborda habilidades específicas como nomear e compreender, com pontuação máxima de 9 pontos, totalizando um escore de 30 pontos (Brucki et al. 2003). Todo o teste pode ser administrado em 5 ± 10 minutos.

6.5 ESCALA DE SONOLÊNCIA DA DP

A escala de sonolência (Parkinson 's Disease Sleep Scale - PDSS) (ANEXO 08) é uma escala fácil de usar (preenchida pelo próprio paciente) e funciona como um instrumento confiável para medir os distúrbios do sono na doença de Parkinson, é uma escala específica de sono na doença. O PDSS é uma escala visual analógica que aborda 15 sintomas comumente relatados associados a distúrbios do sono e avalia a natureza multifatorial dos distúrbios do sono na DP (Chaudhuri et al. 2002). O paciente marca a gravidade do sintoma ao longo de uma linha de 10 cm (rotulada do pior para o melhor estado). Os escores para cada item variam de 0 (sintoma grave e sempre experimentado) a 10 (sem sintomas). A pontuação cumulativa máxima para o PDSS é 150 (o paciente está livre de todos os sintomas), considerando os 7 dias anteriores. Quanto menos a nota, pior a qualidade do sono.

A qualidade geral do sono noturno é avaliada pelo item 1. Início do sono e manutenção da insônia, itens 2 e 3. Inquietude noturna itens 4 e 5. Psicose noturna com os itens 6 e 7. Noctúria, itens 8 e 9. Sintomas motores noturnos avaliados pelos itens 10, 11, 12 e 13. Avaliação do sono reparador pelo item 14 e a sonolência diurna com o item 15 (Heitkotter et al. 2015).

Itens do PDSS:

- qualidade geral do sono noturno (item 1);
- insônia no início do sono e manutenção (itens 2 e 3);
- inquietação noturna (itens 4 e 5);
- psicose noturna (itens 6 e 7)
- noctúria (itens 8 e 9);
- sintomas motores noturnos (itens 10–13);
- sono reparador (item 14);
- cochilo diurno (item 15).

6.6 ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Essa escala (Epworth Sleep Scale - ESS) (ANEXO 09) é um questionário autoaplicável que avalia a probabilidade de adormecer em oito situações envolvendo atividades diárias, algumas delas conhecidas como sendo altamente soporíferas

(Bertolazi et al. 2009). A escala é capaz de aferir o grau de sonolência diurna, composta por 8 itens, que variam de 0 (nunca cochilaria) a 3 (grande chance de cochilar). O ponto de corte de 7 na escala de Epworth, tem valor de sensibilidade cerca de 70% mas especificidade de 50% (Hobson et al., 2002). Assim, pontuação de 7 ou mais tem mais chance de apresentar o sintoma. Escores acima de 10 sugerem o diagnóstico da sonolência diurna excessiva.

6.7 PROTÓTIPO

O protótipo é composto por um notebook, uma câmera digital, dois refletores de LED de 10 watts e um suporte de face acoplado a uma plataforma (figura 11). O suporte de face é componente do instrumento lâmpada de fenda utilizado por oftalmologistas, a câmera e os refletores de LED também estão acoplados à plataforma e são posicionados lateralmente para iluminar a área da face e assim facilitar o rastreamento da pupila (figura 11). Estabilizador e testa foram usados para estabilizar a cabeça e maximizar a precisão do rastreamento dos olhos. A câmera fica posicionada a frente do suporte de face, enquanto os refletores ficam posicionados lateralmente. O notebook se localiza sobre uma base com altura ajustável à frente da plataforma (figura 11). A câmera e os refletores estão acoplados em um suporte articulado, o qual é formado por estruturas encaixáveis que podem ser inseridas ou removidas, possibilitando o ajuste de altura e permitindo a movimentação horizontal da câmera (figura 11). Assim, é possível posicionar horizontalmente a câmera de forma a capturar as imagens de cada olho.

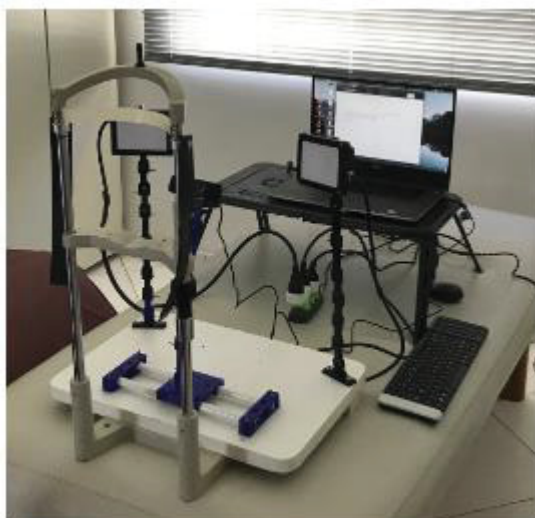


Figura 11: Protótipo para realização do teste visual. O protótipo é composto por um notebook e uma plataforma que contém um suporte de face, dois refletores de led e uma câmera digital.



Figura 12: Imagem do olho. A: Imagem do olho antes do processamento. B: Imagem do olho mostrando a detecção da pupila.

A tarefa é realizada em duas etapas com captura de imagens inicialmente do olho direito em seguida do olho esquerdo. A câmera captura imagens bem próximas ao olho, para aumentar a precisão da detecção da pupila (figura 12). Foi criado um exercício para avaliar a sacada voluntária ou pro-sacada (resposta a uma instrução) e movimentação suave. O paciente identifica e segue uma imagem (um círculo da cor preta em fundo branco) que segue o trajeto na forma de número quatro (figura 13) a fim de avaliar a amplitude de movimento do olhar e estimular a sacada, o tempo de duração desse exercício é de 30 segundos para cada olho.

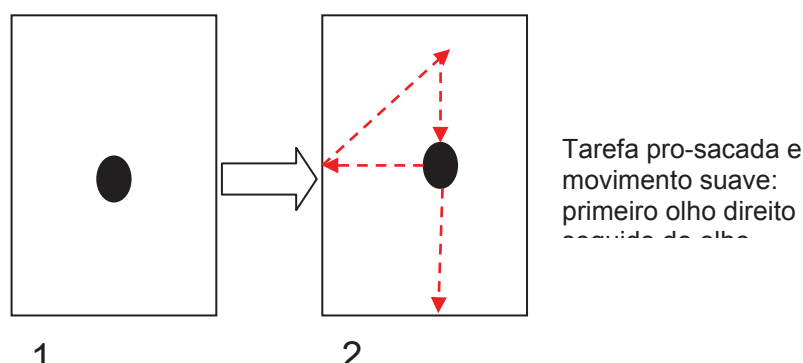


Figura 13: Tarefa pro-sacada e movimentos suaves. Inicialmente a tarefa pro-sacada e movimento suave em que o paciente apenas segue o movimento do objeto que aparece no meio da tela (1 e 2).

O teste visual foi realizado em um consultório médico, na Associação Parkinson Paraná, com ambiente iluminado por uma fonte de luz artificial (e.g. lâmpada). O protótipo se apoia sobre uma mesa de escritório de altura padrão. Utiliza-se uma cadeira fixa para o participante sentar durante a realização do teste. Os testes sempre são acompanhados pela médica e mestrandia e um pesquisador para operar o protótipo. Após sentar-se, o voluntário posiciona o rosto no suporte de face em frente ao monitor e solicita-se que visualize o objeto estático exibido no

centro da tela, por fim, o participante foi orientado a acompanhar o movimento do objeto.

As funcionalidades do sistema podem ser resumidas:

- Cadastrar os dados do participante;
- Realizar o teste visual para estimular os movimentos sacádicos
- Computar um escore de alteração oculomotora e exibir gráficos de desempenho do paciente no teste visual;
- Visualizar os resultados dos testes visuais.

6.8 SOFTWARE

O software de captura e análise dos dados provê uma interface de comunicação do sistema com o examinador. O software de processamento implementa um algoritmo de visão computacional para rastreamento da pupila a partir de uma sequência de imagens (figura 13). Os algoritmos de visão computacional estão em constante aprimoramento para obter resultados mais precisos. Os dados do cadastro são armazenados no banco de dados local do sistema.

A tela de calibração mostra um ponto de referência, no qual o paciente posiciona a pupila (figura 14 B e C). Pode-se configurar os parâmetros da câmera, como foco manual e zoom, se houver necessidade. A tela do teste visual mostra uma animação que corresponde a tarefa de rastreamento do objeto (Figura 14 D). A janela de software ocupa todo o espaço da tela do monitor. Ao final do teste visual, as imagens capturadas são armazenadas. São 900 imagens em escala de cinza dos olhos direito e esquerdo para cada teste realizado nessa tarefa.

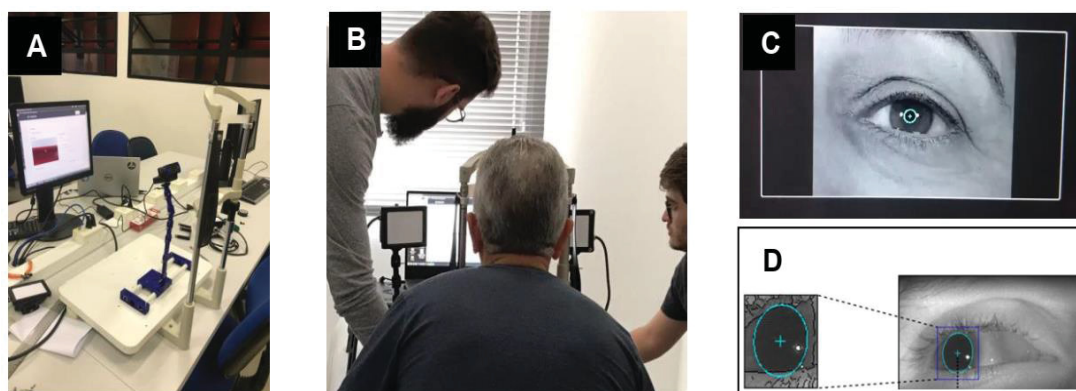


Figura 14: Protótipo do sistema de rastreamento oculomotor para diagnóstico precoce da DP. (A) Protótipo composto por uma lâmpada de fenda modificada, câmera de alta resolução em suporte construído por impressão 3D, monitor e computador portátil. (B) Voluntário idoso, com a DP, sendo submetido à tarefa visual. (C) Reconhecimento pupilar pelo software desenvolvido. (D) Detalhamento

das etapas de reconhecimento pupilar (+) e do diâmetro da íris (circulada) que são essenciais para a obtenção dos parâmetros funcionais. Colaboradores: Prof. Dr. Eduardo Juliano Alberti (coordenador do curso de Engenharia da Computação - Universidade Positivo), Profa. Dra. Caroline Mazzeto Mendes (Universidade Positivo), Engenheiro da Computação Matheus Bernardi (à esquerda na foto B) e Engenheiro da Computação William Sanches (à direita na foto B). Protótipo com pedido de patente em andamento. (Foto e legenda cedidas pelo Prof. Dr. Marcelo M. S. Lima).

Os dados gerados pelo algoritmo de rastreamento de pupila consistem em uma sequência de coordenadas x , y do centro da pupila nas imagens capturadas na aquisição dos dados. A determinação da alteração do OCM foi realizada pelo nosso grupo em outro momento da pesquisa em que comparamos um grupo Parkinson e não Parkinson. O grupo Parkinson apresentava faixa etária de 59 à 78 anos (10 pacientes do sexo masculino e 3 do sexo feminino), totalizando 13 pacientes. O grupo não Parkinson com faixa etária entre 21 à 67 anos (2 pessoas do sexo masculino e 11 do sexo feminino), totalizando 13 indivíduos. O método de Wilcoxon foi usado para a análise estatística de dados e através do algoritmo chegamos ao escore de 0 a 100 que é computado considerando o número de alterações oculomotoras detectadas. Esse algoritmo pode ser resumido nos seguintes passos:

1. Média aritmética simples $AvgX_i$ e $AvgY_i$ das coordenadas para os frames i do grupo não Parkinson.

2. Calcula-se a maior média ($MaxAvgx$ e $MaxAvgy$) e a menor média ($MinAvgx$ e $MinAvgy$).

3. As coordenadas x_i e y_i são comparadas do indivíduo com os valores do grupo controle. Se ($MinAvgx > x_i > MaxAvgx$) ou ($MinAvgy > y_i > MaxAvgy$) então o frame i contém alteração oculomotora.

4. O escore de 0 a 100 é computado considerando o número de alterações oculomotoras detectadas. Além do escore, são gerados gráficos comparando o desempenho do paciente com o grupo não Parkinson na tarefa de rastreamento do objeto. A figura 15 mostra a curva dos pontos x_i e y_i do indivíduo sobreposta à curva dos pontos $AvgX_i$ e $AvgY_i$ do grupo não Parkinson.

