



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MARCELLE BRANDÃO TERRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FADIGA E SINTOMAS NÃO
MOTORES E MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON**

Londrina
2023

MARCELLE BRANDÃO TERRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FADIGA E SINTOMAS NÃO
MOTORES E MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina (UEL) e Universidade Norte do Paraná (UNOPAR)), como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Prof. Dra. Suhaila Mahmoud Smaili Santos

Londrina
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Terra, Marcelle Brandão.

Associação entre fadiga e sintomas não motores e motores na doença de Parkinson. / Marcelle Brandão Terra. - Londrina, 2023.
138 f.

Orientador: Suhaila Mahmoud Smali.

Tese (Doutorado em Ciências da Reabilitação) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2023.
Inclui bibliografia.

1. Doença de Parkinson - Tese. 2. Sinais e Sintomas - Tese. 3. Fadiga - Tese. 4. Reabilitação - Tese. I. Smali, Suhaila Mahmoud. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação. III. Título.

CDU 615.8

MARCELLE BRANDÃO TERRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FADIGA E SINTOMAS NÃO MOTORES E
MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina (UEL) e Universidade Norte do Paraná (UNOPAR), como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências da Reabilitação.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Suhaila Mahmoud Smaili
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Gustavo Christofolletti
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

Prof. Dr. Rodrigo Vítório
Northumbria University

Prof. Dra. Suellen Marinho Andrade
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dra. Vanessa Suziane Probst
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, 31 de março de 2023.

Em memória de Cida Mineira

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, meu filho Manuel, meu marido e companheiro de vida Wellington, minha mãe, Marilene, meu pai, Luiz, meus irmãos Willian e Guilherme, minhas cunhadas Liz e Leandra e minha sogra Deolinda. Minha família é meu chão, minha maior razão de viver e pela qual luto para ser feliz. Agradeço às minhas avós, Dedinha e Cida Mineira e avôs Juca e Floriano, por terem construído nossa família com tanto amor. Ao meu filho, Manu, agradeço todos os dias por sua existência, por cada sorriso, cada aprendizado, cada olhar. Você é e sempre será o maior presente que a vida poderia me dar. Meu companheiro, Wellington, me deu todo o amor e apoio para que fosse possível a realização desta tese, tanto emocional, quanto no cuidado com o Manu, com nossa casa e com nossa vida. Meus pais e meus irmãos são meus parceiros de vida, minha base, as pessoas que me ensinaram o que é amor e deram segurança para seguir meu caminho. Sem eles, seu amor, seu suporte, apoio incondicional, e especialmente neste momento de minha vida, a ajuda para cuidar com tanto carinho do Manuel, com certeza eu não conseguiria realizar esta tese.

Agradeço aos meus colegas do Grupo de Pesquisa em Fisioterapia Neurofuncional (GPFIN), pessoas maravilhosas, essenciais para que fosse possível a realização deste trabalho, especialmente às amigas que entraram no doutorado junto comigo, Duda, Nati e Andressa. Nos fortalecemos em muitos momentos, nos ajudamos, tivemos um olhar sensível umas com as outras, e esta amizade foi, além de um presente, fundamental para o desenvolvimento deste trabalho e de tantos outros projetos que realizamos juntas. Agradeço aos pacientes que cruzaram meu caminho em todos estes anos dentro do GPFIN. Aprendi com cada pessoa, em sua singularidade, me tornei mais solidária, me emocionei ao ver suas conquistas e criei vínculos que jamais esquecerei. Agradeço com todo meu coração à minha orientadora, professora Suhaila, por ser a minha principal inspiração profissional, meu espelho, me direcionar e me ensinar tanto. Foram muitos anos juntas, trabalho de conclusão de curso, residência, mestrado e doutorado. Vivemos muitas coisas, evoluímos muito, vimos o GPFIN nascer e se tornar este projeto tão essencial na vida das pessoas. Agradeço a à professora Luzia, pela disponibilidade e dedicação em nos ajudar a desenvolver este trabalho e pela paciência e delicadeza ao me ensinar e me

conduzir. Agradeço aos membros da banca, pela prontidão em colaborar com esta tese e pela imensurável contribuição para a melhora de nosso trabalho. Muito obrigada a todas as pessoas que participaram de minha vida, me ensinaram, me acolheram, e me mostraram que a vida é sim, muito linda.

**“Meu coração não se cansa de ter
esperança de um dia ser tudo o que quer.”**

Caetano Veloso

TERRA, Marcelle Brandão. **Associação entre fadiga e sintomas não motores e motores na doença de Parkinson**. 2023. 138 páginas. Tese de doutorado (Ciências da Reabilitação) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2023.

RESUMO

Introdução: A doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa, caracterizada pela perda dos neurônios dopaminérgicos da substância negra compacta do mesencéfalo. Hoje sabe-se que a doença engloba tanto sintomas motores, como a bradicinesia, tremor, rigidez, alterações posturais e da marcha, assim como sintomas não motores, entre eles as alterações do sono, do humor, problemas urinários, disfunções na fala, disfagia, hiposmia, constipação, comprometimento cognitivo, distúrbios autonômicos e fadiga. O quadro de sintomas não motores é muito relevante e tem impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos. A fadiga é um sintoma muito prevalente na doença, atingindo até 50% dos indivíduos e que pode ser muito incapacitante. Apesar de sua importância no contexto da DP, ainda é um sintoma insuficientemente estudado na literatura. **Objetivos:** o nosso estudo almejou verificar a associação entre a fadiga com: características demográficas (sexo, idade, tempo de diagnóstico, escolaridade, índice de massa corporal - IMC, dose de medicamento dopaminérgico), clínicas (ansiedade e depressão, cognição, estadiamento da doença – escala de Hoehn Yahr - HY) e com o equilíbrio, sintomas motores e sintomas não motores da doença. **Metodologia:** Primeiramente, categorizamos nossa amostra em dois grupos: “fadiga” e “não fadiga”, com objetivo de os comparar em relação as variáveis citadas. Foram desenvolvidas duas pesquisas: (1) no primeiro estudo, realizamos análise de correlação, para verificar a relação entre o desfecho equilíbrio, avaliado por meio da plataforma de força, e a fadiga, avaliada por meio da Parkinson Fatigue Scale (PFS). Além disso, comparamos os grupos “com fadiga” e “sem fadiga” nas variáveis demográficas, sinais e sintomas da DP e equilíbrio; (2) no segundo estudo, investigamos a associação entre a fadiga, avaliada de forma subjetiva por meio da PFS, e os dados demográficos, estadiamento da doença, ansiedade e depressão, cognição e os sintomas não motores e motores da doença (Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s disease Rating Scale). Foi também realizada a comparação entre os grupos (“fadiga” e “não fadiga”), nas variáveis citadas. **Resultados:** no primeiro estudo, verificamos que não houve correlação entre as variáveis de fadiga e os parâmetros de controle postural (área do centro de pressão dos pés, velocidade e amplitude) e que não houve diferença entre os grupos “low-fatigue” e “high-fatigue”. No segundo estudo, verificamos que o grupo “fadiga” apresentou: maior pontuação na escala de HY, maior severidade dos sintomas não motores e motores relacionados às atividades de vida diária, mais complicações motoras e maior ansiedade e depressão. De acordo com os modelos de análise de regressão, nossos resultados apontam que a fadiga se associa a menor dose diária equivalente de levodopa e ao aumento do: IMC, ansiedade e depressão, sintomas não motores das experiências da vida diária. **Conclusão:** De acordo com os achados dos dois estudos que compõem esta tese, a fadiga está mais relacionada aos sintomas não motores, quando comparado ao comprometimento motor em si. Estes resultados reforçam a importância de uma abordagem sistematizada dos sintomas não motores na DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Equilíbrio Postural, Sinais e Sintomas, Reabilitação, Fadiga.

TERRA, Marcelle Brandão. **Association between fatigue and non motor and motor symptoms in Parkinson's disease**. 2023. 138 pages. Thesis of doctorate degree (Post-graduation program in Rehabilitation Sciences) – State University of Londrina, Londrina-PR, 2023.

ABSTRACT

Background: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder, characterized by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra compacta of the midbrain. Today it is known that the disease encompasses both motor symptoms, such as bradykinesia, tremor, rigidity, postural and gait disorders, as well as non-motor symptoms, including sleep disturbances, mood, urinary problems, speech issues, dysphagia, hyposmia, constipation, cognitive impairment, autonomic disorders, and fatigue. Non-motor symptoms are very relevant and have a negative impact on the individuals' quality of life. Fatigue is a very prevalent symptom of the disease, affecting up to 50% of individuals, and can be very disabling. Despite its importance in the PD context, it is still an insufficiently studied symptom in the literature. Objectives: to verify the association between fatigue and: demographic characteristics (gender, age, time since diagnosis, education, body mass index - BMI, L-dopa equivalent daily dose - LEDD), clinical characteristics (anxiety and depression, cognition, disease severity - Hoehn Yahr scale - HY) and with the balance, motor symptoms and non-motor symptoms of the disease. Methods: Two studies were carried out: (1) in the first study, we performed a correlation analysis to verify the relationship between balance, assessed using the force platform, and fatigue, assessed using the Parkinson Fatigue Scale (PFS). In addition, we compared the "with fatigue" and "without fatigue" groups on demographic variables, PD signs and symptoms and balance. (2) in the second study, we investigated the association between fatigue, subjectively assessed by two instruments, PFS and the Fatigue Severity Scale (FSS), and demographic data, disease staging, anxiety and depression, cognition and non-motor symptoms and motor symptoms (Movement Disorder Society – Unified Parkinson's disease Rating Scale). Comparison between groups ("fatigue" and "no fatigue") was also performed for the variables. Results: in the first study, we verified that there was no correlation between the fatigue variables and the postural control parameters (center of pressure, mean velocity and amplitude) and that there was no difference between the "fatigue" and "no fatigue" groups. In the second study, we found that the "fatigue" group had: higher scores on the HY scale, greater severity of non-motor and motor symptoms related to activities of daily living, more motor complications and greater anxiety and depression. According to the regression analysis models, our results indicate that fatigue is associated with a lower LEDD (protective factor), and increase in: BMI, anxiety and depression, non-motor symptoms and motor symptoms related to activities of daily life (ADLs). Conclusion: According to the findings of the two studies that make up this thesis, fatigue is more related to non-motor symptoms and the difficulty in performing ADLs than to the motor impairment itself. These results reinforce the importance of a systematic approach to non-motor symptoms in PD.

Key words: Parkinson disease, Postural Balance, Signs and Symptoms, Rehabilitation, Fatigue.

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DA LITERATURA - CONTEXTUALIZAÇÃO

Figura 1 – Circuitos dos núcleos da base.	24
Figura 2 – Sintomas clínicos e curso na progressão da doença de Parkinson.....	29
Figura 3 – Plataforma de força BIOMECH 400.....	46

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 – Demographic and disease characteristics.....	53
Tabela 2 – Correlation between balance parameters and Parkinson Fatigue Scale	53
Tabela 3 – Comparison of COP between low-fatigue <i>versus</i> high-fatigue groups ...	54
Tabela 4 – Comparison of MVeloc AP and ML between low-fatigue <i>versus</i> high-fatigue groups	54
Tabela 5 – Comparison of RMS AP and ML low-fatigue <i>versus</i> high-fatigue groups	54

ARTIGO 2

Tabela 1 – Características dos participantes.....	75
Tabela 2 – Comparação entre as características demográficas e clínicas dos participantes dos grupos "não fadiga" e "fadiga".....	76
Tabela 3 – Associação entre a pontuação da fadiga (PFS) e as características demográficas, clínicas, partes da MDS-UPDRS e itens individuais da nM-EVD - Análise de regressão linear múltipla.....	77
Tabela 4 – Associação entre a condição da fadiga (PFS), características demográficas, clínicas, partes da MDS-UPDRS e itens individuais da nM-EVD - Análise de regressão logística.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	Activities Specific Balance Scale
AP	Ântero-posterior
BESTest	Balance Evaluation Systems Test
COP	Center of pressure
DP	Doença de Parkinson
GPFIN	Grupo de Pesquisa em Fisioterapia Neurofuncional
HY	Hoehn & Yahr
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
M-Av	Avaliação Motora
M-EVD	Aspectos Motores das Experiências da Vida Diária
MCompl	Complicações Motoras
MDS	International Parkinson and Movement Disorder Society
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
ML	Médio-lateral
nM-EDV	Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire
PFS	Parkinson Fatigue Scale
PIGD	Postural Instability Gait Disorders
REM	Rapid Eyes Movement
RMS	Root Mean Square
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
TUG	Timed Up and Go
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale

SUMÁRIO

1 MEMORIAL	15
1.1 Apresentação.....	15
1.2 Doutorado.....	16
2 INTRODUÇÃO	19
3 OBJETIVOS	
3.1 Objetivos gerais.....	22
3.2 Objetivos específicos	22
4 REVISÃO DE LITERATURA - CONTEXTUALIZAÇÃO	23
4.1 DOENÇA DE PARKINSON	23
4.2 SINTOMAS PRÉ MOTORES DA DP	26
4.3 SINTOMAS NÃO MOTORES DA DP	28
4.4 SINTOMAS MOTORES DA DP	32
4.5 FADIGA NA DP.....	34
4.6 BASES NEURAIS DA FADIGA NA DP	37
4.7 TRATAMENTO DA FADIGA NA DP	39
4.8 CONTROLE POSTURAL NA DP	40
4.9 AVALIAÇÃO CLÍNICA NA DP: SINAIS E SINTOMAS, FADIGA E EQUILÍBRIO.....	43
4.10 ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR E LOGÍSTICA.....	46
5 ARTIGO 1: Is Fatigue Associated With Balance in Parkinson’s disease?	51
6 ARTIGO 2: Associação entre a fadiga e a MDS-UPDRS em indivíduos com doença de Parkinson: estudo transversal	58
CONCLUSÃO GERAL	79
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	82

APÊNDICES	90
APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido	91
ANEXOS	93
ANEXO A – Normas para submissão na revista <i>Parkinsonism and Related Disorders</i>	94
ANEXO B – Parecer do comitê de ética e pesquisa envolvendo seres humanos.....	100
ANEXO C – Parkinson Fatigue Scale.....	105
ANEXO D – Movement Disorders Society Parkinson Disease Rating Scale (MDS- UPDRS) – Versão em português.....	106
ANEXO E – Folder – Fadiga na doença de Parkinson.....	138

1 MEMORIAL

1.1 Apresentação

Meu nome é Marcelle Brandão Terra, nasci em Dourados-MS, em 1990. Morava em São Paulo quando fui aprovada no vestibular para o curso de fisioterapia na Universidade Estadual de Londrina (UEL). Vim para Londrina em 2009, e me formei com 22 anos, em 2012. Quando estava no quarto ano da graduação, me encantei pela área de fisioterapia neurológica e iniciei minha participação no Grupo de Pesquisa em Fisioterapia Neurofuncional (GPFIN), coordenado pela professora Dra. Suhaila Mahmoud Smaili Santos. Com a participação no GPFIN e a realização do estágio em fisioterapia neurofuncional, tive a certeza de que esta era a área que eu gostaria de atuar. Em 2013, iniciei a residência em fisioterapia neurofuncional, na UEL, onde fiquei um ano na enfermaria e um ano no ambulatório especializado de fisioterapia neurofuncional, no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina. Foi um período de intenso aprendizado profissional e pessoal, cruzei com pessoas e histórias que jamais irei esquecer, convivi e aprendi muito com colegas de trabalho e docentes que admirava, evoluí com as discussões e contato com os alunos do estágio. Quando finalizei este ciclo, decidi seguir o caminho que sonhava desde a graduação, a carreira acadêmica. Já havia realizado meu trabalho de conclusão de curso e minha monografia de residência dentro do GPFIN, sob orientação da professora Suhaila. Comecei o processo do mestrado como aluna especial, em 2015. Em 2016, ingressei no mestrado como aluna regular, e finalizei meu trabalho em 2017. Foi um período de enorme aprendizado, desenvolvemos um ensaio clínico aleatório, coorientei alunos, participei de eventos, publiquei o artigo fruto da minha monografia de residência, participei de projetos de colegas do grupo, avaliei pacientes, realizei atendimentos no grupo, aprendi a ser professora, a fazer pesquisa e melhorei como pessoa e fisioterapeuta. Tinha certeza do seguimento da minha trajetória e, então, decidi fazer o doutorado.

1.2 Doutorado

Comecei o doutorado em 2018. Neste momento, já fazia 6 anos que eu participava do GPFIN, tinha aprendido muito em todo este tempo e me sentia acolhida, apta e motivada para dar este passo. Fiz a coorientação de 5 alunos de TCC: Mariana, Larissa, Isabela, Edylaine, Victor Hugo e duas monografias de residência: Patrícia e Larissa Alessandra. Participei de três bancas de TCC e fui moderadora do Encontro Anual de Iniciação Científica da UEL por duas vezes. Apresentei resumos de trabalho em um evento nacional (VI Jornada de Estudos da doença de Parkinson), na UNESP de Rio Claro-SP e um internacional (MDS Virtual Congress, 2021). Realizei um curso da *International Parkinson and Movement Disorders Society* (MDS) em Viena – Áustria (*Application of Evidence Based Medicine to Clinical Practice*).

Quando ingressei no doutorado, o meu projeto inicial era realizar um ensaio clínico para verificar a efetividade da associação da música à fisioterapia. A realização de um projeto de intervenção que incluísse música era um desejo antigo da professora Suhaila, que é, além de professora, pianista e bailarina. Ela já havia realizado um estudo de intervenção com fisioterapia associada a musicoterapia (série de casos prospectiva) em indivíduos com doença de Parkinson, com uma aluna de residência da época, antes do meu ingresso no GPFIN. Eu conhecia os resultados deste estudo, já tinha visto vídeos da intervenção, e me interessava muito pelo tema. Na época, eu tinha começado a fazer aulas de canto e de piano, e sempre tive muita conexão com a musicalidade. Fizemos contato com uma docente do departamento de música da UEL, a qual aceitou contribuir com o projeto, tive discussões com uma profissional musicoterapeuta e estudei bastante sobre o tema, para me sentir segura para dar início as coletas. Naquele período, dentro do GPFIN, nós éramos em 4 alunas de doutorado, e havia um cronograma para a realização das intervenções com os pacientes do grupo. A minha coleta teria início no primeiro semestre de 2020. Infelizmente, enfrentamos a pandemia mundial de COVID-19, que impossibilitou que o meu trabalho fosse desenvolvido.

Assim, tivemos que repensar o meu projeto e seguir outro caminho. Em 2018 eu participei de uma pesquisa dos colegas do grupo, como avaliadora cega. Avaliava o equilíbrio dos pacientes por meio da plataforma de força. Esta coleta foi responsável por contribuir com um trabalho de iniciação científica, uma dissertação de mestrado e três monografias de residência. Com o banco de dados gerado a partir

destas coletas, no segundo ano do doutorado (2019) eu escrevi um artigo sobre a relação entre a fadiga e o equilíbrio na DP. Este, se tornou o primeiro artigo da minha tese. Começamos então a pensar no segundo estudo. Tínhamos um banco de dados referente ao trabalho de pós-doutorado de uma aluna, Josiane, que havia participado do nosso grupo em 2018. Ela desenvolveu um projeto para realizar a validação psicométrica das versões brasileiras dos instrumentos *Multidimensional Fatigue Inventory* e *Modified Fatigue Impact Scale* em indivíduos com DP. Nesse contexto, sendo meu primeiro artigo com o tema fadiga na DP, juntamente a esse banco de dados, começamos a pensar e estudar sobre a fadiga, para desenvolver uma nova pesquisa. Assim, decidimos que iríamos estudar a relação entre a fadiga, os dados demográficos e os sintomas não motores e motores da DP (MDS-UPDRS). Tínhamos dados coletados de 64 indivíduos. Em 2021 e 2022, aumentamos o número da amostra, e chegamos a 100 indivíduos incluídos no segundo estudo. Neste interim, devido à pandemia, realizamos reuniões de grupo de forma remota, sessões de fisioterapia on-line com os pacientes de nosso grupo, realizamos palestra de forma remota com os pacientes, desenvolvemos uma cartilha com exercícios para os participantes do GPFIN, fomos em suas casas para entregar o material, e conseguimos, dessa forma, manter o nosso grupo unido e, principalmente, o contato e proximidade com nossos pacientes.