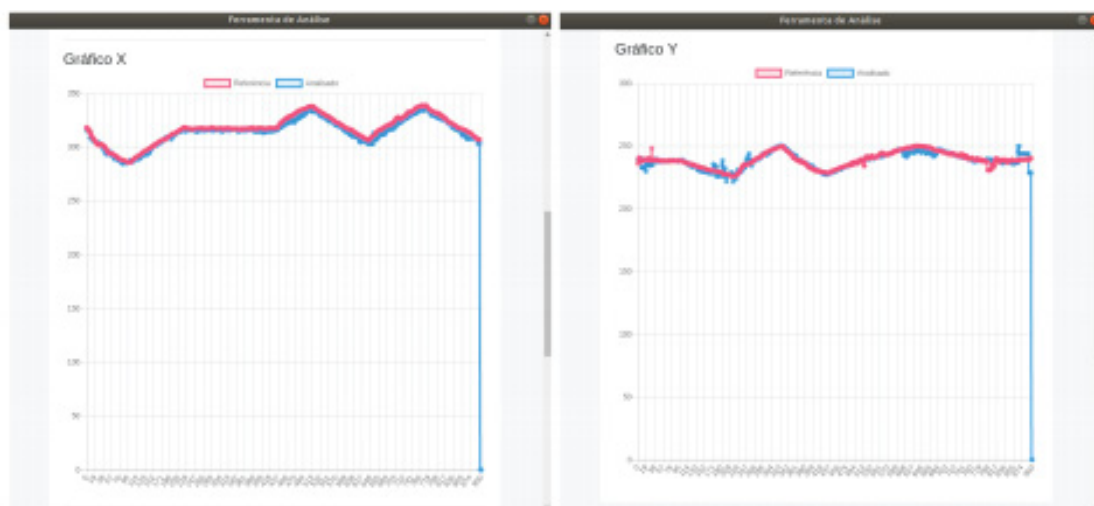


Figura 15: Resultado da detecção de alterações oculomotoras. O gráfico mostra o desempenho do paciente comparado ao desempenho médio da amostra do grupo não Parkinson. A: gráfico da coordenada x. B: gráfico da coordenada y.

6.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A homogeneidade da distribuição dos dados coletados foi avaliada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Quando possuíam distribuição normal, os experimentos foram então analisados através do teste t de Student não-pareado, com correção de Welch. Entretanto, quando os dados não possuíam este padrão de distribuição, estes foram analisados pelo teste de Mann-Whitney, ou quando mais de dois grupos foram comparados entre si, utilizamos a Análise de Variância (ANOVA) de Kruskal-Wallis. Foi considerado o nível de significância de $P < 0,05$ para que se rejeite a hipótese de nulidade. Os valores foram expressos como média \pm S.D. Utilizou-se o software GraphPad Prism© 8.01 para a realização das análises e construção das tabelas e gráficos.

7. RESULTADOS

O presente trabalho contou com 32 pacientes com a DP e 9 controles pareados pela idade. O grupo com DP tinha predomínio de homens e duração média da doença de 8 anos. A maioria dos pacientes apresentavam H&Y-M de 1,5 e 2,0. A tabela 2 apresenta a distribuição demográfica da amostra. Considerando todos os parâmetros apresentados na tabela 2, observou-se apenas uma diferença significativa entre os grupos controle e DP quanto ao parâmetro idade ($p=0,046$).

Tabela 2. Características demográficas da amostra				
	Controle	Parkinson	t	Valor P
Idade, anos	65,7 (10,6)	71,6(9,0)	2,08	0,046
Sexo, n				
Mulheres	8	17	-	-
Homens	1	25	-	-
UPDRS escore	-	21,2 (6,8)	-	-
H&Y-M estágio	-	2,4 (0,86)	-	-
DP duração, anos	-	8,8 (4,84)	-	-
MEEM	27,2 (2,4)	26,6(3,4)	0,79	0,70
ESS	5,7 (3,8)	7,9 (5,32)	1,25	0,703
PDSS	-	102,7 (18,73)	-	-

Tabela 2: Características demográficas da amostra. H&Y-M, estágios de Hoehn and Yahr modificada; UPDRS, Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson; MEEM, Mini Exame do Estado Mental; ESS, escala de sonolência de Epworth; PDSS, Escala de Sono da Doença de Parkinson Modificada.

A seguir, podemos observar, em maiores detalhes, a distribuição dos grupos, ao longo dos diferentes parâmetros quantificados. A análise dos dados para o parâmetro idade revelou que eles possuem uma distribuição normal (foram aprovados no teste de Shapiro-Wilk, $\alpha = 0,05$ para ambos os grupos), permitindo assim a utilização de teste t de Student não-pareado, com correção de Welch. Dessa forma, encontramos um aumento significativo de idade para o grupo DP, quando comparado ao seu grupo controle ($t = 2,080$, $df = 30$; $P = 0.046$) (figura 16).

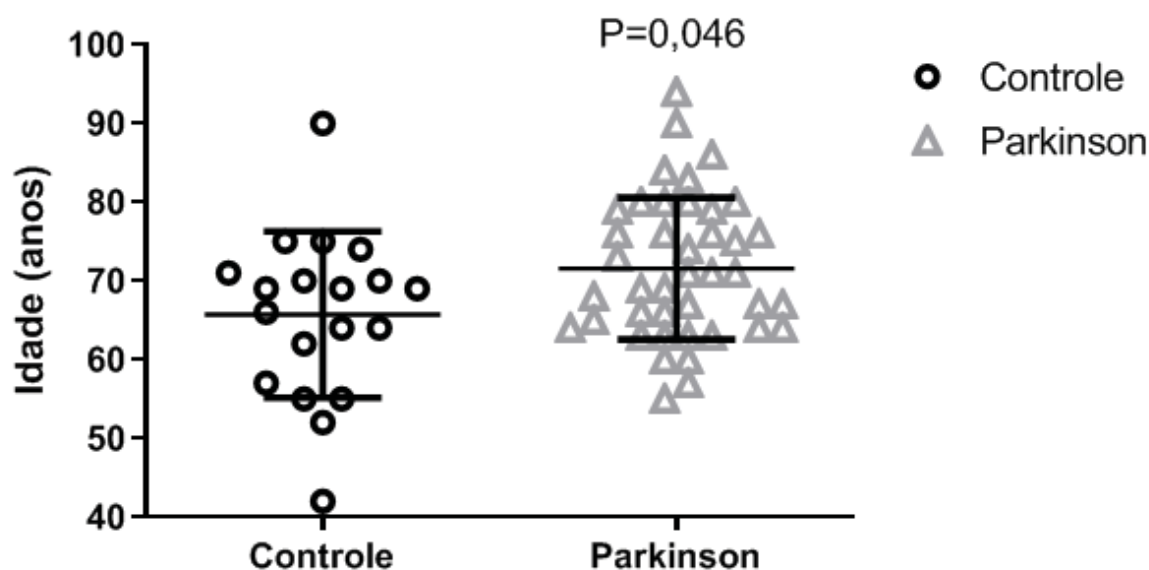


Figura 16: Idade do grupo Parkinson e do grupo controle. Círculos representam o grupo controle e triângulo grupo DP. Diferença em relação à idade do grupo controle e do grupo DP. Teste t-student $t=2,080$; $df=30$; $P=0,046$

A avaliação cognitiva através do MEEM, entre os grupos controle e DP, utilizando o teste de Mann-Whitney, uma vez que estes resultados não foram considerados paramétricos, segundo o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, revelou não ter havido diferença significativa entre os grupos ($P=0,70$) (figura 17).

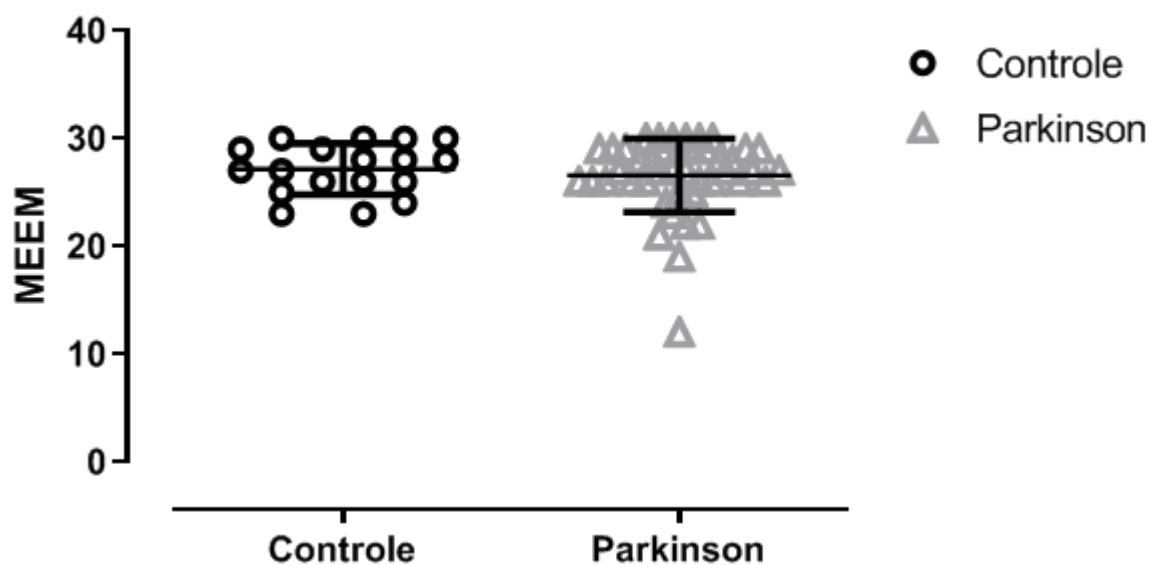


Figura 17: MEEM do grupo Parkinson e do grupo controle. Círculos representam o grupo controle e triângulo grupo DP. Diferença em relação à idade do grupo controle e do grupo DP. Comparação cognitiva do grupo controle e grupo DP através do Mini Exame do Estado Mental. Teste de Mann-Whitney ($P=0,70$).

Realizou-se uma estratificação da amostra conforme o estadiamento H&Y-M (Figura 18). Considerando que esta estratificação não gerou uma amostra com distribuição normal conduzimos uma análise por meio da ANOVA de Kruskal Wallis para comparações múltiplas. Esta análise revelou ter havido uma redução significativa das pontuações obtidas no MEEM [F(6,55) = 5,277; P = 0,0002] para o grupo H&Y-M 4 quando comparado a todos os demais estágios (P<0,0003), inclusive para o grupo controle (P<0,0001).

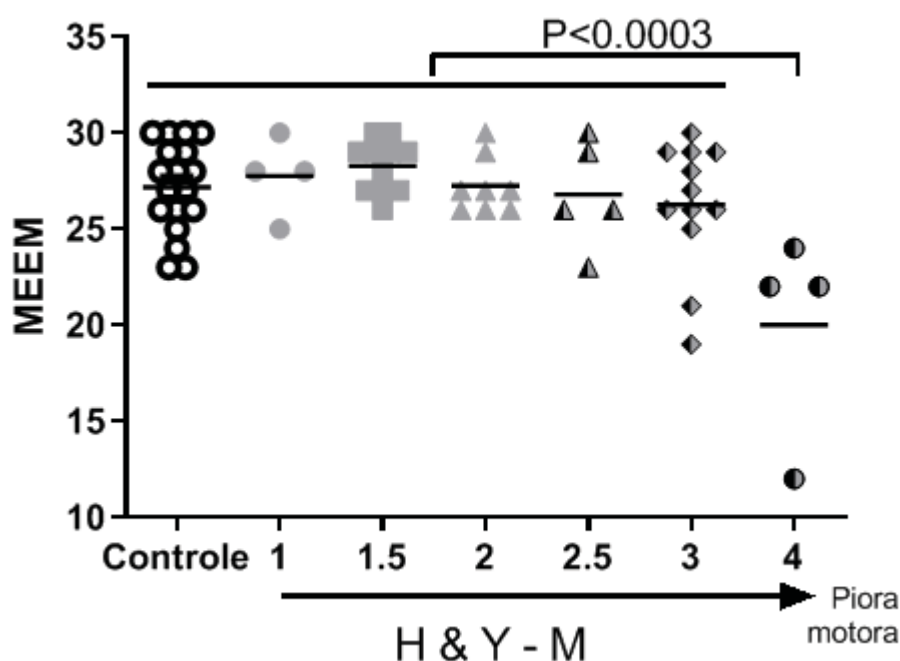


Figura 18: Comparação cognitiva do grupo controle e grupo DP através do Mini Exame do Estado Mental e os estágios da DP pelo H&Y-M. Círculos cinza, Hoehn Yahr de 1; quadrados cinza, Hoehn Yahr 1,5; triângulos cinza, Hoehn Yahr 2,0; triângulos cinza e preto, Hoehn Yahr 2,5; losangos cinza e preto, Hoehn Yahr 3,0; círculos cinza e preto, Hoehn Yahr 4. Pequenas linhas horizontais representam valores médios. Kruskal-Wallis 12,77, P = 0,046.

Avaliação cognitiva também foi realizada através do teste do relógio que ao comparar grupo controle e grupo Parkinson, utilizando-se o teste de Mann-Whitney, não mostrou diferença significativa entre eles (P = 0,34) (figura 19).

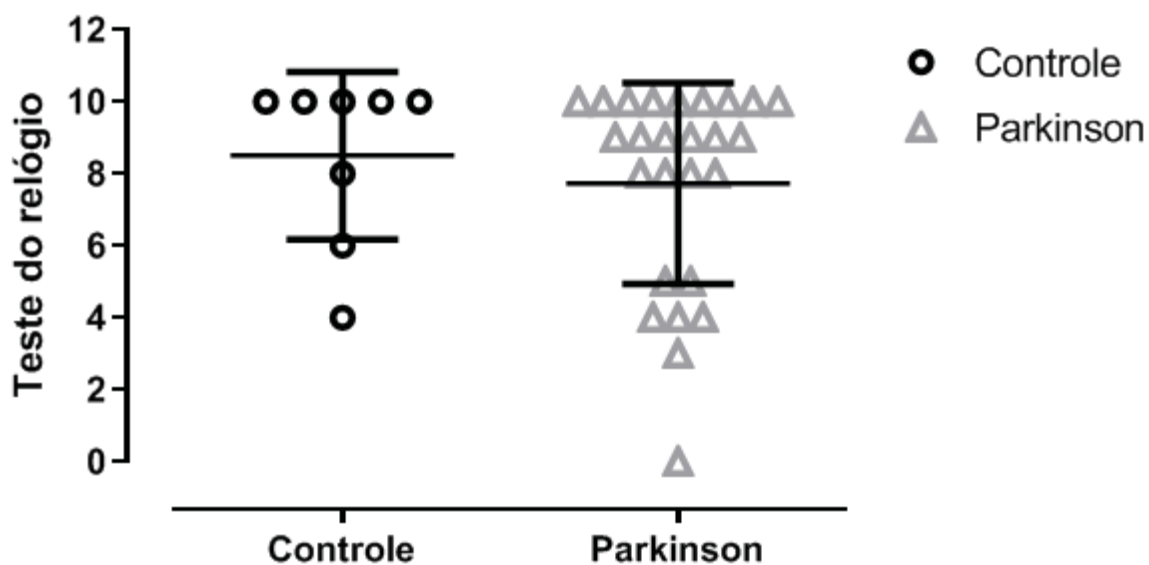


Figura 19 Comparação cognitiva do grupo controle e grupo DP através do Teste do Relógio. Círculos representam o grupo controle e triângulo grupo DP. Teste de Mann-Whitney, ($P = 0,34$).

A análise por estratificação da amostra (conforme o estadiamento H&Y-M), considerando o Teste do Relógio, (Figura 19) revelou não ter havido efeito significativo na ANOVA de Kruskal-Wallis [$F(7,34) = 8,67$; $P=0,19$], entretanto, detectou-se uma redução significativa na pontuação deste teste de desempenho cognitivo para os grupos H&Y-M 2 ($P=0,032$) e H&Y-M 3 ($P=0,026$) comparados os grupo H&Y-M 1,5.

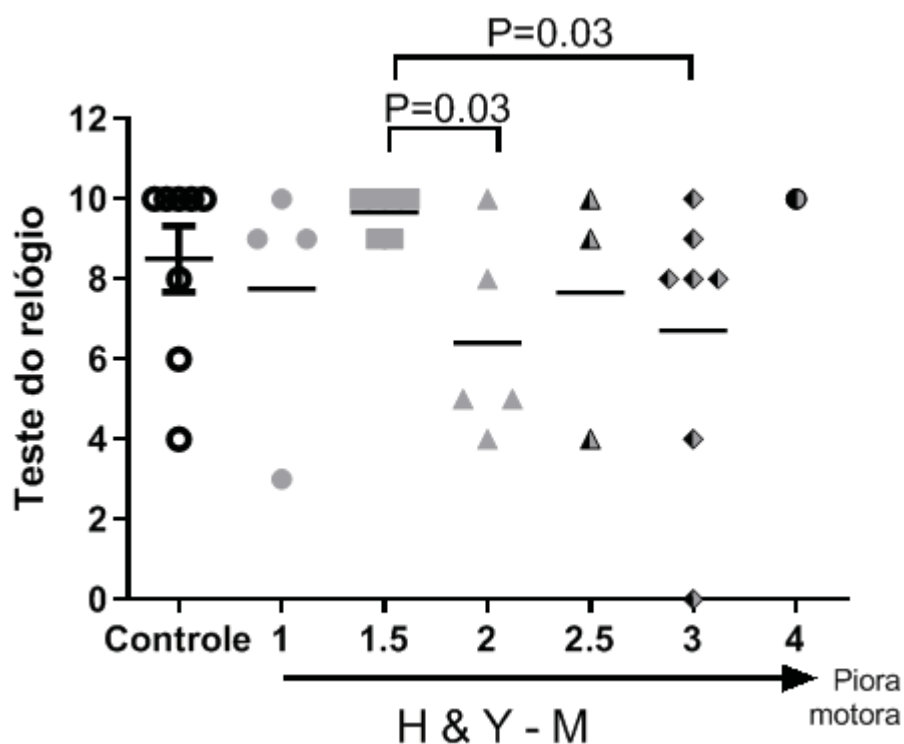


Figura 20: Comparação cognitiva do grupo controle e grupo DP através do Teste do relógio e os estágios da DP pelo H&Y-M. Círculos cinza, Hoehn Yahr de 1; quadrados cinza, Hoehn Yahr 1,5; triângulos cinza, Hoehn Yahr 2,0; triângulos cinza e preto, Hoehn Yahr 2,5; losangos cinza e preto, Hoehn Yahr 3,0; círculos cinza e preto, Hoehn Yahr 4. Pequenas linhas horizontais representam valores médios. Kruskal-Wallis 8,66; $P = 0,193$.

A escala de sonolência de Epworth revelou não ter havido uma diferença significativa entre os dois grupos testados (controle x Parkinson), (Teste de Mann-Whitney; $P = 0,703$) (figura 21).

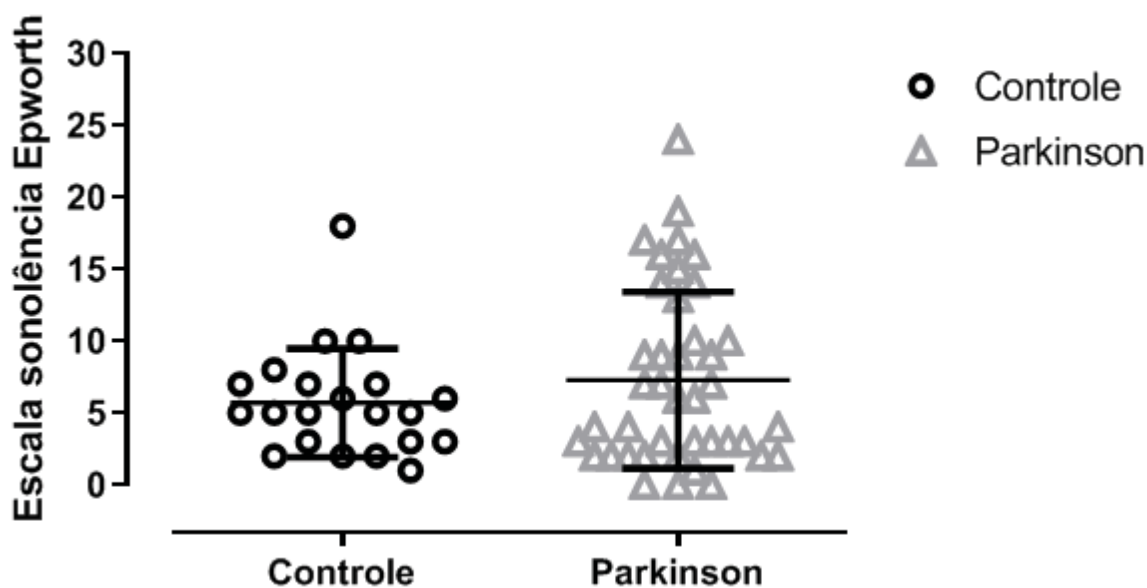


Figura 21: Comparação do parâmetro sonolência do grupo controle e grupo DP, através da Escala de Sonolência de Epworth. Círculos representam o grupo controle e triângulo grupo Parkinson. Teste de Mann-Whitney ($P = 0,703$).

Ainda considerando a escala de sonolência de Epworth, realizado a estratificação da amostra, segundo a escala de H&Y-M, mostrou-se não ter havido diferenças significativas entre os grupos analisados [$F(7,54) = 6,76$; $P = 0,34$] (Figura 22).

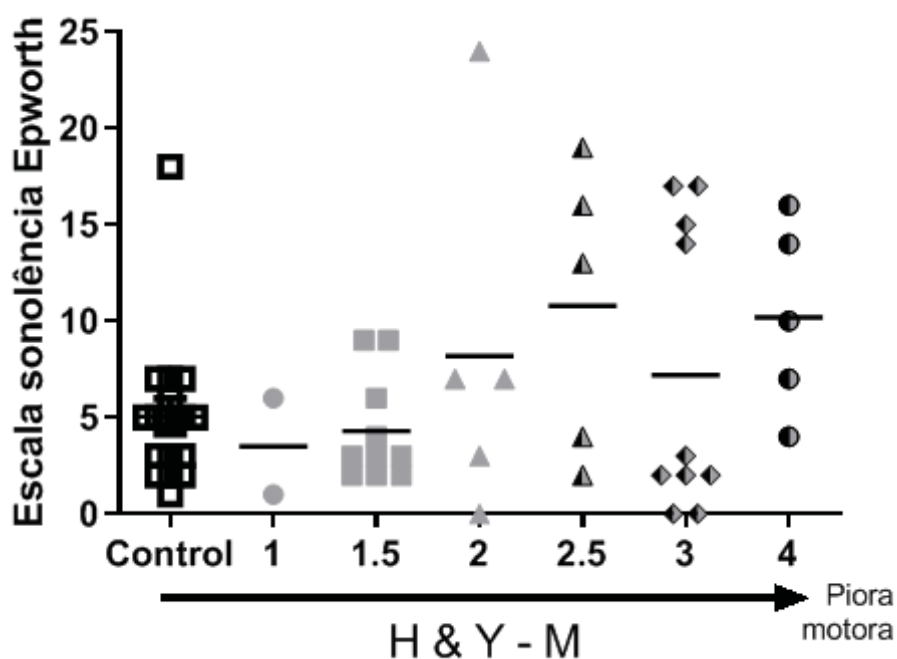


Figura 22: Comparação da sonolência entre os grupos controle e DP através da Escala de Sonolência de Epworth, considerando a estratificação pelo H&Y-M. Círculos cinza, Hoehn Yahr de 1; quadrados cinza, Hoehn Yahr 1,5; triângulos cinza, Hoehn Yahr 2,0; triângulos cinza e preto, Hoehn Yahr 2,5; losangos cinza e preto, Hoehn Yahr 3,0; círculos cinza e preto, Hoehn Yahr 4. Pequenas linhas horizontais representam valores médios. Kruskal-Wallis 6,76; $P = 0,34$.

A avaliação da estratificação dos grupos, segundo a escala de H&Y-M, considerando os resultados obtidos através da escala PDSS corroborou os dados anteriores, observados pela escala de Epworth, indicando não ter ocorrido diferenças significativas entre os grupos testados [$F(6,44) = 5,47$; $P = 0,36$] (figura 23).

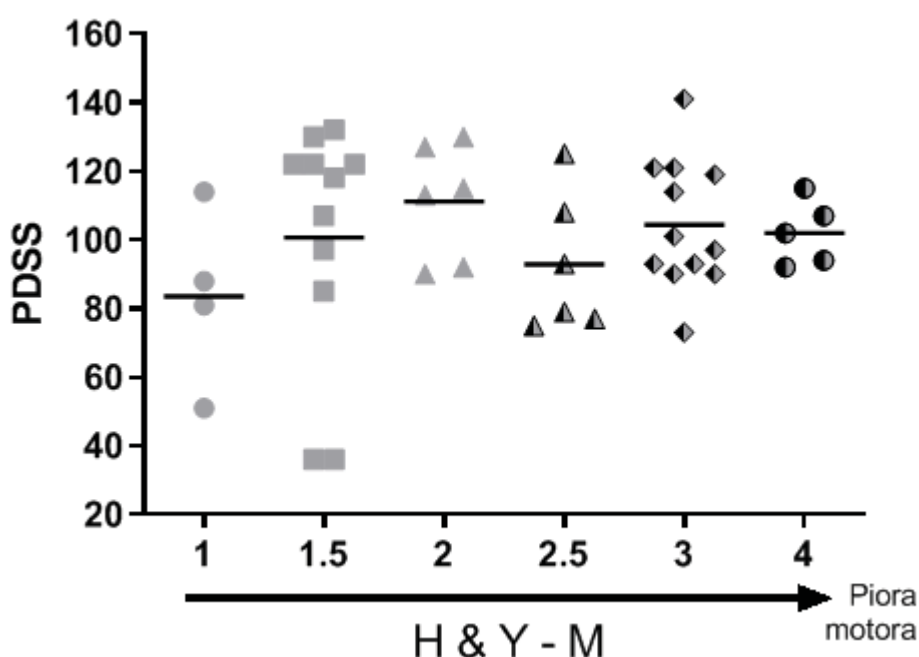


Figura 23: Comparação do sono grupo DP através da PDSS e os estágios da DP pelo H&Y-M. Círculos cinza, Hoehn Yahr de 1; quadrados cinza, Hoehn Yahr 1,5; triângulos cinza, Hoehn Yahr 2,0; triângulos cinza e preto, Hoehn Yahr 2,5; losangos cinza e preto, Hoehn Yahr 3,0; círculos cinza e preto, Hoehn Yahr 4. Pequenas linhas horizontais representam valores médios. Kruskal Wallis 5,46; $P = 0,36$.

A análise dos parâmetros oculomotores revelou que, considerando os escores totais, ou seja, os valores de ambos os olhos, para cada paciente, observou-se ter havido um efeito significativo, de acordo com o teste de Kruskal-Wallis [$F(3,87) = 53,72$; $P < 0,001$] (Figura 24). A análise por comparações múltiplas indicou que o grupo Parkinson apresentou um escore da atividade oculomotora total significativamente menor, quando comparado ao grupo controle 42(-) ($P < 0,001$). Por outro lado, também observou-se uma redução significativa de desempenho, neste parâmetro, para o grupo controle 42(+) ($P < 0,001$), quando comparado ao controle

42(-).