Em minha vida pessoal, conheci meu marido, fiquei grávida e tive meu filho, Manuel, no dia 12/03/2021. Fiquei 4 meses em licença maternidade, conheci o amor incondicional e me tornei mãe. A vida foi muito generosa comigo, especialmente no período do doutorado. Por fim, descobri que o sonho do projeto com música associada à fisioterapia era uma semente de algo que estava enraizado em mim: me tornei cantora. Durante a pandemia, o canto foi um refúgio, e eu consegui desenvolver este lado da minha vida, que caminhava comigo, mas até então não era parte dos meus sonhos profissionais. Me dediquei à música, e junto com meu marido, que é cavaquinista, e com apoio e acolhimento da professora Suhaila, desenvolvi um projeto que foi aprovado e viabilizado por meio de uma bolsa de estudo e pesquisa do Programa Municipal de Incentivo a Cultura de Londrina (PROMIC), da Secretaria Municipal de Cultura de Londrina. O nome deste projeto, pelo qual tenho imensurável carinho, é “Memórias Musicais”. O objetivo foi realizar um show, de forma on-line, com repertório baseado nas escolhas e memórias afetivas dos participantes do GPFIN. Para execução do projeto, os participantes do GPFIN responderam um questionário,

via *Google Forms*, com perguntas sobre suas preferências musicais, gêneros que mais escutam, artistas e canções que marcaram suas histórias. Após análise das respostas dos participantes e pesquisa sobre os gêneros musicais, formei o repertório do show. A apresentação foi divulgada e aberta ao público. O show foi transmitido ao vivo, no dia 12/12/2021, às 17h.

Finalizo este ciclo com a certeza que todo o aprendizado, o convívio com colegas, amigos, e com minha orientadora, Suhaila, faz parte da minha formação não só acadêmica, mas da minha construção como ser humano. Tenho orgulho e muito carinho pela minha trajetória dentro do GPFIN.

2 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa e progressiva, caracterizada pela perda dos neurônios dopaminérgicos da substância negra compacta do mesencéfalo, associada à presença dos corpos de Lewy (inclusões citoplasmáticas de agregados de alfa-sinucleína) (1). Além disso, sabe-se que há envolvimento de outras vias neurais, não dopaminérgicas, o que explica o seu amplo espectro, que engloba sintomas pré motores, motores e não motores (2). Entre os sintomas motores estão a bradicinesia, tremor, rigidez, alterações do equilíbrio e da marcha (3). Os principais sintomas não-motores são: fadiga, hiposmia, sintomas neuropsiquiátricos, comprometimento cognitivo, alterações autonômicas, gastrointestinais, distúrbios do sono e alterações cardiovasculares (4). A fase prodrômica ocorre até vinte anos antes do diagnóstico da doença e inclui a constipação, distúrbios do sono REM (*rapid eyes movement*), sonolência diurna, hiposmia e depressão (4). Tendo em vista que a sintomatologia da DP é bastante ampla, diversas formas de avaliação são utilizadas, tanto na prática clínica quanto na pesquisa, a fim de compreender melhor os sinais da doença, seu impacto na vida dos indivíduos e, assim, proporcionar o manejo adequado dos sintomas.

Os sintomas motores são extensamente estudados na literatura, englobando pesquisas de avaliação, estudos observacionais e de tratamento. O estudo dos sintomas não motores também já é bem estabelecido, porém mais recente comparado ao motores. Nesse contexto, ainda são insuficientes na literatura pesquisas sobre um sintoma não motor altamente prevalente, que atinge até 50% dos indivíduos com DP: a fadiga (5). É conceituada como uma sensação de exaustão, a qual não pode ser explicada por efeitos de medicamentos ou doenças psiquiátricas, associada com outros sintomas, como a redução de motivação, descanso não restaurador ou restrições nas atividades (6). Tendo em vista que a maior parte dos indivíduos com DP é idoso, é importante destacar que a senescência em si pode contribuir para a fadiga, incluindo a presença de comorbidades, modificações da função cardíaca, status inflamatório crônico, alterações músculoesqueléticas (sarcopenia), má qualidade do sono, redução da capacidade aeróbica. Ainda, fatores como baixo suporte social (condição emocional, segurança, acesso a informação) e estilo de vida (sedentarismo, por exemplo), acometem a capacidade funcional,

gerando um ciclo que pode levar a ainda mais presença de fadiga (7–9). Ademais, a fadiga pode ser considerada um dos primeiros sinais de envelhecimento por meio de autorrelato dos indivíduos (8). Apesar do envelhecimento ser um possível fator desencadeador de fadiga por si só, vale ressaltar que quando a mesma coexiste com doenças crônicas, se torna ainda mais incapacitante e limitante (8). Nesse sentido, foi realizado um estudo no Brasil, comparando a prevalência de fadiga em idosos saudáveis e com DP, que detectou prevalência de fadiga em 22% e 70% dos indivíduos, respectivamente. Este achado aponta para a importância de se estudar fadiga, tanto em idosos saudáveis quanto, principalmente, em indivíduos com DP (10).

Sua avaliação é realizada de forma subjetiva, o que reforça a necessidade de aprofundamento sobre o sintoma dentro do contexto da DP. Nesse sentido, Kluger e colaboradores propuseram critérios diagnósticos para definir a fadiga relacionada à DP: os pacientes devem reportar redução significativa dos níveis de energia; maior percepção do esforço, o qual deve ser desproporcional ao nível da atividade; os sintomas devem persistir a maior parte do dia, todos os dias ou quase todos os dias, por um mês, entre outros (11). Estes critérios podem ser úteis na prática clínica, de forma a facilitar o diagnóstico da fadiga, uma vez que este sintoma ainda parece subestimado.

Sabe-se que a fadiga se associa a diversos sintomas não motores da DP, como a depressão, distúrbios do sono, ansiedade e apatia (12). Já sua associação com os sintomas motores ainda permanece divergente na literatura: há estudos que apontam que não há piora da fadiga com a duração da doença (13) e que a mesma não se relaciona com piores sintomas motores (14) e estudos que sugerem o contrário (15–17); que indicam associação significativa entre os níveis de fadiga e dependência nas atividades de vida diária (18); evidências que sugerem que indivíduos com fadiga (19) são mais sedentários e que apresentam pior capacidade funcional de exercício comparados aos que não tem fadiga (19); pesquisas que apontam que não há relação entre fadiga e equilíbrio postural (20,21).

Considerando a heterogeneidade nas evidências atuais sobre a fadiga na DP, esta tese almejou compreender a associação deste sintoma com as características demográficas, equilíbrio postural, sintomas não motores e sintomas motores da DP, assim como comparar indivíduos que relatam e não relatam fadiga, nos desfechos supracitados. Foram desenvolvidos dois estudos sobre o tema, o primeiro com enfoque no controle postural, avaliado por meio da plataforma de força

(método considerado padrão-ouro para avaliação do equilíbrio), e o segundo que englobou os sintomas de forma mais ampla, tanto não motores quanto motores, avaliados por meio de instrumentos validados para a população com DP, entre os quais as quatro partes da *Movement Disorders Society – Unified Parkinson Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) (22), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS-A e HADS-D) (23), Escala de Depressão Geriátrica (GDS) (24), além da Escala de Fadiga para a doença de Parkinson (PFS) (25,26).

O intuito desta tese foi melhorar a compreensão sobre a fadiga e sua associação com demais sintomas da DP, de forma abrangente, com instrumentos de fácil aplicabilidade e amplamente utilizados na pesquisa e prática clínica. Ao nosso conhecimento, esta é a primeira pesquisa que investiga a relação entre fadiga e controle postural, assim como é inédita ao verificar a associação da fadiga com todas as (quatro) partes da MDS-UPDRS, o que possibilitou uma ampla avaliação da sintomatologia da doença. Assim, espera-se que esta tese contribua com a produção de conhecimento acerca deste tema, a fim de elucidar a relevância da fadiga no contexto da DP, e desta forma avançar no aprimoramento desde o seu diagnóstico até a otimização de seu manejo efetivo na prática clínica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Verificar a associação da fadiga com o equilíbrio postural, sintomas não motores e motores da DP.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Analisar a correlação entre fadiga e equilíbrio postural;

3.2.2 Comparar indivíduos com fadiga e sem fadiga nas características demográficas, ansiedade e depressão, estadiamento da DP, cognição, sintomas não motores e motores da DP;

3.2.3 Investigar a associação entre a fadiga e os dados demográficos, dose equivalente de medicamento dopaminérgico, estadiamento da doença, ansiedade e depressão;

3.2.4 Verificar a associação entre a fadiga e evolução clínica da DP, por meio das partes I a IV da MDS-UPDRS, assim como com seus itens individualmente.

4 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

4.1 DOENÇA DE PARKINSON

A DP é uma desordem neurodegenerativa e progressiva, descrita primariamente por James Parkinson em 1817, na qual ocorre a morte dos neurônios dopaminérgicos da substância negra compacta do mesencéfalo, associada à presença dos corpos de Lewy, caracterizados por inclusões citoplasmáticas de agregados de alfa-sinucleína (1). Considera-se que haja entre 50% e 75% de morte dos neurônios dopaminérgicos no momento em que os sintomas motores se tornam evidentes (27,28). A deficiência dopaminérgica interfere na função dos núcleos da base, culminando nas desordens do movimento e no desenvolvimento dos sintomas motores típicos (3). Além disso, sabe-se que a DP envolve outras vias neurais, não dopaminérgicas, o que caracteriza o seu amplo espectro e engloba os sintomas não motores e os pré-motores (2). Os principais sintomas motores são a bradicinesia, rigidez, tremor de repouso, instabilidade postural e alterações da marcha (3). A presença destes sintomas é heterogênea entre os indivíduos, de forma que os mesmos podem ser classificados em dois subtipos principais, de acordo com os sintomas de maior relevância clínica: tremor-dominante ou hiperkinético e não tremor-dominante (rígido-acinético; com instabilidade postural e alterações da marcha) (3). Entre os principais sintomas não-motores estão: hiposmia, sintomas neuropsiquiátricos, comprometimento cognitivo, alterações autonômicas, gastrointestinais, distúrbios do sono e alterações cardiovasculares (4). Os sintomas pré-motores podem surgir até vinte anos antes do diagnóstico da doença e incluem constipação, distúrbios do sono REM (*rapid eyes movement*), sonolência diurna, hiposmia e depressão (4).

A fisiopatologia da DP é, em parte, explicada pela interação entre agregados de α -sinucleína, disfunção mitocondrial, lisossomial ou vesículas de transporte, e neuroinflamação (3). A soma destes mecanismos resulta em morte dos neurônios dopaminérgicos, além do envolvimento de outros múltiplos circuitos não-motores (1). A perda neuronal da via nigroestriatal causa depleção dopaminérgica, o que acarreta em um desequilíbrio entre as vias direta (facilitatória) e indireta (inibitória) dos núcleos da base (Figura 1), resultando em inibição cortical e, conseqüentemente, a instalação do principal sintoma motor da doença, a bradicinesia (1). Embora a

fisiopatologia da doença seja bem compreendida, sua etiologia ainda permanece incerta. Acredita-se que seja decorrente da combinação de fatores ambientais e genéticos: a exposição a produtos químicos tóxicos (ex. pesticidas), e traumas cranioencefálicos, por exemplo, podem aumentar o risco de desenvolvimento da doença (28). Algumas mutações genéticas identificáveis podem causar cerca de 5% a 10% dos casos de DP, entretanto, essas mutações não são fatores isolados da causa da doença, e ainda assim podem estar envolvidos com outros fatores genéticos ou ambientais (28).

Figura 1. Circuitos dos núcleos da base.

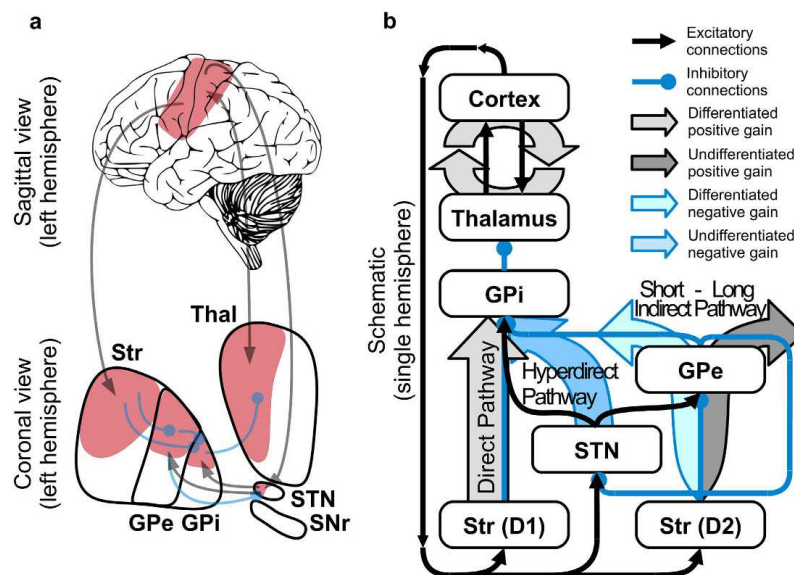


Figure 1. Direct, hyperdirect and indirect pathways of the basal ganglia. (a) Anatomical (left) and (b) schematic (right) representations of a sensorimotor striato-thalamo-cortical circuit highlighting the presence of the major pathways and the way they contribute to the gain in the neural circuit. Thal = thalamus; GPi = globus pallidus pars interna; GPe = globus pallidus pars externa; STN = subthalamic nucleus; SNr = Substantia Nigra pars Reticulata. Str (D1) and (D2) represent the areas of the striatum characterised by high concentration of either D1 or D2 receptors.

Fonte: FIORE, Vincenzo G. *et al.* Changing pattern in the basal ganglia: motor switching under reduced dopaminergic drive. *Scientific Reports*, v. 6, n. 1, p. 1-16, 2016. Open Access article.

Sua prevalência tem aumentado rapidamente nas últimas décadas, de forma que a DP foi, entre os anos de 1990 e 2015, a desordem neurodegenerativa com crescimento mais rápido no que se refere à prevalência, incapacidade e óbitos, com número de pessoas afetadas que aumentou mais que o dobro no período mundialmente, atingindo mais de 6 milhões de pessoas (29). Este fato parece estar relacionado aos fatores ambientais, como o processo de industrialização, o qual acarreta aumento do uso de pesticidas, solventes ou metais. Ao contrário do que se

imagina, a condição socioeconômica do país não tem interferência na prevalência da doença (29). É importante salientar que o aumento da expectativa de vida pode contribuir para um maior tempo de duração da doença, o que faz com que sua prevalência seja maior, mesmo que a incidência não apresente mudanças significativas (29). No Brasil, um estudo realizado em Bambuí-MG, em 2006, estimou que a prevalência da DP seja de 3,3% da população acima de 64 anos (30). Os dados do CENSO 2000 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) estimam uma população de 200.000 pessoas com DP no país, com prevalência de 700/100.000 para pessoas com idade entre 60 e 69 anos; e de 1500/100.000 entre 70 e 79 anos. Destes, 10% dos indivíduos tem menos de 50 anos e 5% tem menos de 40 anos (31). Uma pesquisa epidemiológica mais recente está sendo realizada na cidade Veranópolis-RS. Esta é considerada uma das que apresentam maior longevidade no país, o que fortalece os achados do estudo. No momento, o protocolo da pesquisa foi concluído, e 766 indivíduos acima de 60 anos já foram avaliados (32).

O diagnóstico da DP é essencialmente clínico, baseado na história do paciente e exame neurológico, exceto para casos específicos, onde pode ser realizada a avaliação genética (1). Existem critérios estabelecidos para guiar o diagnóstico. Segundo o Banco de Cérebros de Londres, o primeiro passo é a confirmação da presença de bradicinesia (redução da velocidade dos movimentos) e de pelo menos mais um dos sintomas cardinais da doença: rigidez, tremor de repouso ou instabilidade postural. Verificados estes sintomas, o neurologista avalia a presença ou não de alguns critérios de exclusão, como a histórico de acidente vascular encefálico de repetição, encefalite, sinais cerebelares, envolvimento autonômico grave e precoce, alterações cognitivas precoces, entre outros (1). Ainda, existem critérios para dar suporte ao diagnóstico, como quadro clínico inicialmente unilateral, desordens progressivas, excelente resposta à levodopa, dentre outros (33). A Sociedade Internacional de Desordens do Movimento (Movement Disorders Society – MDS) também apresenta critérios diagnósticos, desenvolvidos especificamente para uso em pesquisa, porém também com objetivo de guiar o raciocínio na prática clínica (34). De acordo com a MDS, é considerado que o indivíduo provavelmente apresente o diagnóstico de DP quando na presença de pelo menos um sintoma necessário, por exemplo, a bradicinesia somada ao tremor e/ou rigidez. Presença de critérios de suporte, como a boa resposta à levodopa, e exclusão das “bandeiras vermelhas” (ex: quedas precoces) e dos critérios de exclusão absoluta (ex: ataxia) (1,34). Estes

critérios são de suma importância clínica, tendo em vista que erros de diagnóstico podem ser comuns no contexto da DP idiopática, atingindo até 15% dos indivíduos (1). Com relação ao prognóstico da doença, a mesma é progressiva, porém de evolução lenta, e bastante variável entre os indivíduos (35). A ausência de progressão exclui o diagnóstico da doença, da mesma forma que a evolução muito rápida, associada a quedas e demência precoce também é sinal de alerta para diagnóstico alternativo (34). Por se tratar de uma doença multifatorial, esforços são reunidos para elucidar ainda mais os fatores etiológicos, a fisiopatologia da doença, os circuitos neurais envolvidos, permitindo, assim, métodos diagnósticos e terapêuticos mais eficazes destinados aos indivíduos com DP.

4.2 SINTOMAS PRÉ MOTORES DA DP

Com a progressão do estudo no âmbito da neuropatologia da DP, fortaleceu-se o envolvimento de outras vias cerebrais, para além da degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra compacta do mesencéfalo, principalmente pela presença dos corpos de Lewy, os quais já foram encontrados em outras áreas corticais, no sistema nervoso entérico e sistema nervoso autônomo cardíaco (36). Estima-se que quando o indivíduo com DP apresenta os sintomas motores iniciais da doença, já haja perda neuronal de até 75%, o que é explicado pelo fenômeno da neuroplasticidade, capacidade do sistema nervoso em se adaptar e se modificar estruturalmente e funcionalmente, frente a uma lesão e/ou mudanças ambientais na rotina do indivíduo (2).

Durante este período, a degeneração de outras áreas além da via nigrostriatal também já ocorre, acarretando no surgimento dos sintomas pré-motores (38). Um estudo conduzido por Pont-Sunyer e colaboradores, em 2014, avaliou o início dos sintomas não motores da DP em 109 indivíduos, com diagnóstico recente da DP, e foi verificado que a constipação, por exemplo, pode ocorrer até vinte anos antes do diagnóstico da doença, enquanto os distúrbios do sono REM podem estar presentes até dez anos antes (37). Outros sintomas que ocorrem na fase prodrômica são os distúrbios olfatórios (hiposmia ou anosmia), alterações de humor, sonolência diurna excessiva, déficits visuais e disfunção autonômica cardiovascular (3,38). A constipação é o sintoma pré-motor mais comum, atingindo cerca de 80% dos indivíduos (3). Confirmando este achado, biópsias de cólon em pacientes com DP

confirmada apresentam deposição de sinucleína em 60 a 70% dos casos (39). O sintoma tem baixo valor preditivo, tendo em vista que possui alta prevalência na população geral, entretanto, sua presença clínica, somada à deposição de alfa-sinucleína, pode ser um potencial biomarcador para o diagnóstico precoce da DP (40).

O distúrbio do sono REM é uma condição em que se perde a atonia muscular do sono, permitindo que o paciente apresente sonhos vívidos (41). Este é o sintoma pré-motor que mais se associa à DP, com a maior capacidade preditora entre todos os sintomas para o desenvolvimento da doença (2). Entretanto, tendo em vista que cerca de 30 a 50% dos pacientes com DP apresentam os distúrbios do sono REM, não é claro o quanto estas são alterações generalizadas a todos os pacientes (2). Aparentemente, estão mais associadas aos casos onde há alteração cognitiva, disfunção autonômica e manifestações do subtipo rígido-acinético (42–44). Além destes distúrbios, a sonolência diurna excessiva também pode ser indicadora precoce da DP (2). O estudo citado anteriormente, conduzido por Pont-Sunyer et. Al, verificou que 52% dos indivíduos com DP apresentaram sonolência diurna na fase prodrômica, sendo que 44% relataram o sintoma mais de uma década antes do início dos sintomas motores (37). Além dos distúrbios do sono REM e a sonolência diurna excessiva, mais dois sintomas podem ocorrer até dez anos antes do início dos sinais motores: depressão e alterações olfatórias (3).

A depressão possui alta prevalência, acomete até 40% dos indivíduos com DP e pode ocorrer em qualquer momento do curso da doença (2,45). Seu estudo e manejo são de suma importância, tendo em vista que, junto com outros sintomas neuropsiquiátricos, pode ser mais estressante para os familiares e cuidadores do que os sintomas motores (46). Apesar de ser um sintoma frequente, não é bom preditor de diagnóstico precoce, pois tem alta prevalência na população geral (2). A disfunção olfatória pode estar presente em até 90% dos indivíduos. Sua prevalência é tão importante que auxilia o raciocínio clínico diagnóstico quando constatada (2,3). Além disso, é considerada um dos primeiros sinais de patologia de Lewy, encontrada no bulbo olfatório (47).