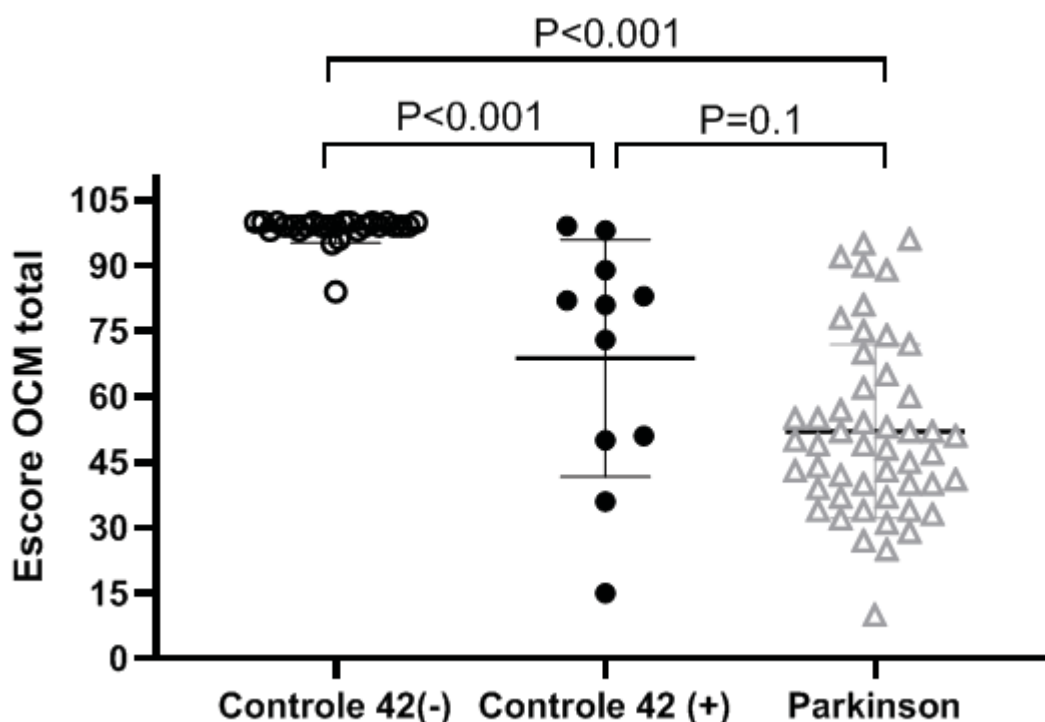


Figura 24: Avaliação dos escores oculomotores (OCM) obtidos pela quantificação dos movimentos oculares durante a tarefa realizada. Os grupos testados foram os seguintes: controle com participantes com idade até 42 anos [controle 42 (-)]; controle com participantes acima de 42 anos [controle 42 (+)]; e grupo experimental com a DP (Parkinson). Os valores estão representados como médias \pm SD. ANOVA de Kruskal-Wallis.

A seguir, observamos a análise dos parâmetros oculomotores de forma a discriminar o desempenho obtido para cada olho, dos grupos apresentados (Figura 25). A ANOVA de Kruskal-Wallis mostrou ter havido um resultado significativo entre os diferentes grupos testados de acordo com o parâmetro analisado [$F(6,86) = 53,68$; $P < 0,001$], (Figura 25). Nesse sentido, a análise por comparações múltiplas indicou ter havido inúmeras diferenças significativas entre os grupos a saber. Verificou-se uma redução significativa no escore OCM do grupo controle 42(+) OE, comparado ao grupo controle 42(-) OE ($P = 0,04$). De maneira análoga, o grupo controle 42(+) OD apresentou uma redução no escore, quando comparado ao grupo controle 42(-) OD ($P = 0,009$).

Embora não tenha sido detectada nenhuma diferença de desempenho oculomotor, entre as médias obtidas para cada olho, em cada grupo, verificou-se haver diferenças significativas quando foram comparadas as médias obtidas para ambos os olhos de grupos diferentes. Dessa forma, viu-se que o grupo controle

42(+) OD apresentou desempenho significativamente menor do que o grupo controle 42(-) OE ($P = 0,007$). Analogamente, o grupo controle 42(+) OE demonstrou pior desempenho oculomotor quando comparado ao grupo controle 42(-) OD ($P = 0,004$).

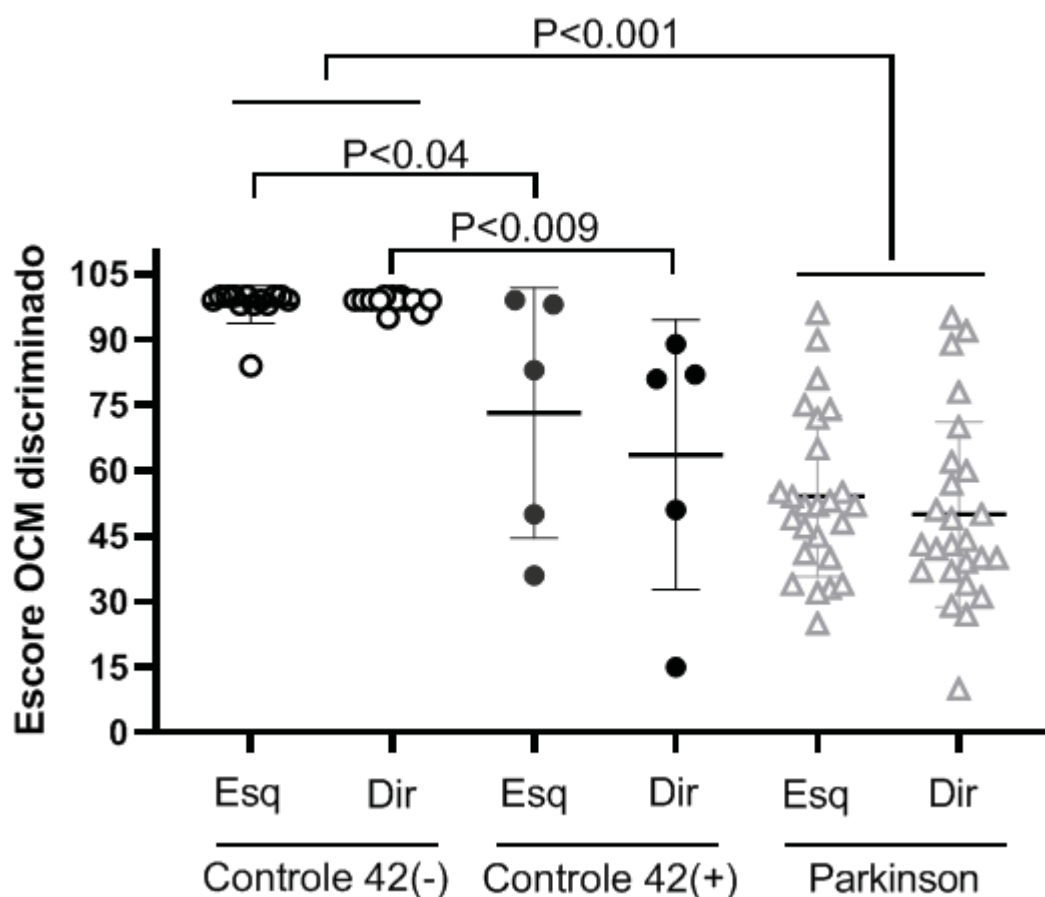


Figura 25: Avaliação dos escores oculomotores (OCM) discriminando o desempenho obtido pelo olho esquerdo (OE) e olho direito (OD) dos voluntários. Os grupos testados foram os seguintes: controle com participantes com idade até 42 anos [controle 42 (-)]; controle com participantes acima de 42 anos [controle 42 (+)]; e grupo experimental com a DP (Parkinson). Linhas horizontais representam os valores médios. Os valores estão representados como médias \pm SD. ANOVA de Kruskal-Wallis.

Considerando o grupo Parkinson, verificou-se haver uma redução significativa de seu desempenho oculomotor, quando comparamos as médias de ambos os olhos com as respectivas médias dos olhos do grupo controle 42(-) ($P < 0,001$). Não obstante, não verificamos ter havido nenhuma diferença significativa entre as médias obtidas de ambos os olhos do grupo Parkinson em comparação às médias dos olhos do grupo controle 42(+), (Figura 26).

A estratificação dos dados oculomotores permitiu a identificação de uma consistente redução dos escores oculomotores em todos os grupos testados,

resultado este consolidado pela ANOVA de Kruskal-Wallis [$F(7,87) = 56,57$; $P < 0,0001$], (Figura 26). Além disso, as análises por múltiplas comparações revelaram uma redução significativa deste escore para os grupos Parkinson H&Y-M 1 ($P < 0,03$); H&Y-M 1,5 ($P < 0,0001$); H&Y-M 2 ($P < 0,0001$); H&Y-M 2,5 ($P < 0,0001$); e H&Y-M 3 ($P < 0,0001$) quando comparados ao grupo controle 42(-). Observa-se também que o grupo H&Y-M 2 apresentou uma redução significativa ($P < 0,05$) no escore OCM em comparação, também, ao grupo controle 42(+). Outra constatação relevante, diz respeito a redução significativa ($P = 0,0006$) de desempenho na referida tarefa, observada no grupo controle 42(+), quando comparada ao grupo controle 42(-).

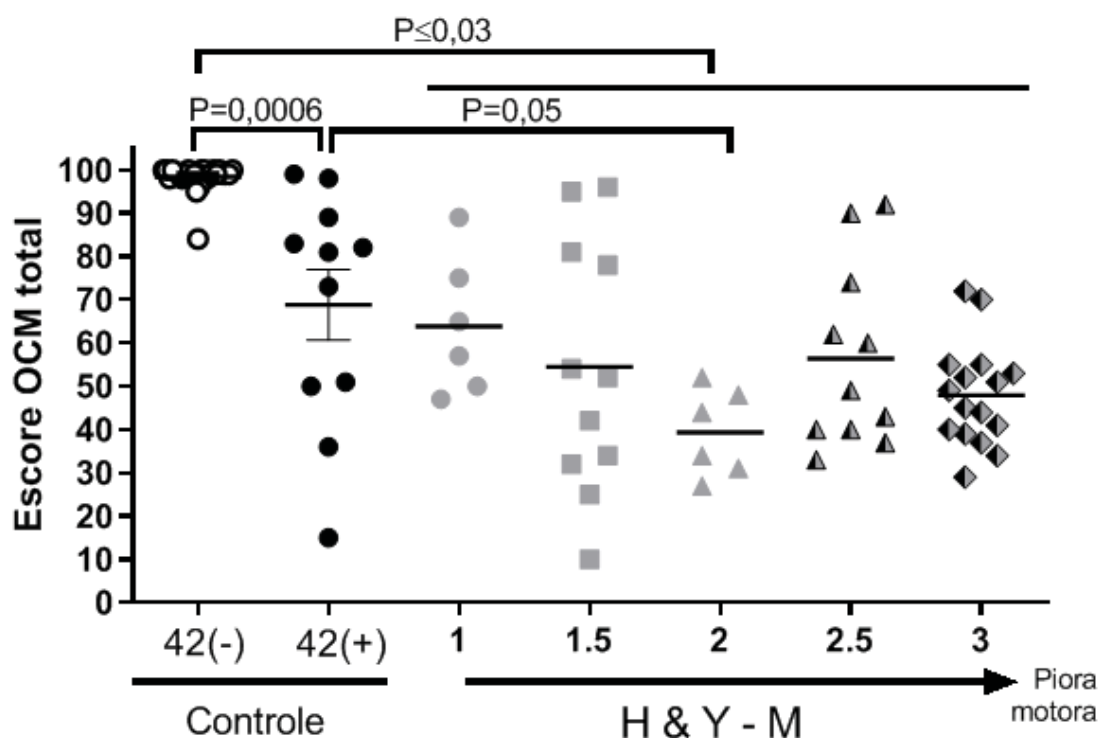


Figura 26: Avaliação dos escores oculomotores (OCM) a partir da estratificação dos grupos de acordo com a escala de H&Y-M. Os valores estão representados como médias \pm SD. ANOVA de Kruskal-Wallis.

8 DISCUSSÃO

Dado que o diagnóstico da doença é realizado com anos de atraso (Jellinger, 1988; Fahn, 2003), a busca por um marcador precoce é de importância ímpar. O estado hipocolinérgico que ocorre nas fases iniciais da doença, já descritas por

Braak, e seu envolvimento em regiões do tronco e conseqüente diminuição dos movimentos oculares rápidos (REM) (Dos Santos et al. 2017), pareceu-nos um interessante ponto de partida. Investigamos, então, a alteração do movimento ocular durante a vigília e a conseqüente diminuição da ativação do córtex pré-frontal através de um teste visual que consiste em uma tarefa de rastreamento de objetos com o objetivo de estimular os movimentos sacádicos. O sistema de registro da atividade oculomotora, por nós desenvolvido, realiza o processamento das imagens para detectar e quantificar as alterações do movimento ocular através de um software de captura e análise de imagens que permite carregar o arquivo contendo as coordenadas em 2D do centro da pupila e, por fim, os resultados da detecção de alterações oculomotoras são exibidos na tela. Assim, esse tipo de teste pode auxiliar a definir a progressão da doença (MacAskill et al.2012; Tao et al. 2020) e a evolução para um quadro demencial.

Assim como outros estudos, a nossa amostra do grupo Parkinson é composta predominantemente por homens e este grupo apresenta idade mais avançada em relação aos controles. A respeito dos testes cognitivos, o MEEM diferenciou o grupo Parkinson no estágio 4 de H&Y-M, já o teste do relógio identificou alterações significativas nos estágios 2 e 3 de H&Y-M, ou seja, mostrou-se ser um teste mais sensível que o MEEM para detectar este tipo de alteração cognitiva. O MEEM é um teste que apresenta pouca sensibilidade para diagnóstico de quadros cognitivos, especialmente quando há comprometimento subcortical e no declínio cognitivo leve como ocorre inicialmente nos pacientes com DP (Zadikoff et al. 2008). Tem baixa capacidade de detectar alteração cognitiva na doença (Kalbe et al. 2008), mas ainda assim é indicada pela Academia Brasileira de Neurologia por ser rápida e de fácil aplicação. Apesar de não ser um exame sensível, ele auxilia a distinguir alguns tipos de demências, por exemplo, na doença de Alzheimer há dificuldade na evocação das três palavras e na orientação temporal, já nas sinucleinopatias a atenção e funções visuo construtivas são mais comprometidas (FROTA 2016). Comprometimento subcortical, alterações comuns na DP, como as funções executivas e visuo-espacial são bem definidas pelo TR (FROTA 2016). Na DP há comprometimento de múltiplos domínios cognitivos incluindo a memória. No MEEM apenas um item desse teste avalia a atenção dessa forma a avaliação cognitiva de Montreal (Montreal cognitive assessment - MoCA) seria mais adequada já que tem itens específicos que avaliam a atenção, função visuo espacial, memória, funções

executivas. O MoCA é mais sensível que o MEEM porém não há nota de corte para população com baixa escolaridade além de o MEEM ser um instrumento mais utilizado em estudos e ensaios clínicos (FROTA 2016). As alterações percebidas no MEEM no nosso estudo ocorreram de forma mais tardia como no grupo Parkinson estágio 4 de H&Y-M. Em relação a avaliação do sono, não houve diferenças estatisticamente significativas quando comparado aos controles, mesmo no PDSS quando se estratifica a amostra do grupo Parkinson. Entretanto, isso não descarta que não existam essas alterações.

Confirmamos o comprometimento oculomotor na DP quando comparados aos controles. Dentro deste grupo, dividimos em 2 subgrupos etários: 42- e 42+. Em relação a esses, também percebemos alteração oculomotora entre ambos. O grupo 42- considerado o controle absoluto, que permitiu identificar alterações no movimento ocular de forma mais consistente em relação ao grupo Parkinson. Observando a figura 26, nota-se que no grupo Parkinson, com estadiamento 2 de H&Y-M, o prejuízo oculomotor é mais evidente e, provavelmente, marca a evolução da doença nessa fase. De acordo com os estágios de Braak, inicialmente há degeneração da porção inferior do tronco, levando a alterações leves do movimento ocular. Com a progressão da doença, o nível intermediário e superior do controle sacádicos são envolvidos como a FRPP, assim como a função cognitiva (Christensen et al. 2018). Nosso trabalho conseguiu demonstrar que há comprometimento oculomotor de forma mais evidente no estágio 2 de H&Y-M e a alteração cognitiva foi percebida nos estágios 2 e 3 com o teste do relógio. Nosso teste avaliou principalmente as sacadas e o movimento de perseguição suave e há muitos estudos que associam essas alterações ao comprometimento cognitivo (Bekkering et al. 2001 e MacAskill et al.; 2012 e O'Driscoll et al. 2000 e Stuart et al. 2019). O teste de perseguição entre outras funções, avalia a atenção (Barnes 2008). O movimento ocular também tem relação com as funções cognitivas já que o colículo superior (CS) recebe aferências de áreas visuais corticais como o campo visual frontal, parietal e suplementar (Gorges et al. 2014). Regiões no córtex parietal estão relacionadas ao controle oculomotor e tem uma relação estreita na atenção. A área visual frontal é importante para seleção do alvo e medeia as informações para o colículo superior e a área visual suplementar seleciona e busca o alvo (Gorges et al. 2014). Além disso, o OCM está sob controle colinérgico (Nieto-Gonzalez et al. 2009) e o colículo superior é uma estrutura importante para controle da sacada. Através do

CS as sacadas se expressam, ele é um centro de modulação no circuito tálamo-cortical-núcleo da base e tem forte conexão com o PPT (Okada; Kobayashi 2009). As alterações que encontramos no teste do relógio e no rastreamento ocular comprovam a presença de déficit cognitivo, isso é consistente com distúrbio do circuito dos gânglios basais pré-frontais (Buhmann et al. 2015). Há evidências experimentais que sugerem o papel dos núcleos da base na alteração cognitiva de doenças neurodegenerativas como o que ocorre na DP (Lima et al. 2009) e o comprometimento cognitivo na DP se apresenta de forma heterogênea (Bohnen et al. 2012). Dessa forma, a avaliação das sacadas auxilia a determinar o declínio cognitivo (Stuart et al. 2019).

Na DP, os pacientes levam mais tempo para realizar o movimento de perseguição suave (White et al. 1983) e tem dificuldade na sacada inicial e na trajetória. Isso pode ocorrer devido a deterioração dopaminérgica nos núcleos da base que inibem de forma excessiva o CS e impedem que acionem o gerador sacádico no tronco e conseqüentemente se manifesta a hipometria sacádica e conseqüente atraso no início das sacadas voluntárias (Gorges et al. 2014). Essa lentidão no movimento sacádico já foi reconhecida em 1979 por um grupo japonês que denominou de bradicinesia ocular pois perceberam que além da lentidão dos movimentos havia também a bradicinesia do movimento dos olhos (Shibasaki et al. 1979). Esses achados podem se relacionar com a duração e gravidade da doença (White et al. 1983) mas é um dado ainda controverso (Frei; Linda 2020). Em virtude da neurodegeneração colinérgica (Müller et al. 2015) associada ao déficit dopaminérgico dos núcleos da base, pode justificar a alteração oculomotora na fase 2 de H&Y-M de forma mais consistente e a alteração nesses neurotransmissores (dopamina e acetilcolina) fazem com que além do déficit motor, a DP seja um substrato rico para se avaliar a regulação do sono REM e este tem um importante papel na memória (Bohnen et al. 2012).

Confirmamos o comprometimento oculomotor na DP quando comparados aos controles. Dentro do nosso grupo controle, dividimos em 42- e 42+ e também percebemos alteração oculomotora entre eles. Uma outra constatação importante diz respeito ao fator idade, observado na comparação entre os grupos controle 42- e 42+. Esse dado pode ser justificado pelo fator idade, já que a menor velocidade de movimentos oculares sacádicos e de busca provavelmente resultam do efeito do

envelhecimento neural dentro das vias visuo-motoras e comprometimento de mecanismos de atenção (Moschner; Baloh 1994). Medicamentos em uso também comprometem a perseguição leve que é um movimento muito sensível aos insultos corticais (Seferlis et al. 2015). Quando comparamos grupo Parkinson e o controle 42(+) não identificamos diferença significativa, provavelmente isso ocorreu devido, novamente, ao fator idade que diminui as funções fisiológicas interferindo na complexidade dos sistemas e assim diminui o processamento de informações e a velocidade de condução nervosa (Lipsitz; Goldberger 1992) além de nosso "n" ter sido pequeno também pode ter influenciado para que não tenhamos encontrado diferenças entre esses grupos em questão. Na estratificação, pacientes com H&Y-M 2 apresentaram uma redução significativa no escore OCM quando comparados ao grupo controle 42(+) dessa forma demonstramos haver alteração oculomotora na DP que foi visível no nosso estudo nessa fase.

Já é bem conhecida a relação do sono com os processos de aprendizado e memória (Stickgold; Walker 2005; Stickgold; Walker 2007; Dos Santos et al. 2013; Menz et al., 2013). Dentre as alterações não motoras, os distúrbios do sono e sonolência diurna afetam a maioria dos pacientes com DP, e a prevalência deles aumentam com a duração da doença (OLANOW, 2000). Alterações do sono como o TCSR e a SED antecedem a doença e podem servir de biomarcadores (Abbott et al. 2005). Nosso grupo já investigou o papel do PPT, núcleo pontino e núcleo OCM após período de privação do sono REM e rebote e mostrou haver uma influência significativa dos processos do sono e o impacto na memória recente (Proença et al. 2014, p. 2; Dos Santos et al. 2017). Esses dados estão alinhados com o presente estudo, embora não conseguimos relacionar as alterações no desempenho ocular com os prejuízos de sono descritos na DP. Porém, sabe-se que a privação do sono causa mudança na velocidade sacádica (McClelland et al. 2010) e isso tem relação com o PPT que entre outras funções tem papel no ciclo sono vigília, controle da sacada ocular e processamento cognitivo. O mecanismo patogênico no PPT é similar ao que ocorre na SNpc e acredita-se que ele tenha papel na degeneração da SNpc através dos efeitos excitotóxicos glutamatérgicos (Pahapill; Lozano 2000; Matsumura 2005; Lima 2013). A projeção colinérgica ascendente do PPT para o

tálamo ativa o sistema reticular ativador ascendente (SARA) que é responsável pelo despertar e movimento rápido dos olhos (Okada; Kobayashi 2009) e a projeção do PPT para neurônios dopaminérgicos da SNpc e área tegmental ventral tem um papel importante no aprendizado associativo, o próprio PPT é responsável por esse tipo de aprendizagem. Dessa forma, acreditamos ser possível relacionar, de maneira indireta, a lentidão ocular com um possível comprometimento de sono desses voluntários, observação esta que é referendada por alguns estudos (Rowland et al. 2005; McClelland et al. 2010; Dos Santos et al. 2017).

Em contrapartida, a utilização da escala PDSS, própria para avaliar a qualidade do sono na DP, não permitiu a identificação de diferenças entre os grupos avaliados. Uma das explicações para essa ausência de diferenças pode residir na grande variabilidade observada nestes resultados. O trabalho de Chaudhuri, Pal, A DiMarco, et al em 2002 sobre o PDSS demonstra que os desvios padrão para as pontuações são razoavelmente constantes ao longo todos os itens, mas por ser possível pontuar entre os valores máximos e mínimos para cada item, a utilidade fica mais limitada, mesmo que seja mais raro os pacientes com a DP pontuarem os valores máximos (Chaudhuri et al. 2002). A sonolência diurna excessiva (SED) é outra alteração do sono muito comum na DP e tem etiologia multifatorial (Figura 27). Avaliamos esse sintoma através da escala de Epworth, considerando a sonolência excessiva patológica com escores acima de 10, sendo que não foi possível, em nosso experimento, identificarmos diferenças entre os grupos controle e Parkinson (figura 21), nem mesmo mediante a estratificação da amostra, segundo a escala de H&Y-M, (figura 22), embora saibamos haver uma relação bem estabelecida entre as alterações do sono relacionadas à DP (Pont-Sunyer et al., 2015; Lima 2013). Nosso resultado pode ser justificado pela natureza da análise e pela variabilidade de resultados que o teste apresentou. A avaliação da SED é controversa por apresentar escores muito variados entre os estudos (Högl et al. 2003; Monaca et al. 2006); Ylikoski et al. 2015; Stefani; Högl 2020). Um grande estudo de caso-controle observacional comparou a presença de sonolência excessiva diurna em 423 participantes com DP de quadro inicial sem terapia dopaminérgica, pareados a 196 controles saudáveis, sem ser capaz de identificar alterações entre os grupos, nem

mesmo associado a SED com a piora motora identificada pela UPDRS Parte III (Simuni et al. 2015). Um outro estudo já apresenta a SED como um fator que aumenta o risco para desenvolver a DP (Abbott et al., 2005). Acredita-se que a taxa de sonolência diurna excessiva é maior em pacientes com a doença (Jester et al. 2020) e está relacionado a degeneração neuronal dopaminérgica conforme nos apresentaram estudos com neurotoxinas (Lima et al. 2009; Lima 2013), mais especificamente com bloqueio de receptores D2, que além de piorar a cognição está associado ao TCSR (Proença et al. 2014). Uma revisão publicada em 2020 propôs um modelo de cascata que ocorre com a SDE (figura 27) e a associa ao déficit cognitivo (Jester et al. 2020).

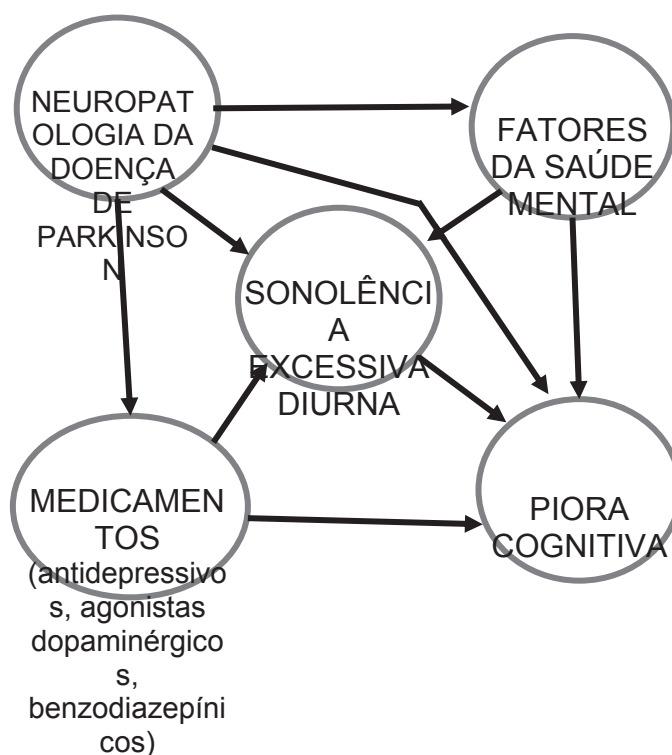


Figura 27: Sonolência excessiva diurna. Fatores da saúde mental como depressão, ansiedade, sintomas psicóticos, medicações pioram os sintomas cognitivos que estão relacionados a SED. Adaptado de Jester et al. (2020)

A DP apresenta um substrato rico para se avaliar a regulação do sono REM e este tem um importante papel na memória já que envolve vários neurotransmissores entre eles a dopamina e acetilcolina. O TCSR é um marcador reconhecido de risco de fenoc conversão para Parkinsonismo ou demência (Postuma et al. 2019). Durante o ciclo sono vigília há uma dramática mudança nos níveis de neurotransmissores

decorrente de lesão na SNpc e PPT (Lima et al. 2009; Lima 2013). O papel da dopamina no RBD foi reconhecido através de estudos realizados com 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MTPT) (Dzirasa et al. 2006; Lima et al. 2009; Proença et al. 2014, p. 2). Muitos estudos tentam compreender o envolvimento do movimento rápido dos olhos (REM) no sono e sua relação nos processos cognitivos (Lima et al. 2009; Lima 2013; Proença et al. 2014, p. 2; Dos Santos et al. 2017). Em estudos experimentais, nosso grupo determinou que o que ocorre é uma pressão fisiológica na tentativa de restaurar o sono REM durante o TCSR e conseqüentemente há o incremento da atividade colinérgica que se reflete em *bursts* sacádicos e assim ocasionando o déficit cognitivo a partir da interferência em neurônios pré frontais (Dos Santos et al. 2017). Não apenas o sono REM está comprometido na DP mas também o não REM devido à complexa rede que regula os movimentos dos olhos durante o sono (Christensen et al. 2018). Essa fase de ondas mais lentas também se associa a piora cognitiva devido a redução da atividade de ondas lentas na região frontal (Schreiner et al. 2021), estudo com rotenona do nosso grupo está alinhado com esse raciocínio (Dos Santos Lima et al. 2020). A dessincronização inter-hemisférica causada pela rotenona interfere no sono de onda lenta e na consolidação da memória (Dos Santos Lima et al. 2020). O distúrbio do sono tanto a fase REM como NREM se relacionam com a cognição na DP e está intimamente com movimento ocular.