A deposição de alfa-sinucleína também já foi reportada em nervos noradrenérgicos em indivíduos com DP, mesmo na fase prodrômica, o que explica a disfunção autonômica cardíaca. Clinicamente, cerca de 50% dos indivíduos com DP apresentam hipotensão ortostática (2). Entretanto, são necessários mais estudos para esclarecimento deste sinal como um sintoma pré-motor. Outro sintoma pouco

estudado, mas que também pode estar presente, é a alteração visual. Sua pesquisa é dificultada pela sobreposição com outras comorbidades visuais, decorrentes do envelhecimento. Entretanto, existem evidências que mostram que indivíduos com DP apresentam dificuldade para discriminar cores e possuem sensibilidade ao contraste (48,49), além da já demonstrada deposição de alfa-sinucleína na retina (50).

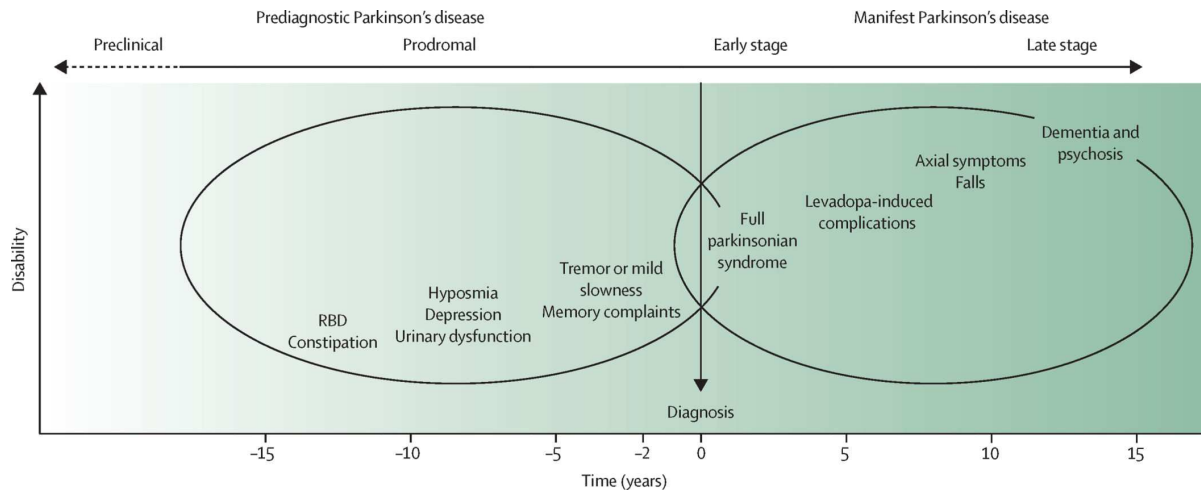
Indivíduos com DP podem apresentar sintomas não motores diversos, em um intervalo de até vinte anos que precede o início dos sintomas motores. Os sintomas pré-motores, presentes nesta fase prodrômica, já são bem conhecidos na literatura, o que é considerado um avanço importante no âmbito do diagnóstico precoce e, conseqüentemente, no manejo clínico da doença. Entretanto, nenhum sinal ainda é sensível o suficiente para ser definido como um preditor do desenvolvimento da DP. Além disso, alguns sintomas pré-motores são muito comuns na população em geral, o que reduz ainda mais sua potencialidade preditora. O que as pesquisas apontam, é que a soma de diferentes sintomas aumenta a predição. Ainda são necessários mais estudos para possibilitar o diagnóstico precoce, o qual seria um avanço importante no tratamento e até mesmo na possibilidade de reduzir ou cessar a progressão da doença (51).

4.3 SINTOMAS NÃO MOTORES DA DP

O quadro clínico da DP é bastante amplo. Apresenta uma fase prodrômica, que inclui diversos sintomas que antecedem os motores, que são aqueles sinais clássicos que se tornam evidentes e que norteiam o diagnóstico da doença. Os sintomas não motores, estão presentes tanto na fase prodrômica quanto na progressão da DP. Normalmente avança com o tempo, tornando o indivíduo mais dependente e impactando de forma negativa na qualidade de vida destes indivíduos (38,52). Para melhor compreensão da presença dos sintomas não motores em cada fase da doença, pode-se realizar uma divisão temporal: na fase prodrômica, os principais sintomas são a hiposmia, distúrbios do sono REM, depressão e constipação; no estágio motor inicial, surgem os sintomas fadiga, dor, comprometimento cognitivo leve e alterações visuais; entre os estágios inicial e moderado, apresentam-se os sintomas ansiedade, desordens da fala e disfagia; nos estágios avançados, demência, disfunção cognitiva, alucinações, incontinência urinária, disfunção sexual e hipotensão ortostática (3,53) Percebe-se a presença dos

sintomas não motores em todo o curso da doença, com maior impacto nos estágios tardios (Figura 2).

Figura 2. Sintomas clínicos e curso na progressão da doença de Parkinson.



Fonte: TOLOSA, Eduardo *et al.* Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, v. 20, n. 5, p. 385-397, 2021. Open Access article.

Os déficits olfatórios (hiposmia ou anosmia) são bastante prevalentes na DP, acometendo até 90% dos indivíduos (2,52). Já foi verificado que pacientes com DP apresentam menor volume no bulbo olfatório, comparado a controles saudáveis (54), além de que já foram detectados corpos de Lewy no bulbo olfatório e no córtex olfatório (55,56). As alterações do sono também são bastante comuns, podendo acometer 80% dos indivíduos com a doença (57), e já ocorrem na fase prodrômica, em especial os distúrbios do sono REM e sonolência diurna excessiva (2). Além destas, outras disfunções são a insônia, sono fragmentado, alterações respiratórias relacionadas ao sono, desordens do ritmo circadiano, desordens do movimento relacionadas ao sono, como a síndrome das pernas inquietas e parassonias (58). Estas resultam tanto da neurodegeneração das áreas que controlam o sono, no tronco encefálico e diencefalo, assim como consequência dos sintomas motores noturnos, tais como o tremor, acinesia noturna, distonia dolorosa e noctúria (57).

A depressão também possui alta prevalência, acometendo cerca de 35% dos indivíduos com DP (59). Sabe-se que pacientes com DP que tem depressão apresentam menor disponibilidade de dopamina no estriado e no sistema límbico, em comparação aos indivíduos com DP que não tem depressão (53). Além disso,

correlaciona-se com a duração e severidade dos sintomas, complicações decorrentes da terapia medicamentosa, declínio cognitivo e demência, episódios psicóticos, ansiedade, distúrbios do sono e autonômicos (60,61). Dessa forma, trata-se de um fenômeno complexo, que pode ocorrer em consequência ao quadro clínico da DP, complicações e estigma (53). A constipação pode ocorrer até vinte anos antes do diagnóstico da doença e, além disso, outras alterações no trato gastrointestinal podem ser identificadas, tais como a salivação excessiva e disfagia (53). Existem algumas evidências que explicam este fenômeno, como a neurodegeneração do sistema nervoso entérico e a presença de corpos de Lewy ao longo de todo o trato gastrointestinal (53). Dada a importância destes sintomas, sugere-se que a presença de agregados de alfa-sinucleína nestas áreas seja uma ferramenta a mais no processo diagnóstico da DP, principalmente na fase inicial ou na prodrômica (3,53).

No estágio inicial da DP, logo após o diagnóstico, surgem em conjunto com os sinais cardinais, os primeiros sintomas não motores: fadiga, dor e comprometimento cognitivo leve (3). A fadiga é um sintoma muito prevalente e incapacitante, que atinge cerca de 50% dos pacientes com DP (5). A dor é um sintoma cada vez mais reconhecido no contexto da doença, por se tratar de uma manifestação frequente e debilitante, que pode afetar até 85% dos pacientes (62). Apesar de sua importância clínica, seu diagnóstico e manejo ainda não são bem estabelecidos, assim como sua patogênese (62). Entretanto, sabe-se que a dor pode ser classificada, de forma geral, de duas formas: nociceptiva – ativação dos nociceptores em decorrência de lesão tecidual – ou neuropática – associada a lesões no sistema nervoso musculoesquelético, periférico ou central (63). Além disso, pensando no espectro da DP, as dores podem ser consequentes aos sintomas motores, como as distonias, tremor, alterações posturais, rigidez, assim como associada aos sintomas não motores, como a depressão (62). Como citado anteriormente, o comprometimento cognitivo leve já pode surgir nos estágios iniciais da DP (53) com acometimento que varia entre 20 e 70% dos indivíduos (64). É um sintoma no qual há declínio cognitivo gradual que afeta um ou diversos domínios da cognição, como: orientação temporal e espacial, linguagem, evocação, memória, função executiva, atenção, relatado pelo próprio paciente, por seus cuidadores ou detectado em avaliação clínica (65). É fator de risco para o desenvolvimento de disfunção cognitiva e demência, o que ressalta a importância de sua identificação, possibilitando o tratamento precoce, tanto de maneira farmacológica quanto não farmacológica, como, por exemplo, com o

treinamento de habilidades cognitivas (64). Ademais, os distúrbios cognitivos possuem alto impacto na qualidade de vida dos pacientes, podendo ser ainda mais incapacitantes do que os sinais motores, tanto para o paciente quanto para seus familiares (66). Ainda neste estágio inicial podem surgir as alterações visuais, sintomatologia que necessita ser mais estudada, porém, já se sabe que as principais alterações são a redução da acuidade visual, diplopia, alteração na discriminação de cores e sensibilidade ao contraste (67).

Sucessivamente, entre os estágios inicial e moderado, sintomas como ansiedade, desordens da fala e disfagia podem se manifestar. A ansiedade é uma alteração neuropsiquiátrica que afeta até 60% dos pacientes e pode vir somada a crises de pânico e fobia social, associando-se frequentemente com a depressão (53). Sua incidência na DP é relacionada com a severidade dos sintomas e com menores níveis de qualidade de vida (68). No que se refere à fala, trata-se de uma função extremamente coordenada, resultante da combinação entre funções motoras e não motoras, que envolve uma rede complexa sensorial e diferentes componentes, tais como a respiração, fonação, articulação, ressonância e prosódia (69). Particularmente na DP, a disfunção principal é a hipofonia, que envolve a redução do volume e da flutuação do tom de voz, menor variabilidade na frequência da fala, soprosidade, tremor e imprecisão articular (69). A disfagia é um sintoma que também possui alta prevalência, podendo acometer até 80% dos indivíduos ainda nas fases iniciais, além de ser um fator de risco para complicações, como a pneumonia, por exemplo, que é uma das principais causas de óbitos em indivíduos com DP (70).

Nos estágios tardios da DP destacam-se alguns sintomas bastante incapacitantes, como as alucinações, incontinência urinária, disfunção sexual e hipotensão ortostática. O desenvolvimento das alucinações se associa com o declínio cognitivo, demência, alterações do sistema perceptual, disfunções do sono e também com a terapia medicamentosa, em especial os agonistas dopaminérgicos (53). Entre os sintomas psicóticos na DP, as alucinações visuais são as mais comuns e geram impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares e cuidadores (71). Com relação aos distúrbios autonômicos, as disfunções urinárias incluem noctúria, aumento da frequência, urgência urinária e retenção urinária, os quais são relacionados a hiperreflexia do detrusor (53). As disfunções sexuais podem atingir pessoas do sexo masculino e feminino e envolvem a redução da libido, hipersexualidade, disfunção erétil e anormalidade na ejaculação, especificamente

para indivíduos do sexo masculino, e redução da lubrificação e perda urinária involuntária para as mulheres, com impacto extremamente negativo na qualidade de vida e estado emocional dos indivíduos (72). A hipotensão ortostática é um sintoma cardiovascular frequente na DP, com prevalência de aproximadamente 30%, que afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes, de forma que aumenta a necessidade de cuidados dos familiares, prejudica ou até mesmo impede a realização das atividades de vida diária e aumenta o risco de quedas (72)

Após explanados os sintomas não motores, que podem surgir ao longo do curso da DP, reafirma-se a importância de pesquisas neste âmbito, para que seu manejo clínico evolua, de forma a melhorar a qualidade de vida dos indivíduos e de seus cuidadores.

4.4 SINTOMAS MOTORES DA DP

A DP foi identificada inicialmente há cerca de duzentos anos, pela presença de seus sintomas motores, e foi definida como “paralisia agitante”, por James Parkinson, o primeiro a descrevê-la (1). Com a evolução dos estudos na área, sabe-se que a síndrome engloba diversos sintomas, incluindo os sinais pré-motores e não motores (1). A perda neuronal dopaminérgica na substância negra compacta do mesencéfalo modifica as funções dos núcleos da base, envolvidos no planejamento, controle e aprendizado motor (73). Dessa forma, o quadro da doença é tipicamente motor, incluindo os seguintes sintomas cardinais: bradicinesia (ou hipocinesia ou acinesia); tremor de repouso; rigidez e instabilidade postural (74). Além destes, estão entre os sintomas motores, as alterações posturais, alterações da marcha, *freezing* (congelamento) da marcha, micrografia e hipomimia (74).

A bradicinesia é definida, segundo os critérios do Banco de Cérebro de Londres, como a redução da iniciação do movimento voluntário, com diminuição progressiva da velocidade e da amplitude das ações (33). Segundo estes critérios, é necessário que o indivíduo apresente a bradicinesia e pelo menos mais um sintoma cardinal (rigidez, tremor ou instabilidade postural), para que seja realizado o diagnóstico da DP (33). É possível identificar a bradicinesia em movimentos específicos, realizados de forma repetitiva, tais como abrir e fechar as mãos, pronação e supinação do antebraço, dorsiflexão e plantiflexão dos tornozelos, assim como de forma global, onde é avaliada a espontaneidade geral do indivíduo, gestos, velocidade

e amplitude dos movimentos (75). Outros sintomas motores, como a hipomímia (face inexpressiva, redução do piscar de olhos, afastamento de lábios), hipofonia (redução do volume da voz) e micrografia (redução do tamanho da caligrafia) são diretamente influenciados pela presença da bradicinesia (75). A rigidez ou hipertonia plástica caracteriza-se pelo aumento do tônus muscular tanto dos músculos agonistas quanto antagonistas ao movimento (75). É avaliada por meio da movimentação passiva, em diferentes amplitudes e velocidades do movimento. Na DP sua resposta é definida como sinal de cano de chumbo ou roda denteada (75).

O tremor característico da DP é de repouso, tem início assimétrico, ocorre principalmente em membros superiores, mas pode ocorrer também em membros inferiores, lábios, língua e mandíbula (34). É definido pela *Movement Disorder Society* como movimento involuntário que ocorre em alguma parte do corpo, o qual deve estar com suporte contra a gravidade no momento da avaliação (76). Adicionalmente, o tremor normalmente é reduzido durante a execução de movimentos direcionados e sua amplitude pode aumentar em situações de sobrecarga mental, como nas duplas tarefas cognitivas, ou durante a performance de outros movimentos, especialmente na marcha (77). Apesar do tremor na DP ser classicamente de repouso, outras variações também podem ocorrer, como nos movimentos não direcionados a um objetivo específico e durante movimentos intencionais (77).

A instabilidade postural também é considerada sintoma cardinal da DP e normalmente ocorre em estágios avançados da doença, cerca de dez anos após o diagnóstico (3). Entretanto, existem algumas evidências que apontam que o controle postural pode estar prejudicado já nos estágios iniciais da doença (78). As principais alterações posturais na DP são a redução da reação equilíbrio, aumento da flexão de tronco e redução da rotação do tronco (79). O controle postural é uma habilidade complexa, que envolve a integração de múltiplos sistemas, como o biomecânico, musculoesquelético, neuromuscular, perceptual e cognitivo (80) e sua disfunção pode ter impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, assim como aumento do risco de quedas e redução da mobilidade funcional (73). As alterações da marcha estão entre os sintomas mais comuns e incapacitantes da DP e ocorrem em decorrência das manifestações da doença, como a bradicinesia, rigidez, redução da amplitude e do automatismo do movimento (81). As principais alterações da marcha são: dificuldade em iniciar e parar o movimento; dificuldade para transpor obstáculos; dificuldade nas mudanças de direção; redução da dissociação de cinturas; redução

do balanceio de MMSS (marcha assimétrica); diminuição do tamanho do passo e velocidade e congelamento da marcha (81).

A amimia ou hipomimia (redução da expressão facial) é considerada um sintoma clássico da DP que pode estar presente em estágios iniciais, porém que se torna mais evidentes anos após o diagnóstico (82). Em contraste com a bradicinesia de membros superiores e inferiores, é raramente assimétrica (83).

O quadro clínico da DP é bastante amplo e variável entre os indivíduos, de forma que foram determinados alguns subtipos da doença, de acordo com os sinais motores que são mais importantes e predominantes (3). Um dos primeiros estudos que realizou essa divisão, definiu dois subtipos principais: tremor dominante e *postural instability gait disorders* (PIGD – alterações da marcha e instabilidade postural) (84). Além destes, os indivíduos também podem ser classificados como rígido-acinéticos, quando há predominância dos sintomas bradicinesia e rigidez (3). Estudos demonstram que há conjuntos de características que acompanham cada subtipo: o fenótipo tremor dominante se associa a sintomas motores mais modestos e não se relaciona normalmente a alterações cognitivas e depressão; já os subtipos PIGD e rígido-acinético se associam ao comprometimento cognitivo, disfunção executiva, sintomas depressivos, apatia e alucinações, com consequente pior qualidade de vida (85). Estas subdivisões são importantes no âmbito da pesquisa e podem guiar o manejo na prática clínica.

4.5 FADIGA NA DP

A fadiga pode ser definida de forma subjetiva como uma sensação de exaustão, a qual não pode ser explicada por efeitos de medicamentos ou doenças psiquiátricas, presente por um determinado período e associada com outros sintomas, como a redução de motivação, descanso não restaurador ou restrições nas atividades (6). De maneira objetiva, é definida como a redução da capacidade de iniciar ou manter atividades voluntárias ou como a incompatibilidade entre o esforço realizado e a performance real (86). Pode ocorrer em indivíduos saudáveis, em resposta a uma atividade intensa e prolongada, o que é definido como fadiga fisiológica (87). Entre os indivíduos com doenças neurológicas a presença de fadiga é bastante comum, principalmente na DP, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular encefálico e miastenia gravis (88). Em contraste com a fadiga fisiológica,

nestes casos a mesma é considerada patológica: envolve sensação de cansaço mesmo durante períodos de descanso, com redução de vigor que compromete as atividades diárias (89), duração de mais de três meses e é mais intensa comparada às sensações de fadiga prévias (90). Ainda, a fadiga pode ser classificada como central ou periférica. A periférica (objetiva) refere-se à perda de força muscular causada por repetidas contrações; a central (subjetiva) é baseada na percepção do indivíduo, que relata sensação de exaustão e cansaço, e pode ocorrer no âmbito físico ou mental (relacionada a demandas cognitivas e de atenção sustentada) (86).

A primeira pesquisa que associou a fadiga com a DP foi realizada em 1967 (91), porém, ainda hoje, o sintoma não é muito explorado no contexto da doença, apesar da literatura apontar para alta prevalência do sintoma: um estudo de revisão sistemática realizado em 2018 por Siciliano e colaboradores demonstrou que sua prevalência é de 50% (5); um estudo prévio, verificou que um terço dos pacientes com DP classificaram a fadiga como o sintoma que mais os restringia durante suas atividades de vida diária (92). No Brasil, uma pesquisa conduzida por Goulart e colaboradores em 2009, verificou que dos 50 indivíduos com DP incluídos no estudo, 70% relataram ter fadiga, enquanto no grupo controle a prevalência foi de 22% (93). No espectro da DP, a fadiga é considerada um sintoma não motor, que ocorre nos estágios iniciais, podendo até mesmo estar presente na fase prodrômica (6). No Reino Unido, um estudo que teve duração de 16 anos e incluiu 8.166 pacientes com DP e 46.755 controles, verificou a presença de fadiga 5 anos antes do diagnóstico da doença, com aumento de 1,56 vezes do risco em desenvolver a doença (94).

Sobre a evolução da fadiga dentro da progressão da DP, as evidências podem divergir, de maneira que estudos apontam que na maioria dos pacientes não há associação com a duração da doença (13), entretanto, outras pesquisas indicam que a mesma pode piorar com a progressão da doença (15,95). Ongre e colaboradores realizaram estudo longitudinal, onde acompanharam indivíduos com DP por nove anos, e verificaram que: houve associação significativa entre os níveis de fadiga e o sexo feminino, sintomas depressivos, dependência nas atividades de vida diária e melhor função cognitiva (18). Também existem evidências que sugerem que indivíduos com fadiga apresentam piores sintomas motores (avaliados por meio da MDS-UPDRS) (96), são mais sedentários e apresentam pior capacidade funcional de exercício comparados aos que não tem fadiga (19). Por outro lado, pesquisas demonstram que não há associação entre a fadiga e o controle

postural (20,21). No Brasil, um estudo transversal foi realizado em 2021, conduzido por Nassif e colaboradores, com objetivo de verificar a prevalência de fadiga em uma amostra de 53 indivíduos com DP e sua associação com características demográficas, clínicas e qualidade de vida. Foi verificado que 39,62% dos pacientes apresentaram fadiga (avaliada por meio da *Fatigue Severity Scale*), não houve diferença entre os pacientes com e sem fadiga nos sintomas motores (Unified Parkinson's disease rating scale – UPDRS-III), dose diária equivalente de levodopa, duração da doença, idade, assim como não houve correlação entre a fadiga e estas variáveis. Foi observado que os pacientes que apresentaram fadiga, tinham pior qualidade de vida (Parkinson's Disease Questionnaire – PDQ-39) (14). No que se refere aos sintomas não motores, alguns estudos indicam que podem existir fatores confundidores na interpretação da fadiga, como a depressão, ansiedade, distúrbios do sono e apatia (12). Entretanto, evidências sugerem que a fadiga é um sintoma intrínseco à patologia da DP, ou seja, é uma manifestação primária e não secundária aos distúrbios de humor, sono ou mesmo a medicação (87).

Um fator limitante no que concerne ao estudo da fadiga, é que sua avaliação ocorre de forma subjetiva e está sujeita à percepção e compreensão do indivíduo, o que aponta para a necessidade de mais estudos que aprofundem o conhecimento sobre o sintoma, assim como estabeleça sua definição dentro do contexto da DP. Nesse sentido, um grupo de pesquisa, conduzido por Kluger *et al.*, propôs critérios diagnósticos para definir a fadiga relacionada à DP: os pacientes devem reportar redução significativa dos níveis de energia; maior percepção do esforço, o qual deve ser desproporcional ao nível da atividade; os sintomas devem persistir a maior parte do dia, todos os dias ou quase todos os dias, por um mês, entre outros critérios (11).

Apesar de existirem estudos com foco no sintoma, seus mecanismos fisiopatológicos ainda não são bem estabelecidos, assim como seu diagnóstico e tratamento. Entretanto, sabe-se que a fadiga apresenta alta prevalência na população com DP e prejudica a qualidade de vida dos indivíduos. Portanto, ressalta-se a importância de futuros estudos que abordem o sintoma e suas associações dentro do espectro motor e não motor da doença, possibilitando, assim, o melhor manejo clínico possível.

4.6 BASES NEURAIIS DA FADIGA NA DP

Em condições normais, o início e sequência para a performance de uma tarefa dependem de mecanismos internos, que são integrados nos núcleos da base para preparar o indivíduo, englobando os sistemas emocional, motor e sensorial. Já no indivíduo que apresenta fadiga central, há déficit na motivação para iniciar tarefas, o que elucida o porquê destes pacientes apresentarem maior percepção do esforço na realização de suas atividades, independente da intensidade das mesmas. Esta motivação depende da integração núcleos da base – sistema límbico (97). A fadiga patológica é compreendida como uma sensação amplificada da fadiga normal (fisiológica), que pode ser induzida por alterações nas variáveis que regulam os *outputs* motores. Assim, é um sintoma comumente presente em doenças que afetam os núcleos da base e comprometem a conexão entre o córtex pré-frontal e o tálamo. Seu desenvolvimento pode ocorrer devido à dissociação entre o nível de *inputs* sensoriais (motivacional e límbico) e nível do esforço percebido (98).

Funcionalmente, os circuitos dos núcleos da base são complexos e envolvem conexões aferentes, eferentes e de *feedback (loop)*. Georgopoulos propôs que existem dois principais *loops* funcionais: o *loop* motor e o *loop* de associação (conecta o caudado com *inputs* de áreas de associação cortical), sendo que o *output* dos núcleos da base se projeta para o córtex pré-frontal. O *output* combinado das vias estriado-talâmicas se projeta não somente para as áreas motoras corticais, mas também para todo o lobo frontal. Em paralelo ao circuito motor, ocorrem conexões entre núcleos da base e sistema límbico, sendo que os dois principais *loops* são: (a) córtex pré-frontal → estriado ventral → pálido ventral → núcleo talâmico médio-dorsal → córtex pré-frontal; e (b) amígdala → estriado ventral → pálido ventral → amígdala (97).

Ainda com relação aos circuitos neurais, algumas evidências apontam que a fadiga é um sintoma não motor resultante da degeneração de vias não dopaminérgicas: primeiramente, sua manifestação na fase prodrômica e estágio inicial da doença é consistente com a topografia da degeneração de corpos de Lewy (99) que começa no bulbo olfatório, evoluindo para áreas límbicas, o que acarreta no fenótipo clínico composto por fadiga, ansiedade e dor (100,101). Outros estudos suportam as bases não dopaminérgicas da fadiga na DP: Pavese *et al.* utilizaram a tomografia por emissão de pósitrons, marcadores da capacidade de armazenamento

de dopamina e disponibilidade do transportador de serotonina, para investigar se a fadiga na DP está associada à disfunção dopaminérgica e serotonérgica nos núcleos da base e circuitos límbicos. Os pacientes com fadiga apresentaram menos marcadores serotonérgicos nos núcleos putâmen, caudado, estriado e no tálamo, assim como no giro cingulado anterior, amígdala e ínsula, em comparação aos pacientes sem fadiga. Por outro lado, não verificaram diferença na disfunção dopaminérgica nigroestriatal entre os grupos. Os autores ressaltam que estes achados apontam para o envolvimento da fadiga com vias serotonérgicas, entretanto, não excluem que a perda dopaminérgica desempenha um papel na sua patogênese (102); Zuo e colaboradores verificaram menores concentrações de metabólitos serotonérgicos no líquido de indivíduos com DP que tem fadiga (103). Estas alterações serotonérgicas podem contribuir para o comprometimento da integração de *input* límbico e funções motoras, o que pode ser um mecanismo delineador da fadiga na DP (97).

Além disso, outros mecanismos fisiopatológicos também já foram propostos: associação entre o aumento de marcadores inflamatórios (proteína C-reativa e citocinas) com maior severidade dos sintomas de depressão, fadiga e comprometimento cognitivo em indivíduos com DP (104); maiores níveis de interleucina-6 encontrados em pacientes com DP que apresentam fadiga (105) e, por fim, associação entre fadiga e doenças neuroinflamatórias e autoimunes, onde há aumento dos níveis de citocinas (105). Alguns estudos com neuroimagem também foram realizados: Abe e colaboradores avaliaram 26 indivíduos com DP e 26 controles saudáveis por meio da tomografia computadorizada por emissão de fóton único e verificaram correlação significativa entre a presença de fadiga e redução da perfusão no lobo frontal, nos indivíduos com DP (106); Tessitore *et al.* utilizaram a ressonância magnética funcional para avaliar pacientes com diagnóstico recente de DP, ainda sem tratamento medicamentoso, e verificaram que a fadiga é associada à redução da conectividade na área motora suplementar e conectividade aumentada na área pré-frontal e giro do cíngulo posterior (107).

Em suma, as evidências apontam que a fadiga é um sintoma complexo, que sofre interferência da integração entre sistemas límbico, motor e sensorial e está intimamente relacionado à motivação e percepção do esforço. Provavelmente não se trata de um sintoma dopaminérgico, se associando mais fortemente com alterações nas vias serotonérgicas. Mais estudos são necessários

para fortalecer a compreensão sobre as bases fisiológicas da fadiga na DP e, assim, possibilitar o desenvolvimento de critérios diagnósticos, preventivos e terapêuticos mais efetivos para o seu manejo.

4.7 TRATAMENTO DA FADIGA NA DP

O tratamento da fadiga enfrenta dois fatores limitantes: seus mecanismos fisiopatológicos ainda não estão bem estabelecidos e sua provável natureza multifatorial (biológica, clínica, psicossocial). Até o momento, o tratamento é baseado em 4 pilares: 1) identificar o sintoma; 2) verificar se a fadiga é primária ou secundária e assim tratar possíveis fatores como a depressão, ansiedade, apatia e sono; 3) explanar o sintoma para os cuidadores e familiares; 4) tratamento não farmacológico, como por exemplo com atividade física; tratamento medicamentoso (ainda com evidências insuficientes) (86).

Franssen e colaboradores realizaram uma revisão sistemática em 2014, que inclui 14 estudos: 11 investigaram o tratamento farmacológico; um investigou uma intervenção remota autoadministrada; um investigou o tratamento com cafeína; um investigou o efeito da atividade física (exercício em academia, semanalmente, durante 12 semanas). Apesar de quatro dos 11 estudos com intervenção farmacológica observarem diferença estatisticamente significativa no grupo intervenção (modafinil, bromocriptina, pramipexol e doxepin), concluiu-se que não existem evidências suficientes que suportem o tratamento da fadiga, tanto de forma farmacológica quanto não farmacológica (108).

Uma revisão conduzida por Elbers *et al*, publicada na Cochrane em 2015, abordou as intervenções farmacológicas e não farmacológicas para a fadiga na DP. Em resumo, os resultados sugerem que: rasagilina e modafinil são associadas à melhora da fadiga física; enquanto doxepin melhora a fadiga física e mental (109). Entretanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela, devido a limitada qualidade das evidências. Até o momento, não há evidências suficientes de melhora da fadiga com a levodopa-carbidopa, memantina, cafeína, metilfenidato ou atividade física (109).

Em 2019, Seppi e colaboradores realizaram uma atualização sobre o tratamento dos sintomas não motores da DP, desenvolvida pelo comitê de medicina baseada em evidências da Movement Disorder Society (110). Foi verificado que o

tratamento com rasagilina pode ser considerado eficaz, entretanto, o estudo incluído na revisão apresenta número reduzido de participantes, de forma que clinicamente o medicamento é classificado como possivelmente útil no tratamento da fadiga (111). Quanto à intervenção não farmacológica, foi incluído um estudo com acupuntura como recurso terapêutico, com baixa qualidade metodológica, e também foi verificado que a evidência ainda é insuficiente (112).

Ainda com relação ao tratamento não medicamentoso, existem poucos estudos: foi desenvolvido um ensaio clínico em 2017 com objetivo de verificar a efetividade do tratamento resistido (com duração de 8 semanas e foco nos membros inferiores) no equilíbrio e na fadiga de indivíduos com DP. Neste estudo, foram incluídos 46 participantes e foi verificada melhora da fadiga após o tratamento, avaliada por meio do instrumento *Piper Fatigue Scale*, em comparação ao grupo controle (113). Em 2009 foi realizado um estudo de coorte prospectiva com objetivo de verificar a associação entre a fadiga e a atividade física (medida por um monitor de atividade), conduzido por Elbers e colaboradores. Foram inclusos 153 pacientes com DP, os quais foram acompanhados pelo período de 12 semanas e verificou-se que indivíduos que apresentam altos níveis de fadiga são menos ativos fisicamente em seu cotidiano (114). Já Lin *et al.* observaram a percepção dos efeitos dos exercícios na fadiga, em 1306 indivíduos com DP, dentre os quais 49,7% relataram que a realização de exercícios melhora a sensação de fadiga. Por outro lado, 45,1% dos indivíduos classificaram o esforço físico como um fator que gera fadiga (115).

Fica evidente que os estudos atuais ainda são insuficientes para suportar o tratamento da fadiga na DP, tanto de forma farmacológica quanto não farmacológica, especialmente no âmbito da fisioterapia especializada, o que ressalta a importância de ensaios clínicos de qualidade que abordem o tema, a fim de melhorar sua compreensão, avaliação e manejo clínico.

4.8 CONTROLE POSTURAL NA DP

O controle postural foi tradicionalmente descrito como a capacidade de manter o centro de massa dentro da base de suporte (116). Entretanto, sabe-se que se trata de uma habilidade muito complexa, na qual o sistema nervoso central precisa integrar aferências somatossensoriais, vestibulares e visuais (117) para que a resposta muscular seja adequada a cada situação. Em 2009, Horak e colaboradores

propuseram um modelo que sumariza os sistemas que delineiam o controle postural: condições biomecânicas; limites de estabilidade; ajustes posturais antecipatórios; respostas posturais; orientação sensorial e estabilidade na marcha (controle postural dinâmico) (80). Esta pesquisa ressalta a característica múltipla, complexa e integrativa do controle postural. Além disso, o equilíbrio se associa com as características do indivíduo, em particular o nível cognitivo, a tarefa e o ambiente, assim como sua condição 41últipla41quelética, coordenação, organização sensorial e capacidade atencional (117).

Na DP, a instabilidade postural é considerada um sintoma cardinal, que normalmente se inicia em estágios mais avançados da doença, cerca de 10 anos após o diagnóstico (3). Entretanto, existe evidência de que o controle postural já pode estar prejudicado nos estágios iniciais da DP (118). Algumas das características da instabilidade postural nos indivíduos com DP são: diminuição da base de suporte; postura em flexão de tronco, flexão de quadril e joelhos (119) redução da propriocepção (120); alterações posturais (escoliose, camptocormia e síndrome de Pisa); discinesias axiais; hipotensão ortostática; alterações sensoriais relacionadas à idade; redução da integração dos inputs sensoriais; rigidez axial e redução da coordenação de tronco (73,121).

A fim de manter o equilíbrio, existem amplos mecanismos posturais, os quais podem anteceder a perturbação – ajustes posturais antecipatórios – ou ocorrer em reação a uma perturbação externa ou mudanças da superfície – respostas posturais, estratégias posturais reativas (119). Os ajustes posturais antecipatórios (APAs) são movimentos posturais que precedem as ações voluntárias, com intuito de preservar o equilíbrio previamente a uma perturbação interna ou externa, realizando o recrutamento muscular adequado para cada tarefa (119). De forma reativa, o equilíbrio é mantido por meio de combinações de respostas musculares, entre as quais estão as estratégias posturais: (1) a estratégia de tornozelo é a primeira que ocorre, em decorrência de perturbações leves do equilíbrio, em posturas menos desafiadoras e consiste principalmente no recrutamento do músculo tibial anterior (em resposta à inclinação para trás) e gastrocnêmio (em resposta à inclinação para frente). Esta estratégia é eficaz para manutenção do equilíbrio quando o indivíduo está em uma superfície firme, ou quando a perturbação externa é leve (119); (2) a estratégia de quadril consiste em movimentos rápidos do quadril, podendo ser associada ao uso dos membros superiores. É mais utilizada por pessoas idosas, em resposta a uma

superfície de suporte mais instável, em comparação à estratégia de tornozelo (119); (3) a última estratégia utilizada é a do passo, que consiste no indivíduo dar um passo amplo e rápido para se recuperar de uma perturbação externa mais intensa, usualmente acompanhada de movimentos dos membros superiores (119). No indivíduo com DP, estas estratégias ocorrem, porém de forma mais lenta, devido à bradicinesia e comprometimento do planejamento motor, o que faz com que o centro de massa retorne para a base de suporte de forma menos eficaz, aumentando o risco de quedas. Além disso, a ativação muscular não normal (excessiva co-contração) também prejudica a execução das estratégias (119).

Outra variável de suma importância para a compreensão da instabilidade postural é a oscilação do centro de pressão dos pés (*center of pressure* – COP). Na postura ortostática, o centro de massa fica localizado dentro da base de suporte, definida pelos pés. Entretanto, o corpo não fica completamente estático e mantém constante movimento do centro de massa, o que é definido como oscilação postural, consequência do complexo controle sensório-motor que contribui para o equilíbrio (122). Na DP, ocorre deterioração dos mecanismos do controle postural, os quais levam à redução dos limites de estabilidade e aumento da oscilação postural (123), com incremento principalmente da velocidade, amplitude e frequência COP, mais evidente na direção médio-lateral, em comparação aos controles saudáveis (124,125).

O estudo dos mecanismos de equilíbrio na DP é de suma importância, tendo em vista que a instabilidade postural é um sintoma cardinal da doença, que já pode estar presente em estágios iniciais, com característica muito limitante para a realização das atividades de vida diária. É fundamental destacar que a instabilidade postural é um dos fatores de risco para as quedas, as quais são determinantes para redução da qualidade de vida, da mobilidade e da expectativa de vida em indivíduos com DP (126). Com relação à associação entre controle postural e fadiga, ainda não existem evidências suficientes, porém estudos apontam que não há relação entre os sintomas: o estudo conduzido por Baer e colaboradores verificou que não há deterioração do equilíbrio em indivíduos com DP, quando os mesmos são submetidos a um protocolo que provoca fadiga (20); no mesmo sentido, Terra et. Al verificaram que não há correlação entre a fadiga (avaliada por meio da *Parkinson Fatigue Scale* – PFS) e o controle postural (avaliado por meio da posturografia) e que não há

diferença da percepção da fadiga entre indivíduos que relatam e não relatam fadiga (21).

4.9 AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DP: SINAIS E SINTOMAS, FADIGA E EQUILÍBRIO

Diversos instrumentos podem ser utilizados para a avaliação de indivíduos com DP, no âmbito da pesquisa e na prática clínica. As medidas de avaliação são fundamentais para compreender o quadro clínico e acompanhar a evolução dos pacientes, possibilitando um manejo clínico adequado, além de viabilizar a evolução do conhecimento, por meio da pesquisa. Nesse sentido, o instrumento mais utilizado para a avaliação clínica da DP é a Escala Unificada de Avaliação da doença de Parkinson (*Unified Parkinson's disease Rating Scale – UPDRS*) (127), a qual foi desenvolvida em 1987 (128). A MDS-UPDRS é uma versão revisada da UPDRS, publicada em 2008 e traduzida para português em 2016, que manteve o formato geral da versão original, porém abordou fraquezas e ambiguidades que foram identificadas em uma análise crítica à escala (22,129). Possui quatro partes: parte I – aspectos não motores da vida diária; parte II – aspectos motores da vida diária; parte III – avaliação motora; parte IV – complicações motoras (22). Cada questão possui cinco opções de resposta: (0) normal; (1) discreto – sinais e sintomas com baixa frequência ou intensidade que não causam impacto nas atividades diárias; (2) ligeiro – sinais e sintomas com frequência e intensidade suficientes para causar modesto impacto nas atividades diárias; (3) moderado – sinais e sintomas com frequência e intensidade suficientes para impactar consideravelmente a funcionalidade, porém que não impedem o indivíduo de realizar suas atividades; (4) grave – sinais e sintomas que impedem que o paciente desempenhe suas atividades e interações sociais normais (22). No total, a MDS-UPDRS compreende 65 itens, e quanto maior sua pontuação final, mais severos os sinais e sintomas da DP, tanto motores quanto não motores (22).

Além da MDS-UPDRS, que realiza uma avaliação geral dos sinais e sintomas do indivíduo com DP, existem escalas que avaliam sintomas específicos, como a fadiga, por exemplo. Uma pesquisa desenvolvida pela MDS teve como objetivo revisar as escalas utilizadas para avaliar a fadiga na DP, e recomendou apenas três instrumentos: *Parkinson Fatigue Scale* (PFS) (26), *Fatigue Severity Scale* (FSS) (130) e *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI) (131). A primeira escala

específica para a avaliação da fadiga em indivíduos com DP foi a *Parkinson's Fatigue Scale* (PFS), desenvolvida em 2005 por Brown e colaboradores (26). Inclui 16 itens que, por meio de autorrelato, avaliam a percepção da fadiga em indivíduos com DP (26). Os autores propõem que uma média na pontuação ≥ 3.3 pontos discrimina pacientes que relatam ou não a fadiga como um problema (26). A escala foi desenvolvida com duas preocupações principais: ter o mínimo de sobreposição com outros sintomas motores e não motores e ser prática para uso na prática clínica e na pesquisa (25). Já está disponível em vários idiomas, e sua versão brasileira foi validada em 2011 (25).

A FSS, apesar de não ser específica para a doença, é amplamente utilizada em pesquisas que envolvem indivíduos com DP. Possui 9 itens, foi desenvolvida em 1989 (130) e sua versão em português foi validada em 2012 (132). Cada item tem uma pontuação que varia de 1 a 7, onde maiores pontuações se relacionam com maior percepção da fadiga (132). Embora não tenha sido explicitamente recomendado no estudo original, utiliza-se um ponto de corte de 4 pontos na média da pontuação da escala, para classificar a presença da fadiga. (12,130). O MFI é um instrumento multidimensional, porém seu foco é em avaliar os aspectos da fadiga relacionados a pacientes com câncer (131). Nesse sentido, Schiehser *et al.* realizaram a validação da MFI modificada (Modified Fatigue Impact Scale – MFIS), especificamente para a população com DP. A escala apresenta 21 itens que variam a pontuação entre 0 (nunca) e 4 (quase sempre), sendo que maiores pontuações indicam maior impacto da fadiga (133). O instrumento já foi validado na língua portuguesa, no Brasil, e é considerado confiável para avaliação da fadiga em indivíduos com DP (134).