8.1 LIMITAÇÕES

Como nossos pacientes e acompanhantes representam um grupo de maior vulnerabilidade por serem idosos, foi necessário interromper a pesquisa em março de 2020 devido à pandemia (Papa et al. 2020). A Associação de Parkinson ficou fechada para suas atividades desde meados de março de 2020 até maio deste ano. Reabriu após esse período com restrição de pacientes e acompanhante com a finalidade de conter a pandemia. O número de participantes da pesquisa ficou abaixo do que propusemos e gerando um comprometimento do poder de nossas análises.

Quanto ao nosso protótipo para rastreamento ocular, percebemos dificuldades na detecção da pupila principalmente em pessoas com olhos mais escuros, o que nos fez limitar a amostra para pacientes e acompanhantes que tinham olhos claros. O algoritmo de rastreamento de pupila apresentou falhas na detecção quando há uma diferença sutil entre a cor da pupila e cor da íris, sendo difícil a diferença entre elas mesmo a olho nú como por exemplo quando a íris é de coloração mais escura. Mais tarde percebemos que dependendo da iluminação a diferenciação seria possível em alguns casos isso dependia do posicionamento dos refletores de led laterais utilizados para iluminar a face e assim facilitar o rastreamento da pupila. Durante o rastreamento tivemos algumas dificuldades: quando o paciente se apoiava no suporte, o tremor interferia na captação da imagem pois ocorria vibração da câmera, em alguns casos foi necessário repetir o teste. A ptose palpebral em idosos em decorrência da senilidade foi um desafio inicial porém adaptamos a altura do suporte e conseguimos. Antes do rastreamento, nosso desafio era a ptose palpebral que também prejudicou um pouco a coleta dos dados inicialmente e por esse motivo, a câmera foi posicionada abaixo da posição dos olhos do paciente, de maneira a capturar as imagens de baixo para cima.

O protótipo utilizado no estudo exige, para obtenção do rastreamento ocular, um notebook, uma câmera digital, dois refletores de LED de 10 watts e um suporte de face acoplado a uma plataforma, no futuro o objetivo é melhorar esse manuseio e facilitar o acesso ao pesquisador.

Os distúrbios do sono são mais bem avaliados pela polissonografia, no entanto é um exame de alto custo que exige recursos humanos e outras logísticas necessárias. A polissonografia é padrão ouro para determinar distúrbios relacionados ao sono e os questionários têm valor limitado em estudos transversais (Simuni et al. 2015). Dessa forma, em nosso estudo avaliamos o sono através de escalas que auxiliam na triagem de pacientes além de incluir características subjetivas de acordo como a percepção da pessoa e também avaliam distúrbios presentes na rotina diária.

Melhorias precisam ser feitas para tornar o sistema eficiente. Isso requer alterações no protótipo e no software de processamento. Futuramente, o sistema poderá ser utilizado em clínicas como ferramenta de auxílio no diagnóstico da DP e sua evolução.

8.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

Com a finalidade de refinar nossos resultados em relação ao sono, seria interessante a implementação de actigrafia. O actímetro é um acelerômetro miniaturizado contendo um cristal piezoelétrico em balanço devendo ser utilizado no pulso não dominante e/ou de menor comprometimento motor. É um método apropriado para avaliar a qualidade do sono com a vantagem de ser de baixo custo e não há necessidade de se realizar em uma clínica (Stavitsky et al. 2010; Maglione et al. 2013). Permite avaliar o tempo total de sono, eficiência, acordar após o início do sono e latência do início (Maglione et al. 2013). A implementação da actigrafia em futuros estudos pode auxiliar a entender melhor as alterações que ocorrem no sono e a SED por exemplo. Associar esse teste enriqueceria a avaliação do paciente já que é uma medida que auxilia a refinar a presença do comprometimento cognitivo nos pacientes com DP assim como a medida da latência sacádica que tem associação com funções corticais e subcorticais (Pernecky et al. 2011).

Para evitar o problema relacionado à cor dos olhos, o ideal seria utilizar câmera com luz infravermelha ou talvez ajustar a iluminação local de forma que se diferencie a íris da pupila. Definir previamente o olho dominante antes da realização dos testes também será uma opção nos trabalhos futuros.

Nos próximos trabalhos pretendemos incluir tarefas anti sacada a fim de demonstrar envolvimento do córtex pré-frontal (Hanuška et al. 2019) já que alguns trabalhos consideram marcador precoce da DP. É uma tarefa mais complexa e mais sensível para detectar disfunção neurológica (Antoniades et al. 2013) que envolve o controle inibitório. Avalia planejamento e execução, o comportamento anti-sacádico é concedido através da supressão de pró-sacadas reflexivas pelo efeito inibitório. Um dos responsáveis por essa função é o núcleo subtalâmico o que tornaria interessante incluir pacientes submetidos ao marcapasso cerebral (DBS - Deep Brain Stimulation) que tenham como alvo este núcleo. Para auxiliar a compreender o papel da terapia farmacológica sobre a movimentação ocular e suas consequências, associar a avaliação nos períodos *on* e *off* seria valioso apesar de ser controverso em alguns trabalhos (Antoniades; Kennard 2015; Buhmann et al. 2015; Patel et al. 2019). Pretendemos que no futuro, essa ferramenta de rastreamento do movimento ocular seja de simples operação, rápida, portátil e gratuita, e que auxilie a complementar o diagnóstico clínico além de monitorar a evolução da doença ou

da efetividade da terapia farmacológica. Nosso projeto relaciona o conhecimento sobre a DP e seus mecanismos com grande potencial de inovação tecnológica com consequente impacto em políticas públicas de saúde.

9. CONCLUSÃO

O estudo do movimento ocular é uma ferramenta promissora para auxiliar no diagnóstico da DP e sua evolução. Pode ser um biomarcador não invasivo e de baixo custo, útil para avaliar a gravidade e progressão da doença, especialmente quando há comprometimento cognitivo já que a tarefa de sacadas tem a capacidade de avaliar demandas motoras e cognitivas. A avaliação é simples e pode ser feita de forma repetitiva e sem fadigar o paciente. A disfunção oculomotora está relacionada a um declínio cognitivo. O comprometimento do movimento ocular está presente, e as ferramentas disponíveis para essa avaliação eram, até o presente momento, limitadas. Portanto, podemos concluir que:

- Identificamos a ocorrência consistente de alterações motoras na DP, entretanto, as alterações cognitivas se mostraram mais perceptíveis apenas em estágios avançados da doença. Em contrapartida, não fomos capazes de identificar o perfil de alterações de sono, ou de sonolência, nem mesmo considerando os diferentes estágios de avanço, caracterizados, da doença.
- A ferramenta diagnóstica por rastreamento ocular, por nós desenvolvida, se mostrou capaz de identificar as alterações oculomotoras em pacientes com a DP de maneira sensível e reprodutível, caracterizando-a como um promissor instrumento de investigação e diagnóstico da doença.
- Devido ao reduzido número amostral de nossos grupos não foi possível estabelecer a extensão dos prejuízos oculomotores em função da evolução da doença.
- Concluimos que pode ser possível haver uma relação intrínseca entre os prejuízos cognitivos e as alterações oculomotoras identificadas, talvez, em alguma medida, convergindo, para um recrudescimento de ambos, quando na presença de distúrbios de sono. Muito embora, não tenhamos sido capazes de identificá-los.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOTT, R. D.; ROSS, G. W.; WHITE, L. R.; et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. **Neurology**, v. 65, n. 9, p. 1442–1446, 2005. AAN Enterprises.
- ANTONIADES, C. A.; KENNARD, C. Ocular motor abnormalities in neurodegenerative disorders. **Eye**, v. 29, n. 2, p. 200–207, 2015. Nature Publishing Group.
- ASKENASY, J. J. M. Sleep in Parkinson's disease. **Acta neurologica scandinavica**, v. 87, n. 3, p. 167–170, 1993. Wiley Online Library.
- BAKHITIARI, S.; ALTINKAYA, A.; PACK, C. C.; SADIKOT, A. F. The Role of the Subthalamic Nucleus in Inhibitory Control of Oculomotor Behavior in Parkinson's Disease. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2020. Nature Publishing Group.
- BARNES, G. R. Cognitive processes involved in smooth pursuit eye movements. **Brain and cognition**, v. 68, n. 3, p. 309–326, 2008. Elsevier.
- BERTOLAZI, A. N.; FAGONDES, S. C.; HOFF, L. S.; et al. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. **Jornal brasileiro de pneumologia. Brasília. Vol. 35, n. 9 (set. 2009), p. 877-883**, 2009.
- BLUMENFELD, H. **Neuroanatomy through clinical cases**. Sinauer Associates Sunderland, 2010.
- BOHNEN, N. I.; MÜLLER, M. L.; KOTAGAL, V.; et al. Heterogeneity of cholinergic denervation in Parkinson's disease without dementia. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 32, n. 8, p. 1609–1617, 2012. SAGE Publications Sage UK: London, England.
- BRAAK, H.; DEL TREDICI, K.; RÜB, U.; et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 24, n. 2, p. 197–211, 2003.
- BRAAK, H.; MÜLLER, C. M.; RÜB, U.; et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease--where does it end? **Journal of Neural Transmission. Supplementum**, , n. 70, p. 89–97, 2006.
- BRUCKI, S.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H.; OKAMOTO, I. H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 61, n. 3B, p. 777–781, 2003. SciELO Brasil.
- BUHMANN, C.; KRAFT, S.; HINKELMANN, K.; et al. Visual attention and saccadic oculomotor control in Parkinson's disease. **European Neurology**, v. 73, n. 5–6, p. 283–293, 2015. Karger Publishers.
- CHAUDHURI, K. R.; PAL, S.; DIMARCO, A.; et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 73, n. 6, p. 629–635, 2002. BMJ Publishing Group Ltd.
- CHRISTENSEN, J. A.; CESARI, M.; PIZZA, F.; et al. Nocturnal eye movements in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and patients with Parkinson's disease. **Journal of Sleep Research**, p. e13125, 2018. Wiley Online Library.
- DAL PAN, G.; STERN, Y.; SANO, M.; MAYEUX, R. Clock-drawing in neurological disorders. **Behavioural Neurology**, v. 2, n. 1, p. 39–48, 1989. IOS Press.
- DOS SANTOS, A. C. D.; CASTRO, M. A. V.; JOSE, E. A. K.; et al. REM sleep deprivation generates cognitive and neurochemical disruptions in the intranigral rotenone model of Parkinson's disease. **Journal of neuroscience research**, v. 91, n. 11, p. 1508–1516, 2013. Wiley Online Library.

- DOS SANTOS, P.; TARGA, A. D.; NOSEDA, A. C. D.; et al. Cholinergic oculomotor nucleus activity is induced by REM sleep deprivation negatively impacting on cognition. **Molecular neurobiology**, v. 54, n. 7, p. 5721–5729, 2017. Springer.
- DUBOIS, B.; BURN, D.; GOETZ, C.; et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. **Movement disorders**, v. 22, n. 16, p. 2314–2324, 2007. Wiley Online Library.
- DUBOIS, B.; PILLON, B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. **Journal of neurology**, v. 244, n. 1, p. 2–8, 1996. Springer.
- FAHN, S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 991, p. 1–14, 2003.
- FROTA, N. A. F. Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento: do conhecimento básico à abordagem clínica. ed. **São Paulo: OMNFARMA**, 2016.
- FUKUSHIMA, K.; FUKUSHIMA, J.; WARABI, T.; BARNES, G. R. Cognitive processes involved in smooth pursuit eye movements: behavioral evidence, neural substrate and clinical correlation. **Frontiers in systems neuroscience**, v. 7, p. 4, 2013. Frontiers.
- FUNAHASHI, S.; BRUCE, C. J.; GOLDMAN-RAKIC, P. S. Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. **Journal of neurophysiology**, v. 65, n. 6, p. 1464–1483, 1991. American Physiological Society Bethesda, MD.
- GLENN, L. L.; FOUTZ, A. S.; DEMENT, W. C. Membrane potential of spinal motoneurons during natural sleep in cats. **Sleep**, v. 1, n. 2, p. 199–204, 1978. Oxford University Press.
- GORGES, M.; PINKHARDT, E. H.; KASSUBEK, J. Alterations of eye movement control in neurodegenerative movement disorders. **Journal of ophthalmology**, v. 2014, 2014. Hindawi.
- HEITKOTTER, K. H.; MAZETI, L.; DE CARVALHO AGUIAR, P. M. Avaliação da qualidade do sono em um grupo de pacientes com doença de Parkinson. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 19, n. 1, 2015.
- HOBSON, D. E.; LANG, A. E.; MARTIN, W. W.; et al. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. **Jama**, v. 287, n. 4, p. 455–463, 2002. American Medical Association.
- HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. **Neurology**, v. 50, n. 2, p. 318–318, 1998. Citeseer.
- JELLINGER, K. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 51, n. 4, p. 540–543, 1988.
- JOZWIAK, N.; POSTUMA, R. B.; MONTPLAISIR, J.; et al. REM sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease. **Sleep**, v. 40, n. 8, 2017. Oxford University Press.
- LANG, A. E.; LOZANO, A. M. Parkinson's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 16, p. 1130–1143, 1998. Mass Medical Soc.
- LEES, A. J.; BLACKBURN, N. A.; CAMPBELL, V. L. The nighttime problems of Parkinson's disease. **Clinical neuropharmacology**, v. 11, n. 6, p. 512–519, 1988. LWW.
- LIM, Shen-Yang; FOX, Susan H.; LANG, Anthony E. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. **Archives of neurology**, v. 66, n. 2, p. 167-172, 2009.
- LIMA, M. M. Sleep disturbances in Parkinson's disease: the contribution of dopamine in REM sleep regulation. **Sleep medicine reviews**, v. 17, n. 5, p. 367–375, 2013. Elsevier.