Com relação à avaliação clínica do equilíbrio, seus principais objetivos são identificar se há ou não uma disfunção e determinar a causa da alteração de equilíbrio. Dessa forma, os instrumentos disponíveis podem ser divididos em: avaliação funcional, avaliação dos sistemas que envolvem o equilíbrio e avaliação quantitativa (135). As escalas mais utilizadas para avaliação funcional são: *Activities-Specific Balance Confidence Scale* (ABC) (136); *Berg Functional Balance and Gait Assesment* (137); *Tinetti Balance and Gait Assesment* (138); *Timed up and go* (TUG) (139); Alcance funcional (140). Com relação a avaliação dos sistemas do controle postural, Horak e colaboradores desenvolveram em 2009 o *Balance Evaluation Systems Test* (BESTest), que avalia 6 diferentes domínios do equilíbrio: restrições

biomecânicas; limites de estabilidade; ajustes posturais antecipatórios; respostas posturais; orientação sensorial; estabilidade na marcha (80). Na prática clínica, estes instrumentos são úteis para rastrear alterações do equilíbrio e verificar a progressão e responsividade do tratamento, assim como são amplamente utilizados na pesquisa, por terem fácil aplicabilidade e baixo custo. Entretanto, os mesmos não mensuram o equilíbrio de forma objetiva. Nesse sentido, novas tecnologias surgiram, como por exemplo, os sensores portáteis (acelerômetros), que podem quantificar o movimento corporal de forma rápida e acurada (141) e, mais recentemente, os aplicativos de Smartphone, que avaliam o equilíbrio e a marcha: uma forma portátil, acessível, e que tem a vantagem de analisar o paciente em seu ambiente real, de forma remota, o que abordaria suas habilidades e limitações funcionais de forma mais individualizada (142). Um estudo de revisão sistemática conduzido por Abou e colaboradores em 2021 verificou que estes aplicativos são confiáveis e válidos para avaliar o equilíbrio e a marcha de indivíduos com DP (142). Apesar de existirem diversas formas de avaliar o equilíbrio, o método ainda considerado padrão-ouro, com maior sensibilidade para medir a instabilidade postural é a posturografia, por meio da plataforma de força (Figura 3) (143). A posturografia estática avalia a oscilação postural durante o ortostatismo, quantificando as variações do COP em diversas condições (ex. mudanças na base de suporte, olhos abertos ou olhos fechados) (144,145). A avaliação dinâmica mensura o controle postural em resposta a uma perturbação interna ou externa (144). Os procedimentos mais adotados para avaliação na plataforma são a avaliação estática (em apoio bipodal) e o teste de limites de estabilidade. Ainda há grande variabilidade na forma de avaliação do equilíbrio nos indivíduos com DP, entretanto sabe-se que existem diversos instrumentos clínicos disponíveis, e que a melhor avaliação objetiva é a posturografia (143).

Figura 3. Plataforma de força BIOMECH 400.



Fonte: Registro de avaliação realizada em paciente de nosso ambulatório – Grupo de Pesquisa em Fisioterapia Neurofuncional (GPFIN).

4.10 ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR E LOGÍSTICA

Para investigar a associação entre a fadiga e os sintomas não motores e motores da DP, em nosso estudo, foram realizadas as análises de regressão linear múltipla e logística. Iremos explicar sobre o método nesta sessão.

A análise de regressão tem como objetivo investigar a associação entre uma variável dependente (ou variável resposta) e uma ou mais variáveis independentes (ou explanatórias ou preditoras). As associações ou relações entre variáveis podem ser lineares ou não lineares. Caso a análise seja realizada com apenas uma variável independente, e a relação for linear, a técnica é referida como análise de regressão linear simples e o modelo resultante é o de reta. O coeficiente que mede a inclinação da reta é chamado de efeito ou termo linear da variável independente sobre a resposta. Quando a representação gráfica da relação entre duas variáveis mostra curvatura, a relação é não linear (foge da reta), sendo necessário ou um modelo não-linear, ou a inclusão de termos polinomiais, por exemplo, incluir além do termo linear, o termo quadrático da variável independente. Essa alternativa, quando apropriada ao problema prático, é preferida, pois o modelo continua sendo de regressão linear, porém, múltipla, um caso particular dos modelos que englobam mais de uma variável independente, mas ainda de fácil ajuste. Já os

modelos não-lineares requerem métodos matemáticos e computacionais mais sofisticados.

Em nossa pesquisa, a variável dependente foi a fadiga, em duas versões: a pontuação total obtida na escala e a versão codificada em duas classes, segundo o critério de ponto de corte estabelecido para a escala *Parkinson Fatigue Scale* (PFS). Na primeira versão, supomos que a pontuação, que é uma variável quantitativa, se aproxima da normalidade e pode ser explicada linearmente pelas explanatórias. Na segunda versão, a variável é binária e segue a distribuição Bernouilli. A linearidade assumida é entre o logito (logaritmo da chance) e as explanatórias. Em ambas as versões, foram incluídas no modelo diversas variáveis independentes: dados demográficos e clínicos (idade, escolaridade, sexo, índice de massa corporal, tempo de diagnóstico, dose diária equivalente de levodopa, ansiedade e depressão) e sintomas não motores e motores da DP (quatro partes da MDS-UPDRS e análise de seus itens individualmente). Quando apropriado, foram também incluídos os efeitos quadráticos das variáveis que, no diagnóstico dos ajustes, indicaram relações de curvatura com a variável resposta ou com o logito. Por se tratar de análises múltiplas, todas as variáveis entraram inicialmente em nossos modelos. Dessa forma, sendo o nosso objetivo principal verificar a associação da fadiga com os sintomas não motores e motores da DP, as demais variáveis independentes (demográficas e clínicas), podem ser classificadas como variáveis de ajuste (ou possíveis confundidoras) (146,147). Como usual nas análises múltiplas, aplicamos um procedimento para a seleção daquelas de maior relevância para explicar a resposta, exceto para as variáveis consideradas possíveis confundidoras, sempre mantidas no modelo. O método de seleção usado foi o *backward* (passo-atrás), ou seja, do ajuste mais complexo foi se eliminando, sequencialmente, a variável com menor relevância (pelo critério AIC – *Akaike Information Criterion*, relacionado ao Quadrado Médio Residual na análise linear) na explicação da resposta.

A fim de facilitar a compreensão da interpretação dos resultados de um ajuste na análise de regressão múltipla linear, vamos considerar o estudo das associações entre a pontuação da escala de fadiga e as demais variáveis independentes (idade, escolaridade, sexo, índice de massa corporal, tempo de diagnóstico, dose diária equivalente de levodopa, ansiedade e depressão; sintomas não motores e motores da DP). Apresentamos em nossos resultados os valores das estimativas dos coeficientes, erros padrão e os valores de P (significância estatística).

Como exemplo, um de nossos achados foi: houve associação linear positiva e significativa entre a fadiga e o índice de massa corporal (IMC) (coeficiente estimado= 0,21; erro padrão= 0,08; P= 0,014). Qual seria a interpretação adequada deste resultado? Cada coeficiente indica o impacto de cada variável independente na variável dependente (desfecho), ajustando para todas as demais variáveis independentes (148). Assim, para indivíduos semelhantes em todas as variáveis independentes (ou de ajuste) do modelo, exceto aquela específica sob interpretação, para incremento de uma unidade nessa variável independente específica, espera-se uma alteração “X” na pontuação da variável dependente (fadiga), onde “X” representa o valor do coeficiente estimado. Se “X” for positivo, a alteração é de aumento e, se “X” for negativo, a alteração é de decréscimo. Ou seja, seguindo o exemplo anterior: com o aumento de um ponto no IMC, estima-se um acréscimo de 0,21 pontos na escala de fadiga. É importante ressaltar que, por se tratar de dados observacionais, não podemos inferir relação de causa-efeito, quando analisamos resultados de modelos de regressão.









Como já mencionado anteriormente, na análise de regressão logística, a variável de desfecho é usualmente um evento binário. No exemplo de nossa pesquisa, temos duas condições, indivíduos com fadiga ou sem fadiga (de acordo com o ponto de corte da escala de fadiga utilizada). Conceitualmente, a regressão logística analisa as associações entre a variável categórica (dependente) e as múltiplas variáveis independentes (que podem ser quantitativas ou categóricas), por meio de uma função que faz a ligação entre elas. No caso, essa função é o logito (logaritmo da chance de um evento ocorrer, lembre que “chance” é a razão entre a probabilidade do evento ocorrer e a probabilidade dele não ocorrer). Assim, ao invés de usarmos as preditoras para estimar a resposta, usamos as preditoras para estimar as probabilidades de ocorrência das categorias. Como a função é o logaritmo da chance, a interpretação dos coeficientes estimados é em termos de diferenças de logaritmos de chances. Mas, como a diferença de logaritmos é o logaritmo da razão, que exponenciado, nos leva à razão de chances (*odds ratio*) (uma medida muito utilizada na análise de variáveis categóricas), tomamos o exponencial dos coeficientes estimados, para que a interpretação fosse na escala de razão de chances (*odds ratio*). Nos casos onde a variável dependente não é dicotômica (apresenta mais de duas categorias), pode ser aplicada uma regressão logística multinomial.

Podemos ilustrar esta análise com um exemplo de nosso estudo: verificamos a associação entre a condição “fadiga” ou “não fadiga” - binária - com as variáveis demográficas e clínicas (idade, escolaridade, sexo, índice de massa corporal, tempo de diagnóstico, dose diária equivalente de levodopa, ansiedade e depressão) e com os sintomas não motores e motores da DP. Os resultados foram apresentados em coeficientes estimados, erros padrão, *odds ratio* (OR – razão de chances) e o valor de P (significância estatística). Em um de nossos achados, foi verificada associação significativa entre a condição fadiga e a dose diária equivalente de levodopa ($P=0,031$; $OR=0,48$). Como este achado pode ser interpretado? Para possibilitar a compreensão, é necessário interpretar o valor de OR. Este, representa as chances de que um resultado ocorra (ex. doença) devido a uma exposição específica (ex. hábito de saúde), em comparação com as chances do resultado ocorrer na ausência desta exposição. Nos casos onde $OR>1$, indica-se que a exposição é associada com maiores chances do resultado. Valor de $OR<1$ indica que a exposição se associa com menores chances do resultado (148)


Ou seja, de acordo com o achado de nosso estudo, o qual foi citado anteriormente ($OR<1$), quanto maior a dose da medicação dopaminérgica (dose diária equivalente de levodopa), menor a chance do indivíduo pertencer ao grupo “fadiga”, o que pode ser considerado um fator de proteção. O valor de $OR=0,48$ significa que um indivíduo que toma uma dose a mais do que um outro indivíduo (similar nas demais características) tem 0,48 vezes a chance, comparado com esse outro indivíduo, de pertencer ao grupo “fadiga”, ou ainda, o indivíduo que toma menos medicamento tem 2 vezes mais chance de ter fadiga. Isto, considerando duas pessoas semelhantes, no que se refere às variáveis de ajuste (variáveis independentes que entraram no modelo), com a única diferença de que um dos indivíduos toma uma unidade a mais de dose de medicação em comparação ao outro indivíduo. Podemos também exemplificar outro achado de nosso estudo, onde $OR>1$: verificamos associação significativa entre a condição fadiga e a pontuação nos aspectos não motores das experiências de vida diária (nM-EVD) da MDS-UPDRS ($P<0,001$, $OR= 3,74$). Neste caso, interpreta-se que quanto maior a pontuação na nM-EVD, maior a chance do indivíduo pertencer ao grupo “fadiga”. Ainda, o valor de $OR=3,74$, significa que um indivíduo com 1 ponto a mais na MDS-UPDRS do que um outro, tem 3,74 vezes a chance de pertencer ao grupo “fadiga”,

As análises de associação são amplamente utilizadas no âmbito das pesquisas em saúde, especialmente no que se refere à DP, por se tratar de uma doença complexa, que inclui diversos sintomas em seu espectro. Dessa forma, é fundamental que pesquisadores e clínicos que atuam e se identificam com a área saibam compreender estes dados, possibilitando a capacidade de leitura e interpretação crítica da literatura para possibilitar avanços na pesquisa e na prática clínica.

Is fatigue associated with balance in Parkinson's disease?

Marcelle Brandão Terra¹ , Isabela Kauffmann Fidalgo Caramaschi¹ ,
 Hayslenne Andressa Gonçalves de Oliveira Araújo¹ , Rogério José de Souza¹ ,
 Taís Caroline Oliveira da Silva¹ , Tawany Sanches Nascimento¹ , Vanessa Suziane Probst¹ ,
 Suhaila Mahmoud Smaili¹ 

¹Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Fisioterapia, Londrina, PR, Brazil.

Associate Editor: Angelina Zanesco . ¹Universidade Metropolitana de Santos, Faculdade de Medicina, Santos, SP, Brazil; ²Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Departamento de Educação Física, Instituto de Biociências, Rio Claro, SP, Brazil. E-mail: angelina.zanesco@unesp.br.

Abstract - Background: Fatigue is a disabling symptom in the spectrum of Parkinson's disease (PD), affecting from 30% to 70% of the persons. Even though it is a common symptom, with negative repercussions for PD individuals, its correlation with balance is not established. **Aim:** The aims of this study were to verify the correlation between fatigue and balance in individuals with PD and to compare balance in individuals with PD that presents low fatigue or high fatigue. **Methods:** This study included 37 individuals with PD, who were divided into two groups: low fatigue (n = 25) and high fatigue (n = 12). Fatigue was evaluated using the Parkinson's disease Fatigue Scale and a force platform was used to assess four balance tasks: bipedal, tandem with eyes open/closed, and tandem with the dual-task, in three parameters: (1) 95% confidence ellipse area of the center of pressure (COP) (2) mean velocity (3) root mean square of COP. To verify the correlation between fatigue and balance, the Spearman rank-order correlation coefficient was assessed. Comparison of medians between the groups was analyzed using the Mann-Whitney test. **Results:** There was no significant correlation between fatigue and balance. There was no difference between the groups with low and high fatigue. **Conclusion:** This study's findings, together with those reported in the literature, suggest there is no correlation between fatigue and balance, and even though individuals with PD report fatigue or experience situations of fatigue, they do not present greater posture instability than individuals with PD who do not report fatigue.

Keywords: Parkinson's disease, signs and symptoms, rehabilitation.

Introduction

Fatigue is a common and disabling symptom in the spectrum of Parkinson's disease (PD), affecting from 30% to 70% of persons^{1,2}. Fatigue is defined as a strong feeling of tiredness and exhaustion together with a lack of energy³. Even though fatigue has repercussions on the lives of those affected, its etiology is not fully understood and an efficacious treatment has not been established^{4,5}, so it still negatively impacts the lives of those with PD⁶⁻¹⁰. There is evidence relating fatigue to various non-motor symptoms of the disease², such as apathy and anxiety^{2,11,12}, excessive sleepiness^{2,7,13-16}, sleep disorders^{7,12,17}, autonomic dysfunctions¹³, depression^{7,12,16,18}, and visual-spatial perceptions⁴ perception. Findings reported in the literature concerning the association between fatigue and cognitive impairment diverge^{2,4,19}. Foster et al. report such an association²⁰, while Siciliano et al. report an association between fatigue and anxiety, cognitive apathy, and sleepiness, rather than with cognitive impairment².

Even though there is a solid body of evidence associating fatigue with the other non-motor symptoms of PD previously mentioned, there is a lack of studies correlating fatigue with motor symptoms. It is known that individuals with PD experiencing fatigue, evaluated by Parkinson's fatigue Scale (PFS)²¹, obtain higher scores in the motor domain of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (i.e., they experience greater impairment caused by the disease)², are more sedentary and have poorer functional capacity and physical function than those reporting less intense fatigue²². There is also evidence that individuals with PD are more likely to falls, present greater generalized physical fatigue, lower levels of energy and decreased productivity²³. Additionally, studies show an association between physical fatigue and the risk of fall among healthy older people individuals²⁴. On the other hand, the findings reported by Baer et al. show that balance did not deteriorate among individuals with PD when they underwent tests that provoked fatigue²⁵, suggesting fatigue does

not negatively affect balance. Thus, the relationship between fatigue and postural instability, one of the main factors triggering falls, is not clearly established.

Considering there is no consensus regarding association between fatigue and posture control, this study's objective was to assess a potential correlation between fatigue and posture control among individuals with PD, as well as to analyze the posture control of individuals under the category "low fatigue," when compared to individuals under the "moderate to high fatigue" category. The hypothesis of this study is that individuals reporting fatigue would experience greater posture instability compared to individuals with low fatigue.

Methods

Participants

This is a cross-sectional study, conducted at Universidade Estadual de Londrina (UEL), carried out from April to September 2017, in the Center for Research and Postgraduate Studies in Rehabilitation Sciences of UEL, Londrina, Paraná, Brazil. The study was approved by the Institutional Review Board of the of the State University of Londrina/ (Report 2.289.247). Individuals with idiopathic PD from the Neurology Clinic at the *Hospital das Clínicas* from UEL were screened for inclusion. Individuals were included if they met the following inclusion criteria: PD according to the London Brain Bank's criteria²⁶; classified as stages 1.5 to 3 (mild to moderate), according to the modified Hoehn & Yahr scale²⁷; who were able to walk independently. Participants were excluded if they presented other forms of parkinsonism or other neurological or musculoskeletal conditions.

Measurements

The evaluation procedures were conducted in the Center for Research and Postgraduate Studies in Rehabilitation Sciences of the UEL. All procedures were conducted by the same investigator, experienced in movement disorders, in the same environment and at the same time of day to ensure uniformity, and when the medication was in the "on" phase (one hour after the last administration of medication). On the first day, the demographic data were collected, and the following evaluations were carried out: 1) Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)²⁸; 2) Mini Mental State Examination (MMSE)²⁹ and Geriatric Depression Scale (GDS)^{30,31}. On the second day, the evaluation of fatigue was initially performed, followed by the evaluation of the balance.

Assessment of fatigue

Fatigue was measured using the Brazilian version of Parkinson's Fatigue Scale (PFS)^{21,32}. The scale evaluates the presence of fatigue and its impact in activities of daily

living. The PFS contains 16 items and is self-administered. The cut-off point was: "low fatigue" = PFS < 3.3 points and "moderate to high fatigue" = PFS > 3.3 points^{21,32}. This cut-off point was established by Brown et al, with a sensitivity of 84.7% and a specificity of 82.1%²¹.

Assessment of balance

A force platform (BIOMECH400 - EMG System do Brasil, São Paulo) was used to assess four balance tasks: 1) Bipedal position for 30 s (feet parallel, with a distance of 10 cm between the heels); 2) Tandem condition (one foot in front of the other, with a distance of 5 cm between the hallux of the foot behind and the heel of the front foot) with open eyes (OE) for 30 s; 3) Tandem condition with closed eyes (CE) for 30 s; 4) Tandem condition with OE associated with a dual task (DT): attending the word-color Stroop test while maintaining the position in the platform, for 30 s^{33,34}. In the Stroop test, the participant identifies the color of the word shown instead of the actual word, as quickly as possible. The colors could be congruent (color of the word shown is same as the word), incongruent (color of the word shown is different than the word)³⁵. The test was performed using a banner attached to the wall at the front (2 m) and the participant should name the colors concurrently with the platform test. The same examiner conducted all the trials. The individuals stood quietly on the force plate for two trials with one-minute rest between trials. The average value was retained for subsequent analysis.

All tests were performed without any shoes on. The individuals were instructed to look straight ahead with their head upright and their arms resting at their sides, while maintaining balance. Each subject was instructed by the examiner to: "stand upright, with your arms resting at your sides, without moving or speaking until you get further instructions". To prevent falls or injury during the testing, an examiner stood close to each participant throughout all the experimental tasks. Stabilographic analysis of COP data led to the calculation of three balance parameters: (1) 95% confidence ellipse area of COP (ACOP in cm²); (2) mean velocity (MVeloc in cm/s); (3) Root Mean Square (RMS) of COP sway (RMS in cm)³⁶.

Statistical analysis

All statistical analysis were performed with SPSS statistical software (version 20.0 for Windows). The level of significance was set at 5% for all analyses. Descriptive data were presented as means and standard deviations or as medians and interquartile ranges, according to the normality distribution, analyzed using the Shapiro-Wilk test. It was found a non-normal distribution for fatigue and balance variables. To verify the correlation between fatigue and balance parameters, the Spearman rank order correlation coefficient was assessed for non-parametric data, considering all participants. Comparison of medians

between the groups of participants with low fatigue (PFS < 3.3 points) versus moderate to high fatigue scores (PFS \geq 3.3 points) were analyzed using the Mann-Whitney test.

Results

Demographic and disease characteristics

Thirty-seven participants were enrolled in the study, 25 with low fatigue (mean age 65.64 years (10.94); 19 males) and 12 with moderate to high fatigue (mean age 64.92 years (10.78); 4 males). 51.72% of the study participants considered fatigue as one of their three worst and most disabling symptoms. In addition, 32.43% of the sample had moderate to high fatigue (PFS > 3.3 points). The presence of depressive symptoms was clinically low in both groups (GDS < 5 points), and the subjects did not present cognitive dysfunction (MMSE > 24 points). There was no difference between low fatigue and high

fatigue groups regarding demographic data. See [Table 1](#) for a summary of demographic and disease characteristics.

Correlation between fatigue and balance

The results from the correlation analyses between fatigue and balance parameters showed that fatigue, measured by the PFS, is not correlated with balance parameters. This result is presented in [Table 2](#).

Comparison of balance parameters between low fatigue versus high fatigue groups

When comparing participants with low (PFS < 3.3 points) and moderate to high fatigue (PFS > 3.3 points) scores, there were no statistically differences between the groups, considering the balance parameters. These results are presented in the [Tables 3, 4](#) and [5](#).

Table 1 - Demographic and disease characteristics.

Variable	Parkinson Fatigue Scale (PFS)		p
	Low Fatigue PFS < 3.3 (points) (n = 25)	High Fatigue PFS > 3.3 (points) (n = 12)	
Age mean (years)	65.64 (10.94)	64.92 (10.78)	0.85
BMI (points)	26.96 (4.73)	26.66 (5.93)	0.87
Years of diagnosis (years)	6.68 (4.8)	6.17 (4.72)	0.76
HY (points)	2.06 (0.48)	2.33 (0.57)	0.14
MMSE (points)	27.16 (3.17)	26.22 (3.52)	0.47
GDS (points)	3.72 (2.92)	4.41 (3.11)	0.51
UPDRS - ADL (points)	9.84 (5.58)	12.08 (5.72)	0.26
UPDRS - MOTOR (points)	19.96 (9.28)	23.00 (11.16)	0.38
UPDRS - TOTAL (points)	29.80 (13.15)	35.08 (14.52)	0.27

BMI = Body mass index; HY = Modified Hoehn & Yahr Scale; MMSE = Mini Mental State Examination; GDS = Geriatric Depression Scale; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ADL = Activities of Daily Living; PFS = Parkinson's Fatigue Scale.

Table 2 - Correlation between balance parameters and Parkinson Fatigue Scale.

	Parkinson Fatigue Scale (PFS)				
	R	p	R	p	
ACOP-Bipodal (cm ²)	-0.04	0.812	ACOP-Tandem CE	0.08	0.628
ACOP-Tandem OE (cm ²)	0.07	0.641	ACOP-Tandem DT	-0.09	0.571
MVelocAP-Bipodal (cm/s)	0.12	0.472	MVelocML-Bipodal	0.17	0.304
MVelocAP-Tandem OE (cm/s)	0.08	0.634	MVelocML-Tandem OE	0.12	0.447
MVelocAP-Tandem CE (cm/s)	0.06	0.705	MVelocML-Tandem CE	0.08	0.621
MVelocAP-Tandem DT (cm/s)	0.09	0.559	MVelocML-Tandem DT	0.16	0.338
RMSAP-Bipodal (cm)	0.03	0.829	RMSML-Bipodal	-0.12	0.471
RMSAP-Tandem OE (cm)	0.02	0.894	RMSML-Tandem OE	0.05	0.752
RMSAP-Tandem CE (cm)	0.02	0.902	RMSML-Tandem CE	0.06	0.686
RMSAP-Tandem DT (cm)	0.16	0.339	RMSML-Tandem DT	-0.02	0.881

ACOP = 95% confidence ellipse area of COP (cm²); MVeloc = mean velocity (cm/s); RMS = root mean Square of COP sway (cm); AP = antero-posterior; ML = medio-lateral; OE = open eyes; CE = closed eyes; DT = dual task; PFS = Parkinson's Fatigue Scale (points).

Table 3 - Comparison of ACOP between low-fatigue *versus* high-fatigue groups.

ACOP (cm ²)	Parkinson Fatigue Scale (PFS)		
	Low Fatigue PFS < 3.3 (points) (n = 25)	High Fatigue PFS > 3.3 (points) (n = 12)	p
Bipedal	0.69 [0.24-7.79]	0.98 [0.53-1.56]	0.18
Tandem OE	2.17 [0.71-9.21]	2.61 [1.11-8]	0.24
Tandem CE	2.96 [0.81-11.44]	3.03 [1.39-9.10]	0.68
Tandem DT	2.23 [0.67-6.49]	1.93 [0.78-8.32]	0.39

ACOP = 95% confidence ellipse area of COP (cm²); OE = open eyes; CE = closed eyes; DT = dual task; PFS = Parkinson's Fatigue Scale (points). Variables are shown by median and interquartile ranges.

Table 4 - Comparison of MVeloc AP and ML between low-fatigue *versus* high-fatigue groups.

MVeloc AP (cm/s)	Parkinson Fatigue Scale (PFS)		
	Low Fatigue PFS < 3.3 (points) (n = 25)	High Fatigue PFS > 3.3 (points) (n = 12)	p
Bipedal	1.69 [0.93-2.82]	1.94 [1.10-4.35]	0.13
Tandem OE	2.03 [0.95-5.08]	2.24 [1.24-4.52]	0.32
Tandem CE	2.42 [0.58-6.55]	2.66 [1.40-4.69]	0.41
Tandem DT	1.88 [1.11-4.29]	2.53 [1.26-4.64]	0.16
MVeloc ML (cm/s)			
Bipedal	1.62 [0.87-2.87]	1.70 [1.12-3.57]	0.17
Tandem OE	1.83 [1.16-3.03]	1.96 [1.55-3.65]	0.18
Tandem CE	1.99 [1.35-3.88]	2.33 [1.73-3.70]	0.32
Tandem DT	1.91 [1.17-2.93]	2.19 [1.42-4.07]	0.09

MVeloc = mean velocity (cm/s); AP = antero-posterior; ML = medio-lateral; OE = open eyes; CE = closed eyes; DT = dual task; PFS = Parkinson's Fatigue Scale (points). Variables are shown by median and interquartile ranges.

Table 5 - Comparison of RMS AP and ML between low-fatigue *versus* high-fatigue groups.

RMS AP (cm)	Parkinson Fatigue Scale (PFS)		
	Low Fatigue PFS < 3.3 (points) (n = 25)	High Fatigue PFS > 3.3 (points) (n = 12)	p
Bipedal	1.38 [0.78-4.70]	1.70 [0.94-3.01]	0.51
Tandem OE	2.52 [0.99-6.46]	2.69 [1.66-4.47]	0.34
Tandem CE	3.31 [1.34-6.26]	3.18 [1.74-5.59]	0.96
Tandem DT	2.48 [1.15-4.79]	2.34 [1.42-5.29]	0.76
RMS ML (cm)			
Bipedal	1.40 [0.51-3.02]	1.68 [0.70-2.99]	0.93
Tandem OE	2.10 [1.04-4.75]	2.43 [1.23-3.99]	0.26
Tandem CE	2.48 [1.42-4.01]	2.56 [1.39-5.51]	0.66
Tandem DT	2.04 [1.05-2.97]	2.04 [1.12-4.25]	0.91

RMS = root mean Square of COP sway (cm); AP = antero-posterior; ML = medio-lateral; OE = open eyes; CE = closed eyes; DT = dual task; PFS = Parkinson's Fatigue Scale (points). Variables are shown by median and interquartile ranges.

Discussion

Our findings show no correlation between fatigue and posture control, and also no significant differences were found between individuals classified under the “low fatigue” and “high fatigue” categories, in terms of the three balance parameters assessed: ACOP; MVeloc and RMS AP and ML.

The study correlating fatigue and posture control parameters reports no significant correlation between the outcomes. To the best of our knowledge, this is the first study addressing the relationship between these factors. So far, correlations between fatigue and anxiety, cognitive apathy and day-time sleepiness^{2,17}, severity of the disease (according to the Modified Hoehn Yahr Scale), PD's motor signs and symptoms, loss of interest in routine tasks, diffi-

culty concentrating, difficulty falling asleep at night¹⁷ and visual-spatial skills⁴ have been addressed. This study shows a need for studies addressing the relationship between fatigue and PD's motor symptoms, especially balance, so that the impact of fatigue on PD's motor symptoms is clarified. Studies using regression analyses to verify how fatigue is associated with balance and other motor symptoms are encouraged by this study's authors.

Additionally, no difference was found when posture control was compared between the low fatigue and high fatigue groups. The initial hypothesis was that individuals reporting fatigue would experience greater posture instability; the results, however, do not confirm this. This could be explained by the fact that there are evidence supporting fatigue as a non-motor symptom in PD³⁷. Also, such an outcome may be due to the way fatigue was assessed, that is, using a subjective instrument that exclusively relies on the individuals' perceptions. Additionally, the participants did not experience fatigue at the time balance was assessed. The secondary objective was to compare posture control between a group of individuals reporting fatigue and a group of individuals who did not report fatigue in their daily lives. That is, the participants had to identify fatigue as a factor that interfered in their routine tasks rather than after a test that provoked fatigue. Santos et. al. compared the gait of individuals with PD and healthy individuals before and after a fatiguing condition was introduced and verified that both groups presented changes in their gait after the situation that generated fatigue, suggesting fatigue negatively affects the gait of individuals. Note that the authors did not analyze data concerning balance³⁸.

Baer et. al. addressed the balance and gaits of individuals with PD at two points in time: before and after a fatiguing condition was introduced²⁵ and verified that individuals with PD, who experienced a fatiguing condition, did not demonstrate significant decrements in anticipatory balance responses, adaptive balance responses, sensory organization, dynamic gait, or gait characteristics. These results corroborate the finding that fatigue does not influence posture control among individuals with PD.

Integration of motor stimuli and cognitive, emotional, limbic and motivational information portrays one of the main functions of the basal ganglia³⁹. Changes in the balance of neurotransmitters (especially serotonergic ones) in this region, as occurs in PD, would be responsible for compromising this integration^{39,40}. Considering that posture control and motor planning are compromised among individuals with PD, individuals can use compensatory strategies (increasing attention and cognitive demands) to successfully perform a given motor task⁴¹. In normal situations, a lack of motivation may affect one's sensation of fatigue. In a test situation, however, there is a cognitive and limbic stimulus resulting from the individuals' desire to perform properly a task that is presented to

them; that is, a desire to obtain success may overcome one's sensation of fatigue so that an individual may still perform well in a test^{18,39}. Moreover, there is evidence that reward systems, which may be activated when in the face of a task, impact one's perception of fatigue⁴²⁻⁴⁴, and also that the caudate nucleus is associated with motivation and reward^{45,46}, though these specific mechanisms have not been clearly shown to exist in PD yet⁴⁷. Therefore, our proposition is that, in an attempt for a individual to achieve his/her goal of maintaining a given posture for a period of time that is determined in a test, s/he may use attention and conscious mechanisms for a previously automatic task to be effectively performed⁴⁸. This is a very interesting idea because, even when individuals experience high levels of fatigue, they may positively manage fatigue and effectively respond to treatments intended to improve posture instability. Even though fatigue is considered one of the most disabling symptoms of PD, its relationship to balance is not fully understood. This study's findings, together with those reported in the literature²⁵, suggest there is no correlation between fatigue and balance, and even though individuals with PD report fatigue or experience situations of fatigue, they do not present greater posture instability than individuals with PD who do not report fatigue. Even though there is no clearly defined definition, etiology and classification, fatigue is mostly considered a non-motor symptom of PD. Fatigue can be classified as central, physical, cognitive, peripheral fatigue or a combination of different mechanisms¹. Despite a perception that fatigue can be subjective, individuals with PD reporting high levels of fatigue present atrophic dorsal striatum (specifically in the caudate nucleus) and insula, while their healthy counterparts reporting high levels of fatigue, matched according to age, do not present this change, which shows that fatigue is a component of the physiology of PD⁴⁷.

Study limitations

There are some limitations for this study: the sample is reduced, so the research is susceptible to a type II error; fatigue was assessed by a valid, but subjective instrument; only static balance was evaluated; participants were limited to PD 1.5-3 H&Y.

Conclusion

Our findings suggest that there is no correlation between fatigue and balance, and that individuals with moderate to high fatigue do not present worse balance impairments, as compared with individuals with low fatigue.

References

- Chong R, Albor L, Wakade C, Morgan J. The dimensionality of fatigue in Parkinson's disease. *J Transl Med.* 2018;16:192. doi
- Siciliano M, Trojano L, De Micco R, De Mase A, Garramone F, Russo A, et al. Motor, behavioural, and cognitive correlates of fatigue in early, de novo Parkinson disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;45:63-8. doi
- Berardelli A, Conte A, Fabbrini G, Bologna M, Latorre A, Rocchi L, et al. Pathophysiology of pain and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:S226-8. doi
- Kluger BM, Pedersen KF, Tysnes OB, Ongre SO, Øygarden B, Herlofson K. Is fatigue associated with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;37:87-91. doi
- Franssen M, Winward C, Collett J, Wade D, Dawes H. Interventions for fatigue in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1675-8. doi
- Dogan VB, Koksals A, Dirican A, Baybas S, Dirican A, Dogan GB. Independent effect of fatigue on health-related quality of life in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2015;36(12):2221-6. doi
- Stocchi F, Abbruzzese G, Ceravolo R, Cortelli P, D' Amelio M, De Pandis MF, et al. Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. *Neurology.* 2014;83(3):215-20. doi
- Elbers RG, Van Wegen EEH, Verhoef J, Kwakkel G. Impact of fatigue on health-related quality of life in patients with Parkinson's disease: a prospective study. *Clin Rehabil.* 2014;28(3):300-11. doi
- Miwa H, Miwa T. Fatigue in patients with Parkinson's disease: impact on quality of life. *Intern Med.* 2011;50(15):1553-8. doi
- Havlikova E, Rosenberger J, Nagyova I, Dubayova Z, Gdovinova JP, Van Dijk JW, et al. Impact of fatigue on quality of life in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2008;15(5):475-80. doi
- Sáez-Francàs N, Hernández-Vara J, Roso MC, Martín JA, Brugué MC. The association of apathy with central fatigue perception in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurosci.* 2013;127(2):237-44. doi
- Metta V, Logishetty K, Martinez-Martin P, Gage HM, Schartau PES, Kaluarachchi TK, et al. The possible clinical predictors of fatigue in parkinson's disease: a study of 135 patients as part of international nonmotor scale validation project. *Parkinsons Dis.* 2011;2011:125271. doi
- Chou KL, Gilman S, Bohnen NI. Association between autonomic dysfunction and fatigue in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2017;377:190-2. doi
- Valko PO, Waldvogel D, Weller M, Bassetti CL, Held U, Baumann CR. Fatigue and excessive daytime sleepiness in idiopathic Parkinson's disease differently correlate with motor symptoms, depression and dopaminergic treatment. *Eur J Neurol.* 2010;17(12):1428-36. doi
- Chung S, Bohnen NI, Albin RL, Frey KA, Müller MLTM, Chervin RD. Insomnia and sleepiness in Parkinson disease: associations with symptoms and comorbidities. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(11):1131-7. doi
- Skorvanek M, Nagyova I, Rosenberger J, Saeedian RG, Groothoff JW, Gdovinova Z, et al. Clinical determinants of primary and secondary fatigue in patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2013;260(6):1554-61. doi
- Solla P, Cannas A, Mulas CS, Perra S, Corona A, Bassareo PP, et al. Association between fatigue and other motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease patients. *J Neurol.* 2014;261(2):382-91.
- Friedman JH, Brown RG, Comella C, Garber CE, Krupp LB, Lou J, et al. Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord.* 2007;22(3):297-308. doi
- Goldman JG, Stebbins GT, Leung V, Tilley BC, Goetz CG. Relationships among cognitive impairment, sleep, and fatigue in Parkinson's disease using the MDS-UPDRS. *Park Relat Disord.* 2014;20(11):1135-9. doi
- Foster ER, Golden L, Duncan RP, Earhart GM. Community-based argentine tango dance program is associated with increased activity participation among individuals with parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(2):240-9. doi
- Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Park Relat Disord.* 2005;11(1):49-55. doi
- Garber CE, Friedman JH. Effects of fatigue on physical activity and function in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 2003;60(7):1119-24. doi
- Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Rivas SP, Fernandez AL, Lai EC, et al. The relation of falls to fatigue, depression and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 2012;67(6):326-30. doi
- Helbostad JL, Leirfall S, Moe-Nilssen R, Sletvold O. Older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2007;62(9):1010-5. doi
- Baer M, Klemetson B, Scott D, Murtishaw AS, Navalta JW, Kinney JW, et al. Effects of fatigue on balance in individuals with Parkinson disease: influence of medication and brain-derived neurotrophic factor genotype. *J Neurol Phys Ther.* 2018;42(2):61-71. doi
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1992;55(3):181-4. doi
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427-42. doi
- Fahn S, Elton R. Unified rating scale for Parkinson's disease. *Recent Developments in Parkinson's Disease.* 1987;2:153-63.
- Folstein MF, Susan E, McHugh RM. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17(1):37-49. doi
- Lopez FV, Split M, Filoteo JV, Litvan I, Moore RC, Pirogovsky-Turk E, et al. Does the geriatric depression scale measure depression in parkinson's disease? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(12):1662-70. doi

32. Kummer A, Scalzo P, Cardoso F, Teixeira AL. Evaluation of fatigue in Parkinson's disease using the Brazilian version of Parkinson's fatigue scale. *Acta Neurol Scand.* 2011;123(2):130-6. doi
33. Santos SM, Da Silva RA, Terra MB, Almeida IA, De Melo LB, Ferraz HB. Balance versus resistance training on postural control in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53(2):173-83. doi
34. Terra MB, Da Silva RA, Bueno MEB, Ferraz HB, Smaili SM. Center of pressure-based balance evaluation in individuals with Parkinson's disease: a reliability study. *Physiother Theory Pract.* 2020;36(7):826-33. doi
35. Garcia IQ, Pessoa IA, Monteiro B, Daniel F, Lemos L, Espirito-Santo H. Propriedades psicométricas da versão Torga do Teste Stroop. *Rev Port Investig Comport e Soc.* 2016;2(2):55-64. doi
36. Da Silva RA, Bilodeau M, Parreira RB, Teixeira DC, Amorim CF. Age-related differences in time-limit performance and force platform-based balance measures during one-leg stance. *J Electromyogr Kinesiol.* 2013;23(3):634-9. doi
37. Fabbrini G, Latorre A, Suppa A, Bloise M, Frontoni M, Berardelli A. Fatigue in Parkinson's disease: motor or non-motor symptom? *Park Relat Disord.* 2013;19(2):148-52. doi
38. Santos PCR, Gobbi LTB, Orcioli-Silva D, Simieli L, van Dieën JH, Barbieri FA. Effects of leg muscle fatigue on gait in patients with Parkinson's disease and controls with high and low levels of daily physical activity. *Gait Posture.* 2016;47:86-91. doi
39. Pavese N, Metta V, Bose SK, Chaudhuri KR, Brooks DJ. Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain.* 2010;133(11):3434-43. doi
40. Nassif DV, Pereira JS. Fatigue in Parkinson's disease: concepts and clinical approach. *Psychogeriatrics.* 2018;18(2):143-50. doi
41. Peterson DS, Horak FB. Neural control of walking in people with Parkinsonism. *Physiology.* 2016;31(2):95-107. doi
42. Boksem MAS, Tops M. Mental fatigue: costs and benefits. *Brain Res Rev.* 2008;59(1):125-39. doi
43. Pardini M, Krueger F, Raymont V, Grafman J. Ventromedial prefrontal cortex modulates fatigue after penetrating traumatic brain injury. *Neurology.* 2010;74(9):749-54. doi
44. Dobryakova E, Deluca J, Genova HM, Wylie GR. Neural correlates of cognitive fatigue: cortico-striatal circuitry and effort-reward imbalance. *J Int Neuropsychol Soc.* 2013;19(8):849-53. doi
45. Aupperle RL, Melrose AJ, Francisco A, Paulus MP, Stein MB. Neural substrates of approach-avoidance conflict. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(2):449-62. doi
46. Yamada H, Matsumoto N, Kimura M. Tonicly active neurons in the primate caudate nucleus and putamen differentially encode instructed motivational outcomes of action. *The Journal of Neuroscience.* 2004;24(14):3500-10. doi
47. Kluger BM, Zhao Q, Tanner JJ, Schwab NA, Levy SA, Burke SE, et al. Structural brain correlates of fatigue in older adults with and without Parkinson's disease. *NeuroImage Clin.* 2019;22:101730. doi
48. Schoneburg B, Mancini M, Horak F, Nutt JG. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(11):1474-82. doi

Corresponding author

Marcelle Brandão Terra, Universidade Estadual de Londrina, Departamento de Fisioterapia, Londrina, PR, Brazil.
E-mail: celledterra@gmail.com.

Manuscript received on September 15, 2021

Manuscript accepted on May 5, 2022



Motriz. The Journal of Physical Education. UNESP. Rio Claro, SP, Brazil
- eISSN: 1980-6574 - under a license Creative Commons - Version 4.0

ARTIGO 2**ASSOCIATION BETWEEN THE MDS-UPDRS AND FATIGUE IN PARKINSON'S DISEASE: CROSS-SECTIONAL STUDY**

Será submetido ao periódico Parkinsonism and Related Disorders

Associação entre a fadiga e a MDS-UPDRS em indivíduos com doença de Parkinson: estudo transversal

Association between the MDS-UPDRS and fatigue in Parkinson's disease: cross-sectional study.