- LIMA, M. M.; ANDERSEN, M. L.; REKSIDLER, A. B.; VITAL, M. A.; TUFIK, S. The role of the substantia nigra pars compacta in regulating sleep patterns in rats. **PloS one**, v. 2, n. 6, p. e513, 2007. Public Library of Science.
- MACASKILL, M. R.; ANDERSON, T. J. Eye movements in neurodegenerative diseases. **Current opinion in neurology**, v. 29, n. 1, p. 61–68, 2016. LWW.
- MARANHÃO-FILHO, P.; MARANHÃO, E. T. Sacadas, anti-sacadas e perseguição lenta neurossemiologia. **Rev. bras. neurol**, 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2011/v47n3/a2654.pdf>>. Acesso em: 14/11/2020.
- MÁRQUEZ-RUIZ, J.; ESCUDERO, M. Tonic and phasic phenomena underlying eye movements during sleep in the cat. **The Journal of physiology**, v. 586, n. 14, p. 3461–3477, 2008. Wiley Online Library.
- MATSUMURA, M. The pedunculopontine tegmental nucleus and experimental parkinsonism. **Journal of neurology**, v. 252, n. 4, p. iv5–iv12, 2005. Springer.
- MCCLELLAND, L. E.; PILCHER, J. J.; MOORE, D. D. Oculomotor measures as predictors of performance during sleep deprivation. **Aviation, space, and environmental medicine**, v. 81, n. 9, p. 833–842, 2010. Aerospace Medical Association.
- MENZ, M. M.; RIHM, J. S.; SALARI, N.; et al. The role of sleep and sleep deprivation in consolidating fear memories. **Neuroimage**, v. 75, p. 87–96, 2013. Elsevier.
- NIETO-GONZALEZ, J. L.; CARRASCAL, L.; NUNEZ-ABADES, P.; TORRES, B. Muscarinic modulation of recruitment threshold and firing rate in rat oculomotor nucleus motoneurons. **Journal of neurophysiology**, v. 101, n. 1, p. 100–111, 2009. American Physiological Society.
- NUNES, G. P.; TUFIK, S.; NOBREGA, J. N. Autoradiographic analysis of D1 and D2 dopaminergic receptors in rat brain after paradoxical sleep deprivation. **Brain Research Bulletin**, v. 34, n. 5, p. 453–456, 1994.
- O'DRISCOLL, G. A.; WOLFF, A.-L. V.; BENKELFAT, C.; et al. Functional neuroanatomy of smooth pursuit and predictive saccades. **Neuroreport**, v. 11, n. 6, p. 1335–1340, 2000.
- PAHAPILL, P. A.; LOZANO, A. M. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. **Brain**, v. 123, n. 9, p. 1767–1783, 2000. Oxford University Press.
- PAPA, S. M.; BRUNDIN, P.; FUNG, V. S.; et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease and movement disorders. **Mov Disord**, v. 6, 2020. Wiley Online Library.
- PATEL, S.; FITZGERALD, J. J.; ANTONIADES, C. A. Oculomotor effects of medical and surgical treatments of Parkinson's disease. **Progress in brain research**. v. 249, p.297–305, 2019. Elsevier.
- POEWE, W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. **European journal of neurology**, v. 15, p. 14–20, 2008. Wiley Online Library.
- POSTUMA, R. B.; IRANZO, A.; HU, M.; et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. **Brain**, v. 142, n. 3, p. 744–759, 2019. Oxford University Press.
- PRETEGIANI, E.; OPTICAN, L. M. Eye movements in Parkinson's disease and inherited parkinsonian syndromes. **Frontiers in neurology**, v. 8, p. 592, 2017. Frontiers.
- RIBEIRO, S.; MELLO, C. V.; VELHO, T.; et al. Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expression during ensuing rapid-eye-movement sleep. **Journal of neuroscience**, v. 22, n. 24, p. 10914–10923, 2002. Soc Neuroscience.

- RIETDIJK, C. D.; PEREZ-PARDO, P.; GARSSSEN, J.; VAN WEZEL, R. J. A.; KRANEVELD, A. D. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. **Frontiers in Neurology**, v. 8, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5304413/>>. Acesso em: 19/11/2020.
- RYE, D. B.; JANKOVIC, J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. **Neurology**, v. 58, n. 3, p. 341–346, 2002. AAN Enterprises.
- DOS SANTOS LIMA, G. Z.; TARGA, A. D.; DE FREITAS CAVALCANTE, S.; et al. Disruption of neocortical synchronisation during slow-wave sleep in the rotenone model of Parkinson's disease. **Journal of Sleep Research**, p. e13170, 2020. Wiley Online Library.
- SCHAPIRA, A. H.; CHAUDHURI, K. R.; JENNER, P. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 435, 2017. Nature Publishing Group.
- SCHREINER, S. J.; IMBACH, L. L.; VALKO, P. O.; et al. Reduced Regional NREM Sleep Slow-Wave Activity Is Associated With Cognitive Impairment in Parkinson Disease. **Frontiers in neurology**, v. 12, p. 156, 2021. Frontiers.
- SHIBASAKI, H.; TSUJI, S.; KUROIWA, Y. Oculomotor abnormalities in Parkinson's disease. **Archives of Neurology**, v. 36, n. 6, p. 360–364, 1979. American Medical Association.
- DA SILVA, M. G. D.; DE ASSIS RANGEL, J. J.; DA SILVA, D. V. C.; PEIXOTO, T. A.; DE OLIVEIRA MATIAS, Í. Decisão com Redes Neurais Artificiais em Modelos de Simulação a Eventos Discretos. **Pesquisa Operacional para o Desenvolvimento**, v. 6, n. 2, p. 299–317, 2014.
- SIMUNI, T.; CASPELL-GARCIA, C.; COFFEY, C.; et al. Correlates of excessive daytime sleepiness in de novo Parkinson's disease: a case control study. **Movement Disorders**, v. 30, n. 10, p. 1371–1381, 2015. Wiley Online Library.
- STERIADE, M.; AMZICA, F.; NUNEZ, A. Cholinergic and noradrenergic modulation of the slow (approximately 0.3 Hz) oscillation in neocortical cells. **Journal of neurophysiology**, v. 70, n. 4, p. 1385–1400, 1993. American Physiological Society Bethesda, MD.
- STICKGOLD, R.; WALKER, M. P. Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? **Trends in neurosciences**, v. 28, n. 8, p. 408–415, 2005. Elsevier.
- STICKGOLD, R.; WALKER, M. P. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. **Sleep medicine**, v. 8, n. 4, p. 331–343, 2007a. Elsevier.
- STICKGOLD, R.; WALKER, M. P. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. **Sleep medicine**, v. 8, n. 4, p. 331–343, 2007b. Elsevier.
- STUART, S.; LAWSON, R. A.; YARNALL, A. J.; et al. Pro-saccades predict cognitive decline in Parkinson's disease: ICICLE-PD. **Movement Disorders**, v. 34, n. 11, p. 1690–1698, 2019. Wiley Online Library.
- TANDBERG, E.; LARSEN, J. P.; KARLSEN, K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 13, n. 6, p. 895–899, 1998. Wiley Online Library.
- TANIBUCHI, I.; GOLDMAN-RAKIC, P. S. Comparison of oculomotor neuronal activity in paralaminar and mediodorsal thalamus in the rhesus monkey. **Journal of neurophysiology**, v. 93, n. 1, p. 614–619, 2005. American Physiological Society.
- TARGA, A. D. S.; RODRIGUES, L. S.; NOSEDA, A. C. D.; et al. Unraveling a new circuitry for sleep regulation in Parkinson's disease. **Neuropharmacology**, v. 108, p. 161–171, 2016.
- TITOVA, N.; PADMAKUMAR, C.; LEWIS, S. J.; CHAUDHURI, K. R. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? **Journal of Neural Transmission**, v. 124, n. 8, p. 907–914, 2017. Springer.

TUFIK, S.; LINDSEY, C. J.; CARLINI, E. A. Does REM sleep deprivation induce a supersensitivity of dopaminergic receptors in the rat brain? **Pharmacology**, v. 16, n. 2, p. 98–105, 1978. Karger Publishers.

WALKER, R.; WALKER, D. G.; HUSAIN, M.; KENNARD, C. Control of voluntary and reflexive saccades. **Experimental Brain Research**, v. 130, n. 4, p. 540–544, 2000. Springer.

WATANABE, M.; MUNOZ, D. P. Probing basal ganglia functions by saccade eye movements. **European Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 11, p. 2070–2090, 2011. Wiley Online Library.

ZADIKOFF, C.; FOX, S. H.; TANG-WAI, D. F.; et al. A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. **Movement disorders**, v. 23, n. 2, p. 297–299, 2008. Wiley Online Library.

ANEXO 01

APROVAÇÃO DO TRABALHO

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA														
- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA														
<p>Título da Pesquisa: Alterações oculomotoras, distúrbios do sono e prejuízos cognitivos na doença de Parkinson - Investigação dos mecanismos neurobiológicos através de uma nova ferramenta diagnóstica</p> <p>Pesquisador Responsável: Marcelo M. S. Lima</p> <p>Área Temática:</p> <p>Versão: 2</p> <p>CAAE: 11279019.3.0000.0102</p> <p>Submetido em: 28/05/2019</p> <p>Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Fisiologia</p> <p>Situação da Versão do Projeto: Aprovado</p> <p>Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável</p> <p>Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO</p>														
														
Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1221337														
- DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA														
<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> Versão em Tramitação (E1) - Versão 3 <ul style="list-style-type: none"> Pendência Documental (E1) - Versão 3 <ul style="list-style-type: none"> Currículo dos Assistentes <ul style="list-style-type: none"> Documentos do Projeto <ul style="list-style-type: none"> Declaração de concordância - Submiss Declaração de Instituição e Infraestrutu Declaração de Pesquisadores - Submis Folha de Rosto - Submissão 2 Outros - Submissão 2 Projeto Detalhado / Brochura Investigac Solicitação Assinada pelo Pesquisador TCLE / Termos de Assentimento / Justif Versão Atual Aprovada (PO) - Versão 2 <ul style="list-style-type: none"> Pendência Documental (PO) - Versão 2 Projeto Completo 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tipo de Documento</th> <th>Situação</th> <th>Arquivo</th> <th>Postagem</th> <th>Ações</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações					
Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações										

ANEXO 02

CARTA DA ASSOCIAÇÃO (irei anexar)



Associação Paranaense dos Portadores de Parkinsonismo

Curitiba, 24 de janeiro de 2019.

Senhor Coordenador,

Declaramos que nós da Associação Paranaense de Portadores de Parkinsonismo (APPP), estamos de acordo com a condução do projeto de pesquisa "Alterações oculomotoras, distúrbios do sono e prejuízos cognitivos na doença de Parkinson - Investigação dos mecanismos neurobiológicos através de uma nova ferramenta diagnóstica" sob a responsabilidade de Marcelo de Meira Santos Lima nas nossas dependências, tão logo o projeto seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, até o seu final em 2021.

Estamos cientes que os participantes da pesquisa serão os pacientes bem como de que o presente trabalho deve seguir a Resolução 466/2012 (CNS) e complementares.

Da mesma forma, estamos cientes que os pesquisadores somente poderão iniciar a pesquisa pretendida após encaminharem, a esta Instituição, uma via do parecer de aprovação do estudo exarado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

04.496.440/0001-32

Associação Paranaense dos
Portadores de Parkinsonismo

Av. Silva Jardim, 3180

Água Verde - Fone 3014-5617

80240-020 - CURITIBA - PR

Atenciosamente,
Elise Valero
Vanessa Szuba

ANEXO 03

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Marcelo de Meira Santos Lima, Renata G Ramina Pessoa, Adriano Targa Dias Santos; Lais Soares Rodrigues; Ana Carolina Duarte Nosedo; Juliane Fagotti; Ana Paula Chuproski; Daniel Araújo Macedo; Jaqueline Alves, William Ramires Sanches; Matheus Augusto Bernardi; Caroline Mazetto Mendes – da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o/a Senhor(a), associado da Associação Paranaense de Portadores de Parkinsonismo (APPP) a participar de um estudo intitulado "Alterações oculomotoras, distúrbios de sono e prejuízos cognitivos na doença de Parkinson - Investigação dos mecanismos neurobiológicos e desenvolvimento de uma nova ferramenta diagnóstica" que tem a finalidade de auxiliar o desenvolvimento de uma ferramenta diagnóstica e de acompanhamento da doença de Parkinson. Prejuízo cognitivo são fatores que possam comprometer o pensamento, a linguagem, a percepção, a memória e o raciocínio. Mecanismo neurológico estuda as células do sistema nervoso e sua organização dentro de circuitos funcionais que processam a informação e medeiam o comportamento.