Marcelle Brandão Terra¹; Josiane Lopes²; Maria Eduarda Brandão Bueno¹; Luzia Aparecida Trinca³; Suhaila Mahmoud Smaili⁴

¹ PT, MSc, Neurofunctional Physical Therapy Research Group (GPFIN), Graduate program in Rehabilitation Sciences – State University of Londrina, Paraná, Brazil

² PT, PhD, Department of Physiotherapy – State University of Midwest, Guarapuava, Paraná, Brazil

³ Institute of Biosciences, Department of Biodiversity Biostatistics - State University of Sao Paulo (UNESP), Botucatu, São Paulo, Brazil

⁴ PT, PhD, Department of Physiotherapy, Neurofunctional Physical Therapy Research Group (GPFIN), Master's and Doctoral degree program in Rehabilitation Sciences – State University of Londrina, Paraná, Brazil

Resumo:

Introdução: A fadiga é importante no contexto doença de Parkinson (DP), tendo em vista que um terço dos pacientes a classificam como o sintoma que mais os restringe em suas atividades de vida diária (AVDs). O objetivo foi verificar a associação entre a fadiga e os sintomas não motores e motores da DP. **Métodos:** Estudo transversal, que incluiu 100 indivíduos com DP. Inicialmente, foram coletados dados demográficos e clínicos (escala de Hoehn Yahr modificada - HY, ansiedade, depressão). Para avaliação dos sintomas não motores e motores da DP foi aplicada a Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). A fadiga foi avaliada por meio da Parkinson Fatigue Scale. **Resultados:** maior pontuação na HY, maior severidade dos aspectos não motores das experiências de vida diária e dos aspectos motores de experiências de vida diária, mais complicações motoras e maior ansiedade e depressão foram observados no grupo "fadiga". A fadiga teve associação com menor dose diária equivalente de levodopa (LEDD) e maior índice de massa corporal (IMC), ansiedade e depressão, presença de sintomas não motores. **Conclusão:** Os sintomas não motores são mais determinantes para a fadiga do que a condição motora em si, com associação entre a fadiga e maiores pontuações no IMC, maior ansiedade e depressão, menor LEDD, maior severidade dos aspectos não motores das experiências de vida diária. Os indivíduos do grupo "fadiga" tiveram maior pontuação no HY, ansiedade e depressão, piores sintomas não motores e motores relacionados as atividades de vida diária, além de complicações motoras.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Sinais e Sintomas, Fadiga.

1. Introdução

A fadiga é muito prevalente na doença de Parkinson (DP), acometendo cerca de 50% dos indivíduos [1]. Evidências sugerem que a fadiga é um sintoma intrínseco (e não secundário) à patologia da DP [2]. Em razão disso, alguns mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos, como a associação entre fadiga e aumento de marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, citocinas e interleucina-6) [3,4]; redução da perfusão no lobo frontal [5,6]; menor quantidade de marcadores serotoninérgicos nos núcleos putâmen, caudado, estriado e no tálamo, assim como no giro do cíngulo anterior, amígdala e ínsula [6]; além de redução da conectividade na área motora suplementar e aumento da conectividade na área pré-frontal e giro do cíngulo posterior [7].

A presença de fadiga apresenta importante impacto no contexto clínico, manejo e progressão da doença, tendo em vista que um terço dos pacientes a classificam como o sintoma que mais os restringe em suas atividades de vida diária [8]. Até o momento, estudos apontam que há associação entre a fadiga e outros sintomas não motores da DP, especialmente as alterações de humor, distúrbios do sono e sintomas depressivos, assim como com a severidade da doença, sintomas motores e dependência para a realização das atividades de vida diária [1,9–12]. Apesar destas evidências, outros estudos, contrariamente, revelam que não há associação entre a fadiga e a duração da doença [13] e os sintomas motores [14]. Um exemplo disso, são os achados que não associam a fadiga com a instabilidade postural, sintoma que integra a tétrede clássica da doença, e é limitante para as atividades funcionais, independência e participação social [15,16]. Ainda não é possível identificar, classificar e tratar a fadiga, com precisão, em indivíduos com DP. Sua associação com os demais sintomas da doença, tanto motores quanto não motores, ainda não é totalmente compreendida. Até onde sabemos, este estudo é o primeiro a analisar a associação entre as quatro partes da *Movement Disorder Society – Unified Parkinson's disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) (e de seus itens individualmente) e a fadiga na DP. Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar a associação entre a fadiga e os sintomas não motores, sintomas motores relacionados às atividades de vida diária, sinais motores e complicações motoras na DP. Adicionalmente, verificar a associação entre a fadiga e dados demográficos (idade, escolaridade, sexo, tempo desde o diagnóstico, índice de massa corporal e dose diária equivalente de levodopa), estadiamento da doença, depressão e ansiedade.

2. Métodos

2.1 *Desenho do estudo*

Este é um estudo observacional e transversal. Foi conduzido na Universidade Estadual de Londrina (UEL), durante o período de abril a dezembro de 2019 e abril a dezembro de 2022, no Centro de Pesquisa e Pós-graduação em Ciências da Reabilitação da UEL, Londrina, Paraná, Brasil. Este estudo foi aprovado pela Comitê de Ética em Pesquisa da UEL (parecer: 2.481.213 / CAAE: 82054718.3.0000.5231). Consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes, com participação inteiramente voluntária dos mesmos.

2.2 *Participantes*

Foram incluídos indivíduos com DP idiopática, confirmada por um especialista em transtornos do movimentos, de acordo com os critérios do Banco de Cérebros de Londres [17]; classificados entre os estágios 1,5 a 3 (leve a moderado) de acordo com escala de Hoehn & Yahr modificada [18]; em doses estáveis de medicação antiparkinsoniana nos três meses anteriores à avaliação; capazes de deambular de forma independente; sem alteração cognitiva (score ≥ 24) de acordo com o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) [19]; ausência de outras doenças neurológicas, musculoesqueléticas e/ou cardiovasculares que limitassem a coleta de dados.

2.3 *Medidas de avaliação*

As avaliações foram realizadas no Centro de Pesquisa e Pós-graduação em Ciências da Reabilitação da UEL. Primeiramente, dados demográficos foram coletados: sexo, idade, escolaridade, tempo de diagnóstico, índice de massa corporal (IMC), dose diária equivalente de levodopa (LEDD). O estadiamento da doença foi avaliado por meio da escala de Hoehn Yahr modificada (HY) [18]. A ansiedade e depressão por meio da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS-A e HADS-D) [20] e da Escala de Depressão Geriátrica (GDS). [21].

A *Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) foi utilizada para avaliar os sintomas da DP. É uma escala combinada de quatro domínios que avaliam de forma abrangente os sintomas da DP: Parte I – Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária (nM-EVD); Parte II – Aspectos Motores das Experiências da Vida

Diária (M-EVD); Parte III – Avaliação Motora (M-Av); Parte IV – Complicações Motoras (MCompl). Cada item tem pontuação que varia de 0 (normal) a 4 (severo) e pontuações totais são obtidas a partir da soma dos itens de cada parte. No total, a MDS-UPDRS compreende 65 itens e quanto maior a pontuação, maior a severidade dos sinais e sintomas da DP [22].

A fadiga foi avaliada por meio da versão brasileira da *Parkinson Fatigue Scale (PFS)* que inclui 16 itens e, por meio de autorrelato, avalia a percepção da fadiga, especificamente em indivíduos com DP [23]. É proposto que um escore (média da pontuação dos 16 itens) ≥ 3.3 pontos é discriminatório para a presença de fadiga. [24].

Para a aplicação de todos estes instrumentos, os participantes se encontravam na fase “on” da medicação (uma hora após a administração da medicação dopaminérgica).

2.3 *Análise estatística*

As análises foram realizadas por meio dos programas “IBM SPSS Statistics” versão 28.0 e R Core Team, 2022 [25]. Primeiramente, os dados demográficos e características clínicas dos participantes do estudo foram descritas, de acordo com a normalidade dos dados, verificada pelo teste de Shapiro Wilk. Para a apresentação das variáveis clínicas e demográficas foram consideradas a amostra total, a estratificação por sexo e a estratificação quanto à fadiga (“fadiga” e “não fadiga”), segundo a pontuação da escala PFS. Estes grupos foram comparados por meio do teste de Mann-Whitney.

Para verificar a associação entre as variáveis, foi realizada análise de regressão múltipla, controlada para covariáveis ou variáveis confundidoras (idade, sexo, escolaridade, LEDD e duração da doença), para verificar a associação entre a pontuação da fadiga (PFS) e: os dados demográficos e clínicos (idade, escolaridade, sexo, IMC, tempo de diagnóstico, LEDD, HADS-A e HADS-D) e as quatro partes da MDS-UPDRS. Posteriormente foi realizada análise de regressão múltipla para verificar a associação entre a pontuação total da escala de fadiga (PFS), e cada item, individualmente, da MDS-UPDRS (somente das partes que tiveram associação estatisticamente significativa na análise anterior). Por fim, foi realizada análise de regressão logística para verificar a associação entre a condição “não fadiga” ou “fadiga (binária), determinada por meio dos pontos de corte (escores) da PFS e as variáveis ou características demográficas e clínicas (idade, escolaridade, sexo, IMC, tempo de diagnóstico, HADS-A e HADS-D). Numa segunda análise investigou-se os itens das partes da MDS-UPDRS que tiveram associação significativa com a condição de fadiga.

Como usual nas análises múltiplas, aplicamos um procedimento para a seleção daquelas de maior relevância para explicar a resposta, exceto para as variáveis consideradas possíveis confundidoras, sempre mantidas no modelo. O método de seleção usado foi o *backward* (passo-atrás), ou seja, do ajuste mais complexo foi se eliminando, sequencialmente, a variável com menor relevância (pelo critério AIC – *Akaike Information Criterion*, relacionado ao Quadrado Médio Residual na análise linear) na explicação da resposta. O valor de P adotado foi <0.05 para significância estatística.

3. Resultados

3.1 Características dos participantes

Foram incluídos 100 indivíduos com DP, com mediana de idade de 68 [61-74] anos. A mediana do escore na PFS, para a amostra total, foi de 2,75 [1,95- 3,29]. De acordo com o ponto de corte estabelecido para a escala, 25% dos indivíduos apresentaram fadiga. Quando os indivíduos foram divididos por sexo, verificamos que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na LEDD ($P=0,027$), e nas pontuações da HADS-A ($P=0,033$) e HADS total ($P=0,026$), com menor dose de utilização de levodopa e maiores escores de ansiedade e depressão no grupo das mulheres. Os indivíduos foram homogêneos na demais variáveis demográficas e clínicas (Tabela 1).

3.2 Comparação entre as características demográficas e clínicas dos participantes dos grupos “não fadiga” e “fadiga”

A comparação entre os grupos estratificados quanto à presença ou não de fadiga (“não fadiga” e “fadiga”) está apresentada na Tabela 2. O grupo “fadiga” apresentou maior pontuação nas escalas: 1) HY ($P=0,009$); 2) nM-EVD ($P<0,001$), M-EVD ($P<0,001$) e M-Compl ($P=0,005$) da MDS-UPDRS; 3) HADS-A ($P=0,008$), HADS-D ($P<0,001$) e HADStotal ($P<0,001$) e 4) GDS ($P=0,006$).

3.3 Associação entre a pontuação da fadiga (PFS), dados demográficos, clínicos, partes I a IV da MDS-UPDRS e itens individuais da nM-EVD (análise de regressão linear múltipla)

Foi verificada associação linear positiva significativa entre a fadiga (PFS) e o IMC ($P=0,014$; coeficiente estimado 0,21), HADS total ($P=0,001$; coeficiente estimado 0,37) e nM-EVD da MDS-UPDRS ($P=0,013$; coeficiente estimado 0,33). Vale notar que tanto IMC quanto HADS apresentaram curvatura e, portanto, efeitos quadráticos foram incluídos para melhorar a explicação entre as variáveis.

Na análise dos itens da nM-EVD da MDS-UPDRS, houve associação linear entre a PFS e o item 1.11 – constipação ($P=0,003$; coeficiente estimado 0,23), e o item 1.13 – fadiga ($P<0,001$; coeficiente estimado 0,27). (Tabela 3)

3.4 Associação entre a condição da fadiga (PFS), dados demográficos, clínicos, partes da MDS-UPDRS e itens individuais da nM-EVD (análise de regressão logística)

Foi verificada associação entre a condição da fadiga (PFS) e a LEDD ($P=0,031$; OR= 0,48), revelando que quanto maior a dose da medicação dopaminérgica, menor a chance de o indivíduo pertencer ao grupo “fadiga” (fator de proteção). Também houve associação entre a condição PFS e a nM-EVD da MDS-UPDRS ($P<0,001$, OR= 3,74), apontando que quanto maior a pontuação na nM-EVD, maior a chance de o indivíduo ter fadiga (Tabela 4). Quando feita a análise item a item dos componentes nM-EVD da MDS-UPDRS, verificou-se associação entre a PFS e o item 1.13 – fadiga ($P=0,013$; OR= 2,13), o que significa que quanto maior a pontuação no item 1.13, maior a chance de o indivíduo apresentar fadiga (Tabela 4).

4. Discussão

Nosso estudo comparou indivíduos com e sem fadiga e maior pontuação na escala de HY, maior severidade dos sintomas não motores e motores relacionados às atividades de vida diária, mais complicações motoras e maior ansiedade e depressão foram observados no grupo “fadiga”. Adicionalmente, segundo as análises de regressão, a fadiga teve associação com menor LEDD (fator de proteção) e maior IMC, ansiedade, depressão e presença de sintomas não motores nas experiências de vida diária.

Para avaliação dos sinais e sintomas da DP, utilizamos a MDS-UPDRS, a qual é amplamente utilizada na pesquisa e prática clínica. Porém, muito frequentemente, somente a avaliação motora (parte III) é aplicada nos estudos. Assim, por meio da inclusão das quatro partes da MDS-UPDRS, realizamos uma análise pormenorizada dos sintomas da doença. Além disso, utilizamos um instrumento específico para avaliar a fadiga na DP (PFS). Acreditamos

que isto permite uma avaliação mais fidedigna do paciente e, por consequência, uma melhor compreensão da sintomatologia e das possíveis associações entre os sinais da doença com a fadiga.

4.1 Características dos participantes e comparação entre os grupos “não fadiga” e “fadiga”

A análise das características clínicas dos participantes se deu de duas formas: pela divisão da amostra por sexo e quanto à presença ou ausência de fadiga. A princípio, as mulheres apresentaram menor dose de medicação antiparkinsoniana (LEDD) e maior score na escala de ansiedade e depressão (HADS-A e HADS total) em comparação aos homens, porém não foram diferentes entre si quanto à pontuação na escala de fadiga (homens = 2,68 [1,54- 3,12] vs mulheres = 2,87 [2,15- 3,54]; P=0,11). Com relação à HADS-A, é importante ressaltar que, apesar das mulheres (8 [5,25-10]) terem pontuação mais alta que os homens (5,5 [2,25-9]) com valor de P=0,03, a mediana ficou abaixo do ponto de corte estabelecido para cada subescala (>11), não as classificando no estrato com ansiedade [26]. Sobre a fadiga, estudos com metodologia similar encontraram resultados concordantes com os nossos [27,28], porém Solla *et al.*, e Martinez-Martin *et al.* verificaram mais fadiga no sexo feminino [9,29]. Maiores níveis de fadiga também já foram descritos quando o sexo feminino está associado a doenças crônicas na população geral [30], o que sugere que a relação entre fadiga e as mulheres pode ser um resultado de fatores mais abrangentes, não atribuídos apenas à DP [10]. Apesar do motivo pelo qual mulheres possam apresentar mais fadiga não ser claro na literatura, hipotetizamos que por ser um sintoma subjetivo e complexo, pode sofrer influências no âmbito biopsicossial. Desta forma, além da DP, o contexto ao qual as mulheres são normalmente inseridas no Brasil, em especial idosas, é de sobrecarga de trabalho doméstico e cuidados com os familiares, falta de tempo para cuidar de si, e serviços não remunerados, por exemplo, que podem gerar tanto cansaço físico, como mental e emocional. Assim, reforçamos que mais estudos são necessários para a compreensão dos fenômenos que relacionam sexo e fadiga na DP.

Na comparação entre grupos, indivíduos com fadiga apresentaram maior pontuação na escala de HY, maior severidade dos aspectos não motores das experiências das atividades da vida diária (nM-EVD), aspectos motores de experiências das atividades da vida diária (M-EVD), complicações motoras (MCompl) e maior ansiedade e depressão (HADS-A, HADS-D, HADS total e GDS). Quanto ao estadiamento, ainda que a amostra tenha sido constituída por indivíduos pertencentes ao estadiamento leve a moderado da DP, os indivíduos do grupo

“fadiga” ficaram mais concentrados no estrato 2,5-3,0, enquanto os indivíduos do grupo “não fadiga” ficaram distribuídos no estrato 2,0-2,5. Com relação aos sintomas motores, não houve diferença entre os grupos na parte III da MDS-UPDRS (M-Av), que corresponde à avaliação motora em si. Foi verificada diferença entre os grupos na parte II da MDS-UPDRS (M-EVD), que avalia os aspectos motores, mas aqueles relacionados, especificamente, às experiências de vida diária. De forma similar, Nassif e colaboradores compararam indivíduos com e sem fadiga, avaliados por meio da Fatigue Severity Scale (FSS). Reportaram não haver diferença entre os grupos na UPDRS - M-Av, na LEDD, duração da doença e média de idade dos participantes, assim como não haver correlação da fadiga com estas variáveis [14]. Por outro lado, verificaram que indivíduos com fadiga apresentam pior qualidade de vida [14]. Estes resultados, juntamente com nossos achados, sugerem que indivíduos com fadiga não apresentam pior quadro motor e, sim, maior severidade dos sintomas não motores, redução da capacidade em realizar suas atividades de vida diária e pior qualidade de vida.

4.2 Associação entre fadiga e características demográficas e clínicas

A associação entre a fadiga, avaliada pela PFS, com as variáveis demográficas (idade, sexo, escolaridade, IMC) e clínicas (tempo de diagnóstico, LEDD, estadiamento da DP, ansiedade e depressão) em indivíduos com DP, estudadas por modelos regressão linear múltipla, resultou que a PFS teve associação linear positiva com o IMC e HADStotal. Isto significa que a pontuação estimada na escala de fadiga aumenta conforme o aumento do IMC e da HADS total. É importante destacar que, apesar do valor da mediana de ambos os grupos os classificar como sobrepeso, sem diferença estatística entre eles, ainda assim, o grupo “fadiga” teve IMC de 27,5 [24 – 31], enquanto o “não fadiga” de 25,8 [23 – 28] ($P=0,06$). Estudos relatam sobre mudança na massa corporal na DP, mas sem correlação significativa com fadiga [9]. Ao nosso conhecimento, a associação entre IMC e fadiga na DP ainda não é compreendida. São necessários mais estudos para explorar o possível impacto do IMC na fadiga e demais sintomas não motores da DP.

No que se refere à associação da fadiga com ansiedade e depressão, nossos achados convergem com os da literatura. Sabe-se que estes podem ser fatores confundidores para o diagnóstico da fadiga e diferenciá-la de outros sintomas neuropsiquiátricos, como a depressão, ansiedade, apatia, disfunção cognitiva e distúrbios do sono pode tornar-se um desafio clínico [31]. Nesse sentido, a pesquisa de Ongre e colaboradores acompanhou uma coorte de indivíduos com diagnóstico recente de DP por 9 anos, com objetivo de verificar a progressão da fadiga

(avaliada pela FSS) neste período de seguimento. Os autores verificaram associação entre maiores níveis de fadiga com: sintomas depressivos, dependência para as AVDs e melhor função cognitiva [10]. Apesar da associação da fadiga com outros sintomas não motores ser amplamente relatada na literatura, é importante ressaltar que há estudos que a definem como um sintoma primário e independente na DP, que pode estar presente já na fase prodrômica da doença [32,33]. O estudo de Nassif e colaboradores, por exemplo, corrobora com este conceito: foram excluídos da amostra todos os indivíduos que apresentavam possíveis fatores confundidores (sintomas depressivos, sonolência diurna, apatia, anemia, entre outros), e ainda assim, houve prevalência de fadiga de 39% [14]. Então, ao nosso ver, estes sintomas não podem ser considerados os únicos preditores da presença e gravidade de fadiga na DP.