O objetivo desta pesquisa é o desenvolvimento de uma nova tecnologia para diagnóstico precoce através das possíveis relações entre oculomotor (OCM,) responsável pela maioria da movimentação do olho e a substância negra pars compacta (SNpc) o local geralmente acometido pela doença de Parkinson, um núcleo localizado dentro do encéfalo e que contém neurônios dopaminérgicos.

a) Caso você participe da pesquisa, será necessário se comprometer com o retorno no período definido da pesquisa, responder de forma verdadeira o questionário.

b) Caso o senhor | a senhora participe da pesquisa, será necessário responder com fidelidade aos questionários e participar das consultas subsequentes e colaborar com o exame da avaliação de seus olhos, serão necessárias quatro idas à Associação para essa finalidade específica. Como o retorno às consultas serão precoces (uma a duas semanas após a primeira avaliação o mesmo se repetindo 4 meses após), iremos ressarcir o transporte.

c) Para tanto você deverá comparecer na Avenida Silva Jardim 3180 para consulta médica, preenchimento e participação de questionários médicos e participação do desenvolvimento de uma nova ferramenta diagnóstica não invasiva que avalia a motilidade ocular, o que levará aproximadamente 40 minutos do seu tempo.

d) É possível que experimente algum desconforto, principalmente relacionado a cansaço ou constrangimento. Os participantes da pesquisa estão sendo treinados para realizar o exame de forma breve a fim de não cansar os pacientes.

e) Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser o constrangimento. Para evitar isso, dedicaremos um ambiente próprio para a realização da pesquisa dentro da APPP.

f) Os benefícios esperados com essa pesquisa são benefícios indiretos como acompanhamento mais assíduo da doença e se preciso ajuste do tratamento e benefício direto como ajudar em uma nova forma de diagnóstico precoce e evolução da doença de Parkinson.

g) Os pesquisadores Marcelo de Meira Santos Lima, Renata Ramina Pessoa (re_ramina@hotmail.com; 41-999746806); Adriano Targa Dias Santos (adrianotargads@gmail.com; 34-691871071); Lais Soares Rodrigues (laissoaresrodrigues@gmail.com; 41-985364003); Ana Carolina Duarte Nosedo (nosedo.ana@gmail.com; 41-988678912); Juliane Fagotti (jufagotti@gmail.com; 44-7400214237); Ana Paula Chuproski (anapaulachuproski@gmail.com; 41-998194045); Jaqueline Alves Zwierzikoski (jaqueline.zwier@gmail.com; 41-984553620), Daniel Araújo Macedo (daniel.araujo@ufpr.br; 41), William Ramires (williamsanches@gmail.com; 41-992526070), Matheus Augusto Bernardi (Bernardi.matheus@gmail.com; 41- 996221288),

Participante da Pesquisa e/ou Responsável Legal [rubrica]
Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE [rubrica]
Orientador [rubrica]

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde/UFPR.

Parecer CEP/SD-PB nº 3391340
Saúde da UFPR | CEP/SD 19/06/2019

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da UFPR
Rua Padre Camargo, 285 | 1º andar | Alto da Glória | Curitiba/PR | CEP 80060-240 | cometica.saude@ufpr.br
- telefone (041) 3360-7259

Caroline Mazetto Mendes (caroline.mendes@up.edu.br; 41-995975450)[2] responsáveis por este estudo poderão ser localizados Av Silva Jardim 3180, nos dias terça, quarta e sextas-feiras das 13 as 17h ou no Centro Politécnico (Av. Cel. Francisco H. dos Santos, 100) para esclarecer eventuais dúvidas que o(a) senhor(a) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

h) A sua participação neste estudo é voluntária e se o senhor(a) não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu atendimento e tratamento está garantido e não será interrompido caso o senhor(a) desista de participar.

i) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade

j) O material obtido –questionários, imagens e vídeos – será utilizado unicamente para essa pesquisa e será destruído/descartado ao término do estudo, dentro de 5 anos.

k) As despesas necessárias para a realização da pesquisa exames não são de sua responsabilidade e o senhor(a) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

l) O senhor(a) terá a garantia de que problemas como constrangimento decorrentes do estudo serão tratados na Associação Paranaense de Portadores de Parkinsonismo.

m) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código)

n) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-7259. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

o) Autorizo (), não autorizo (), o uso de minha imagem para fins da pesquisa, sendo seu uso restrito a foto, filme e seu posterior descarte. Essas imagens poderão ser utilizadas em apresentações e futuros projetos.

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim e sem que esta decisão afete meu tratamento /atendimento. Fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum dos problemas relacionados no item N.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Curitiba, ___ de _____ de 2019.

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde/UFPR.
Parecer CEP/SD-PB nº 3391340
na data de 14/06/2019. JA

[Assinatura do Participante de Pesquisa ou Responsável Legal]

[Assinatura do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE]

ANEXO 04**ESCALA DE HOEHN YAHR MODIFICADA**

- 1.0: Envolvimento unilateral apenas
- 1.5: Envolvimento unilateral e axial
- 2.0: Envolvimento bilateral sem comprometimento do equilíbrio
- 2. 5: Doença bilateral leve com recuperação no teste de puxada
- 3,0: Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; fisicamente independente
- 4.0: Incapacidade grave; ainda capaz de andar ou ficar em pé sem ajuda
- 5.0: Cadeira de rodas ou acamado, a menos que seja assistido.

ANEXO 05
PARTE III:
AVALIAÇÃO MOTORA

Unified Parkinson's Disease Rating Scale–UPDRS

III. EXAME MOTOR

18. Fala

0= normal.

1= perda discreta da expressão, volume ou dicção.

2= comprometimento moderado. Arrastado, monótono mas compreensível.

3= comprometimento grave, difícil de ser entendido.

4= incompreensível.

19. Expressão Facial

0= normal.

1= hipomimia mínima.

2= diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial.

3= hipomimia moderada, lábios caídos/afastados por algum tempo.

4= fâcies em máscara ou fixa, com pedra grave ou total da expressão facial. Lábios afastados 1/4 de polegada ou mais.

20. Tremor de Repouso

D/ E 0= ausente.

D/ E 1= presente mas infrequente ou leve.

D/ E 2= persistente mas de pouca amplitude, ou moderado em amplitude mas presente de maneira intermitente.

D/ E 3= moderado em amplitude mas presente a maior parte do tempo.

D/ E 4= com grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

21. Tremor postural ou de ação nas mãos

D/ E 0= ausente

D/ E 1= leve, presente com a ação.

D/ E 2= moderado em amplitude, presente com a ação.

D/ E 3= moderado em amplitude tanto na ação quanto mantendo a postura.

D/ E 4= grande amplitude, interferindo com a alimentação.

22. Rigidez (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado, ignorar roda denteada).

D/ E 0= ausente

D/ E 1= pequena ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho de outros.

D/ E 2= leve e moderado.

D/ E 3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação.

D/ E 4= grave e o movimento completo da articulação só ocorre com grande dificuldade.

23. Bater dedos continuamente – polegar no indicador em sequencias rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez.

D/ E 0= normal

D/ E 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

D/ E 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

D/ E 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

D/ E 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

24. Movimentos das mãos (abrir e fechar as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez).

D/ E 0= normal

D/ E 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

D/ E 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

D/ E 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

D/ E 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

25. Movimentos rápidos alternados das mãos (pronação e supinação das mãos, horizontal ou verticalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente).

D/ E 0= normal

D/ E 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

D/ E 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

D/ E 3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

D/ E 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

26. Agilidade da perna (bater o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna, a amplitude do movimento deve ser de cerca de 3 polegadas/ $\pm 7,5$ cm).

D/ E 0= normal

D/ E 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

D/ E 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

D/ E 3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

D/ E 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

27. Levantar da cadeira (de espalado reto, madeira ou ferro, com braços cruzados em frente ao peito).

0= normal

1= lento ou pode precisar de mais de uma tentativa

2= levanta-se apoiando nos braços da cadeira.

3= tende a cair para trás, pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue levantar

4= incapaz de levantar-se sem ajuda.

28. Postura

0= normal em posição ereta.

1= não bem ereto, levemente curvado para frente, pode ser normal para pessoas mais velhas.

2= moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados.

3= acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados.

4= bem fletido com anormalidade acentuada da postura.

29. Marcha

0= normal

1= anda lentamente, pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão.

2= anda com dificuldade, mas precisa de pouca ajuda ou nenhuma, pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão.

3= comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.

4= não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.

30. Estabilidade postural (resposta ao deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés separados, informado a respeito do teste)

0= normal

1= Retropulsão, mas se recupera sem ajuda.

2= ausência de respostas posturais, cairia se não fosse auxiliado pelo examinador.

3= muito instável, perde o equilíbrio espontaneamente.

4= incapaz de ficar ereto sem ajuda.

31. Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinação de hesitação, diminuição do balançar dos braços, pobreza e pequena amplitude de movimentos em geral)

0= nenhum.

1= lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.

2= movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento e um certo grau de lentidão.

3= lentidão moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

4= lentidão acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

ANEXO 06
TESTE DO RELÓGIO

<i>Relógio e número estão corretos</i>	<i>6-10 pontos</i>
Tudo está correto	10
Leve desordem nos ponteiros (p. ex.: ponteiro das horas sobre o 2)	9
Desordem nos ponteiros mais acentuada (p. ex: apontando 2h20)	8
Ponteiros completamente errados	7
Uso inapropriado (p ex: marcação digital ou círculos envolvendo números)	6
<i>Relógio e números incorretos</i>	<i>1-5 pontos</i>
Números em ordem inversa, ou concentrados em alguma parte do relógio	5
Números faltando ou situados fora dos limites do relógio	4
Números e relógio não conectados; ausência de ponteiros	3
Alguma evidência de ter entendido as instruções, mas pouca semelhança com relógio	2
Não tentou ou não conseguiu representar um relógio	1

ANEXO 07
MINI EXAME DO ESTADO MENTAL – MEEM

Identificação:

Nome: _____

Data de nascimento/idade: _____ Sexo: _____

Escolaridade:

- () Analfabeto
() 0 à 3 anos
() 4 à 8 anos
() mais de 8 anos

<p>Orientação Temporal Espacial</p> <p>1. Qual é o (a) Dia da semana? __ 1 Dia do mês? _____ 1 Mês? _____ 1 Ano? _____ 1 Hora aproximada? __ 1 2. Onde estamos? Local? _____ 1 Instituição (casa, rua)? __ 1 Bairro? _____ 1 Cidade? _____ 1 Estado? _____ 1</p>	<p>Linguagem</p> <p>5. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta _____ 2</p> <p>6. Faça o paciente. Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá”. _____ 1</p> <p>7. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. “Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa”. _____ 3</p>
<p>Registros</p> <p>1. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. -Vaso, carro, tijolo _____ 3</p>	<p>8. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: FECHE OS OLHOS. _____ 1</p> <p>09. Faça o paciente escrever uma frase (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido). (Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto) _____ 1</p>
<p>3. Atenção e cálculo</p> <p>Sete seriado ($100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65$). Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar a palavra MUNDO de trás para frente. _____ 5</p>	<p>10. Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero. _____ 1</p>

<p>4. Lembranças (memória de evocação) Pergunte o nome das 3 palavras aprendidos na questão 2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. _____ 3</p>	
<p>AVALIAÇÃO do escore obtido</p>	<p>TOTAL DE PONTOS OBTIDOS _____</p>
<p>Pontos de corte – MEEM (Brucki et al.,2003) 20 pontos para analfabetos 25 pontos para idosos com um a quatro anos de estudo 26,5 pontos para idosos com cinco a oito anos de estudo 28 pontos para aqueles com 9 a 11 anos de estudo 29 pontos para aqueles com mais de 11 anos de estudo.</p>	

ANEXO 08
QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE SONO
ESCALA DE SONO NA DOENÇA DE PARKINSON (PDSS)

1. A qualidade global da sua noite de sono é:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Péssima Excelente

2. Você tem dificuldade para dormir todas as noites?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sempre Nunca

3. Você tem dificuldade de permanecer adormecido?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sempre Nunca

4. Você tem desassossego das pernas e braços na noite ou durante a noite causando perturbação do sono?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sempre Nunca

5. Você remexe na cama?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sempre Nunca

6. Você sofre de sonhos aflitivos à noite?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sempre Nunca

7. Você sofre de alucinações angustiantes durante a noite (ver ou ouvir coisas que você diz que não existem)?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sempre Nunca

8. Você se levanta à noite para urinar?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sempre

Nunca

9. Você tem incontinência urinária, porque você é incapaz de se mover devido aos sintomas durante a fase "off"?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sempre

Nunca

10. Você tem experiência de dormência ou formigamento dos braços ou pernas, que acorda você durante a noite?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sempre

Nunca

11. Você tem câibras dolorosas em seus braços ou pernas enquanto dorme à noite?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sempre

Nunca

12. Você acorda de manhã cedo com dor nos braços ou pernas?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sempre

Nunca

13. Ao acordar você sente tremor?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sempre

Nunca

14. Você se sente cansado e com sono depois de acordar pela manhã?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sempre

Nunca

15. Você tem sono inesperado durante o dia?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

frequentemente

Nunca

ANEXO 09
ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

	nenhuma chance de cochilar	pequena chance de cochilar	moderada chance de cochilar	alta chance de cochilar
- Sentado e Lendo	0	1	2	3
- Vendo TV	0	1	2	3
- Sentado em um lugar público, sem atividade (sala de espera, cinema, teatro, reunião)	0	1	2	3
- Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando uma hora sem parar	0	1	2	3
- Deitado para descansar a tarde quando as circunstâncias permitem	0	1	2	3
- Sentado e conversando com alguém	0	1	2	3
- Sentado calmamente, após o almoço sem álcool	0	1	2	3
- Se você estiver de carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso	0	1	2	3
TOTAL				