Na análise de regressão logística binária, verificamos associação entre a condição da fadiga e a LEDD ($P=0,031$; $OR= 0,48$). Este achado evidencia que os indivíduos da nossa casuística que apresentaram maior dose diária de levodopa tiveram menor chance de pertencer ao grupo “fadiga”. Assim, sugere-se que o manejo adequado da medicação dopaminérgica pode ser considerado um fator de proteção. Entretanto, apesar de verificarmos este achado em nosso estudo, sabe-se que ainda não existem evidências suficientes que suportem o tratamento farmacológico específico para a fadiga na DP [32]. Há pesquisas acerca do tema, como a revisão sistemática de Franssen e colaboradores que incluiu 11 estudos com tratamento farmacológico, e destes, quatro relataram melhora significativa da fadiga no grupo intervenção com utilização das seguintes drogas: modafinil, bromocriptina, pramipexol e doxepin. Porém, concluiu-se que as evidências foram insuficientes para recomendação clínica robusta [34]. Adicionalmente, uma revisão sistemática conduzida por Elbers et. al, abordou as intervenções farmacológicas e não farmacológicas para a fadiga na DP. Em resumo, os resultados sugerem que rasagilina e modafinil são associadas à melhora da fadiga física; enquanto doxepin melhora a fadiga física e mental [35]. Entretanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela, devido à limitada qualidade das evidências (número de participantes, diagnóstico muito recente e impreciso da DP, alta taxa de *dropout*). Os autores concluíram que, até o momento, não há evidências suficientes de melhora da fadiga com a levodopa-carbidopa, memantina, cafeína, metilfenidato ou atividade física [35]. Em 2019, Seppi e colaboradores realizaram uma atualização sobre o tratamento dos sintomas não motores da DP, desenvolvida pelo comitê de medicina baseada em evidências da *Movement Disorder Society* [36]. Foi verificado que o tratamento com rasagilina pode ser considerado eficaz, entretanto, o estudo incluído na revisão apresenta amostra pequena, composta por 30 indivíduos, de modo que, clinicamente, o medicamento é classificado como possivelmente útil no tratamento da fadiga [37].

4.3 Associação entre a fadiga e MDS-UPDRS

Tendo em vista que a etiologia da fadiga ainda não é suficientemente esclarecida dentro do espectro da doença, e visando uma compreensão global, a associação dos sintomas não motores e dos sintomas motores da DP com a fadiga se deu pela inclusão das 4 partes da MDS-UPDRS. Na análise de regressão linear, verificamos que houve associação linear positiva entre a pontuação PFS e nM-EVD ($P=0,013$; $CE=0,33$). Na análise de regressão logística, verificou-se também associação da condição da fadiga com a parte nM-EVD da escala ($P<0,001$; $OR=3,74$). Esta parte explora as experiências da vida diária dos pacientes, relacionada aos aspectos não motores. A fadiga é considerada um sintoma não motor, que surge, juntamente com dor e comprometimento cognitivo leve, já nos estágios iniciais da DP [38]. Dessa forma, sua associação com a nM-EVD se alinha aos achados da literatura, e reforça a importância dos sintomas não motores no contexto da fadiga e DP.

Já com relação aos sintomas motores, não verificamos associação linear positiva com a M-EVD, que tem ênfase nas AVDs (tarefas para comer, vestir, higiene, virar-se na cama, sair da cama, entre outros), nem com o exame motor em si (M-Av da MDS-UPDRS relacionada à avaliação motora específica). Acerca deste tema, as evidências apresentam divergências: estudos apontam que na maioria dos pacientes não há associação da fadiga com a duração da doença [13,14] ou com a incapacidade motora [14], por outro lado, evidências sugerem que indivíduos com fadiga apresentam piores sintomas motores [9,11], são mais sedentários e apresentam pior capacidade funcional de exercício comparados aos que não tem fadiga [39].

Ou et al, em seu estudo, acompanharam um coorte de indivíduos com diagnóstico recente de DP, com intuito de explorar a frequência, evolução, fatores associados e de risco para fadiga ao longo de 3 anos. Verificaram que a prevalência de fadiga alterou pouco durante o seguimento (de 35,1% no início a 40,1% no final) e que ela se associou significativamente aos distúrbios do sono, ansiedade e pontuação da UPDRS-III, sendo que, maiores escores da UPDRS-III no início do estudo aumentou o risco de desenvolver fadiga após 1 ano [12]. Com relação ao equilíbrio, pesquisas demonstram que não há associação entre a fadiga e o controle postural [16] e que indivíduos com DP não apresentam piora do equilíbrio após serem submetidos a um protocolo provocador de fadiga [15].

Reiterando a inconsistência dos achados da literatura, a revisão sistemática com metanálise conduzida por Siciliano e colaboradores em 2018, incluiu 44 estudos com indivíduos com DP. Destes estudos, 20 continham desfecho UPDRS-III (avaliação motora): 11 relataram que a fadiga se associa com os sintomas motores e 9 demonstraram o contrário. O estudo traz à tona

a discussão de que, apesar do resultado da metanálise apontar para piora da condição clínica em indivíduos com fadiga, a mesma é considerada pequena: duração da doença - 0,93 anos; LEDD - 50,89 unidades; avaliação motora UPDRS – 4,99 pontos; HY - 0,33 pontos. Deste modo, é possível notar que a fadiga é um sintoma frequente e independente na DP, que aparece precocemente e persiste ao longo do curso da doença e que é fundamental estabelecer critérios diagnósticos uniformes para a fadiga relacionada à DP [1]

Em síntese, nossos achados apontam para a associação da fadiga com sintomas não motores, enquanto não há evidências suficientes tanto de nossa pesquisa quanto da literatura que suportem sua associação com os sintomas motores. De forma similar, ao verificar a associação entre a MDS-UPDRS e a qualidade de vida (PDQ-8) em 3206 indivíduos com DP, Skorvanek e colaboradores encontraram associação somente entre as partes I – nM-EVD e II – M-EVD da MDS-UPDRS e a QV. Os itens da parte nM-EVD mais importantes para determinar a QV foram depressão, apatia, dor e fadiga e da parte M-EVD, vestir, saliva e baba, fala, passatempos e outras atividades, tremor, *freezing* e sair da cama [40]. Ao pensar na deterioração da QV, há maior influência dos sintomas não motores (incluindo a fadiga) e das restrições na realização das AVDs decorrentes da disfunção motora, do que da condição motora em si.

Ao realizar a análise item a item da MDS-UPDRS, verificamos associação da fadiga com: constipação (nM-EVD) e fadiga (nM-EVD). A constipação é o sintoma pré-motor mais comum na DP, atingindo cerca de 80% dos indivíduos, e pode surgir até 20 anos antes do diagnóstico [38], juntamente com outras alterações no trato gastrointestinal, como a salivação em excesso e disfagia [41]. Existem algumas evidências que explicam este fenômeno, como a neurodegeneração do sistema nervoso entérico e a presença de corpos de Lewy ao longo de todo o trato gastrointestinal [40]. A associação da constipação com a fadiga pode ter ocorrido também devido a sua alta prevalência nos indivíduos com DP, além de sua presença tanto na fase prodrômica quando inicial da DP, e ratifica o impacto dos sinais não motores no contexto da doença. A associação com o item 1.13 (fadiga), fortalece a relevância em inserir questões sobre o sintoma em instrumentos de avaliação específicos para indivíduos com DP e de investigar o sintoma de forma mais aprofundada, caso seja verificada presença de fadiga no item 1.13 da MDS-UPDRS. Nesta, fica especificado na pergunta, que a fadiga em questão não é devida à sonolência ou condição emocional (tristeza). Já em outro exemplo, na *Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease* (NMSS) [42] há também somente uma questão sobre fadiga, porém relacionada ao sono. Até mesmo a *MDS - Non Motor Rating Scale*, que explora os sintomas não motores, tem somente duas perguntas sobre a fadiga [43]. Há outras escalas que avaliam sintomas de forma geral na DP, que não tem perguntas específicas sobre fadiga, o

que pode tornar o sintoma subestimado tanto no âmbito da pesquisa quanto na prática clínica [44–47].

Nossos achados, em conjunto aos da literatura, confirmam que a fadiga é um sintoma prevalente e de importante contextualização, desde a fase prodrômica, progressão e manejo da DP. Impacta negativamente na qualidade de vida e se relaciona com os sintomas não motores das experiências de vida diária. Apesar deste cenário, ainda é subestimado e insuficientemente compreendido no âmbito da pesquisa e na prática clínica, e seu tratamento, tanto farmacológico quanto não farmacológico ainda não é bem estabelecido. Portanto, este estudo aponta para a necessidade de futuras pesquisas que abordem: diagnóstico, manejo adequado, ensaios clínicos sobre terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas (atividade física, fisioterapia) efetivas para fadiga.

4.4 Potencialidades e limitações

Como potencialidades, abordamos os sintomas da DP de forma ampla, incluindo as quatro partes da MDS-UPDRS, assim como foi utilizada escala específica para a população com DP na avaliação da fadiga. Todas estas variáveis foram estudadas juntas em modelos de regressão. Por outro lado, o caráter transversal do estudo não nos permite explorar a relação de causa e efeito entre as variáveis. Além disso, não foi possível fazer um controle rigoroso do nível de atividade físico e da qualidade de sono dos participantes. Por fim, nossa amostra é proveniente de centros especializados e foram incluídos somente indivíduos nos estágios leve a moderado da doença e, portanto, estes resultados não podem ser aplicados a população geral com DP.

5. Conclusões

Nossos resultados revelaram que os sintomas não motores são mais determinantes para a fadiga do que a condição motora em si, com associação entre a fadiga e maiores pontuações no IMC, maior ansiedade e depressão, menor LEDD, maior severidade dos aspectos não motores das experiências de vida diária. Os indivíduos do grupo “fadiga” tiveram maior pontuação no HY, ansiedade e depressão, piores sintomas não motores e motores relacionados as atividades de vida diária, além de complicações motoras.

Referências

- [1] M. Siciliano, L. Trojano, G. Santangelo, R. De Micco, G. Tedeschi, A. Tessitore, Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis, *Movement Disorders*. 33 (2018) 1712–1723. <https://doi.org/10.1002/mds.27461>.
- [2] D. v. Nassif, J.S. Pereira, Fatigue in Parkinson's disease: concepts and clinical approach, *Psychogeriatrics*. 18 (2018) 143–150. <https://doi.org/10.1111/psyg.12302>.
- [3] D. Lindqvist, S. Hall, Y. Surova, H.M. Nielsen, S. Janelidze, L. Brundin, O. Hansson, Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease - Associations with depression, fatigue, and cognitive impairment, *Brain Behav Immun*. 33 (2013) 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.07.007>.
- [4] G. Morris, M. Berk, K. Walder, M. Maes, Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses, *BMC Med*. 13 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0259-2>.
- [5] K. Abe, M. Takanashi, T. Yanagihara, Fatigue in patients with Parkinson's disease, 2000.
- [6] N. Pavese, V. Metta, S.K. Bose, K.R. Chaudhuri, D.J. Brooks, Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction, *Brain*. 133 (2010) 3434–3443. <https://doi.org/10.1093/brain/awq268>.
- [7] A. Tessitore, A. Giordano, R. de Micco, G. Caiazzo, A. Russo, M. Cirillo, F. Esposito, G. Tedeschi, Functional connectivity underpinnings of fatigue in “Drug-Naïve” patients with Parkinson's disease, *Movement Disorders*. 31 (2016) 1497–1505. <https://doi.org/10.1002/mds.26650>.
- [8] K. Herlofson, J.P. Larsen, Measuring fatigue in patients with Parkinson's disease-the Fatigue Severity Scale, n.d.
- [9] P. Solla, A. Cannas, C.S. Mulas, S. Perra, A. Corona, P.P. Bassareo, F. Marrosu, Association between fatigue and other motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease patients, *J Neurol*. 261 (2014) 382–391. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7207-5>.
- [10] S.O. Ongre, I. Dalen, O.B. Tysnes, G. Alves, K. Herlofson, Progression of fatigue in Parkinson's disease – a 9-year follow-up, *Eur J Neurol*. 28 (2021) 108–116. <https://doi.org/10.1111/ene.14520>.
- [11] F. Stocchi, G. Abbruzzese, R. Ceravolo, P. Cortelli, M. D'Amelio, M.F. De Pandis, G. Fabbrini, C. Pacchetti, G. Pezzoli, A. Tessitore, M. Canesi, C. Iannaccone, M. Zappia, Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates, *Neurology*. 83 (2014) 215–220. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000587>.
- [12] R. Ou, Y. Hou, K. Liu, J. Lin, Z. Jiang, Q. Wei, L. Zhang, B. Cao, B. Zhao, W. Song, H. Shang, Progression of Fatigue in Early Parkinson's Disease: A 3-Year Prospective Cohort Study, *Front Aging Neurosci*. 13 (2021). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.701906>.
- [13] E. Havlikova, J. Rosenberger, I. Nagyova, B. Middel, T. Dubayova, Z. Gdovinova, J. W. Groothoff, J. P. van Dijk, Clinical and psychosocial factors associated with fatigue in patients with Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat Disord*. 14 (2008) 187–192. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.07.017>.
- [14] D.V. Nassif, J.S. Pereira, Fatigue in Brazilian patients with Parkinson's disease, *Dementia e Neuropsychologia*. 16 (2022) 237–243. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2021-0083>.
- [15] M. Baer, B. Klemetson, D. Scott, A.S. Murtishaw, J.W. Navalta, J.W. Kinney, M.R. Landers, Effects of Fatigue on Balance in Individuals with Parkinson Disease: Influence of Medication and Brain-Derived Neurotrophic Factor Genotype, *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 42 (2018) 61–71. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000213>.
- [16] M.B. Terra, I.K.F. Caramaschi, H.A.G. de O. Araújo, R.J. de Souza, T.C.O. da Silva, T.S. Nascimento, V.S. Probst, S.M. Smaili, Is fatigue associated with balance in Parkinson's disease?, *Motriz: Revista de Educação Física*. 28 (2022). <https://doi.org/10.1590/s1980-657420220013921>.

- [17] A.J. Hughes, S.E. Daniel, L. Kilford, A.J. Lees, Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases, (1992) 181–184.
- [18] M.M. Hoehn, M.D. Yahr, Parkinsonism: onset, progression, and mortality, 17 (1967).
- [19] and P.R. McHugh. Folstein, Marshal F., Susan E. Folstein, "Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.," J Psychiatr Res. 12 (1975) 189–198.
- [20] A.S. Zigmond, R.P. Snaith, The Hospital Anxiety and Depression Scale, 1983.
- [21] et al. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res. 1982;17(1):37-49. 6., J Psychiatr Res. 17 (1982) 37-49.6.
- [22] C.G. Goetz, B.C. Tilley, S.R. Shaftman, G.T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, M.B. Stern, R. Dodel, B. Dubois, R. Holloway, J. Jankovic, J. Kulisevsky, A.E. Lang, A. Lees, S. Leurgans, P.A. LeWitt, D. Nyenhuis, C.W. Olanow, O. Rascol, A. Schrag, J.A. Teresi, J.J. van Hilten, N. LaPelle, P. Agarwal, S. Athar, Y. Bordelan, H.M. Bronte-Stewart, R. Camicioli, K. Chou, W. Cole, A. Dalvi, H. Delgado, A. Diamond, J.P. Dick, J. Duda, R.J. Elble, C. Evans, V.G. Evidente, H.H. Fernandez, S. Fox, J.H. Friedman, R.D. Fross, D. Gallagher, C.G. Goetz, D. Hall, N. Hermanowicz, V. Hinson, S. Horn, H. Hurtig, U.J. Kang, G. Kleiner-Fisman, O. Klepitskaya, K. Kompoliti, E.C. Lai, M.L. Leehey, I. Leroi, K.E. Lyons, T. McClain, S.W. Metzger, J. Miyasaki, J.C. Morgan, M. Nance, J. Nemeth, R. Pahwa, S.A. Parashos, J.S.J.S. Schneider, A. Schrag, K. Sethi, L.M. Shulman, A. Siderowf, M. Silverdale, T. Simuni, M. Stacy, M.B. Stern, R.M. Stewart, K. Sullivan, D.M. Swope, P.M. Wadia, R.W. Walker, R. Walker, W.J. Weiner, J. Wiener, J. Wilkinson, J.M. Wojcieszek, S. Wolfrath, F. Wooten, A. Wu, T.A. Zesiewicz, R.M. Zweig, Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results, Movement Disorders. 23 (2008) 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>.
- [23] A. Kummer, P. Scalzo, F. Cardoso, A.L. Teixeira, Evaluation of fatigue in Parkinson's disease using the Brazilian version of Parkinson's Fatigue Scale, Acta Neurol Scand. 123 (2011) 130–136. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01364.x>.
- [24] R.G. Brown, A. Dittner, L. Findley, S.C. Wessely, The Parkinson fatigue scale, Parkinsonism Relat Disord. 11 (2005) 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.07.007>.
- [25] V.Austria.U. R Core Team. R Foundation for Statistical Computing, R: A language and environment for statistical computing. , (2022).
- [26] C. Rodriguez-Blazquez, B. Frades-Payo, M.J. Forjaz, J. de Pedro-Cuesta, P. Martinez-Martin, M. Aguilar, P. Quilez-Ferrer, M. Álvarez Saúco, A. Bayés, M. Blázquez, A. Bergareche, V. Campos, M. Carballo, M.J. Catalán, J. Chacón, E. Cubo, J.M. Fernández-García, P. García-Ruiz-Espiga, J. Kulisevsky, G. Linazasoro, J. López del Val, J.C. Martínez-Castrillo, A. Mendoza, P. Mir, I. Posada, F. Vallderiola, L. Vela, F. Vivancos, I. Ybot, Psychometric attributes of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Parkinson's disease, Movement Disorders. 24 (2009) 519–525. <https://doi.org/10.1002/mds.22321>.
- [27] P. Hagell, L. Brundin, Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 80 (2009) 489–492. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.159772>.
- [28] X. Guo, W. Song, K. Chen, X.P. Chen, Z. Zheng, B. Cao, R. Huang, B. Zhao, Y. Wu, H.F. Shang, Gender and onset age-related features of non-motor symptoms of patients with Parkinson's disease - A study from Southwest China, Parkinsonism Relat Disord. 19 (2013) 961–965. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.06.009>.
- [29] P. Martinez-Martin, C.F. Pecurariu, P. Odin, J.J. Van Hilten, A. Antonini, J.M. Rojo-Abuin, V. Borges, C. Trenkwalder, D. Aarsland, D.J. Brooks, K.R. Chaudhuri, Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease, J Neurol. 259 (2012) 1639–1647. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6392-3>.

- [30] A. Lerdal, T. Moum, A.K. Wahl, T. Rustøen, B.R. Hanestad, Fatigue in the general population: A translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale, *Scand J Public Health*. 33 (2005) 123–130. <https://doi.org/10.1080/14034940410028406>.
- [31] J.H. Friedman, G. Alves, P. Hagell, J. Marinus, L. Marsh, P. Martinez-Martin, C.G. Goetz, W. Poewe, O. Rascol, C. Sampaio, G. Stebbins, A. Schrag, Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease, *Movement Disorders*. 25 (2010) 805–822. <https://doi.org/10.1002/mds.22989>.
- [32] V.S. Kostić, A. Tomić, M. Ječmenica-Lukić, The Pathophysiology of Fatigue in Parkinson's Disease and its Pragmatic Management, *Mov Disord Clin Pract*. 3 (2016) 323–330. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12343>.
- [33] D. v. Nassif, J.S. Pereira, Fatigue in Parkinson's disease: concepts and clinical approach, *Psychogeriatrics*. 18 (2018) 143–150. <https://doi.org/10.1111/psyg.12302>.
- [34] M. Franssen, C. Winward, J. Collett, D. Wade, H. Dawes, Interventions for fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis, *Movement Disorders*. 29 (2014) 1675–1678. <https://doi.org/10.1002/mds.26030>.
- [35] R.G. Elbers, J. Verhoef, E.E.H. van Wegen, H.W. Berendse, G. Kwakkel, Interventions for fatigue in Parkinson's disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 (2015). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010925.pub2>.
- [36] K. Seppi, K. Ray Chaudhuri, M. Coelho, S.H. Fox, R. Katzenschlager, S.P. Lloret, D. Weintraub, C. Sampaio, Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review, *Movement Disorders*. (2019) 1–19. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>.
- [37] T.T. Lim, B.M. Kluger, R.L. Rodriguez, I.A. Malaty, R. Palacio, O.O. Ojo, S. Patel, Y. Gujrati, B. Nutter, C. Swartz, C. Hennessy, H.H. Fernandez, Rasagiline for the symptomatic treatment of fatigue in Parkinson's disease, *Movement Disorders*. 30 (2015) 1825–1830. <https://doi.org/10.1002/mds.26429>.
- [38] L. v Kalia, A.E. Lang, G. Shulman, Parkinson's disease, *The Lancet*. 386 (2015) 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).
- [39] C.E. Garber, J.H. Friedman, Effects of fatigue on physical activity and function in patients with Parkinson's disease, *Neurology*. 60 (2003) 1119–1124. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000055868.06222.AB>.
- [40] M. Skorvanek, P. Martinez-Martin, N. Kovacs, I. Zezula, M. Rodriguez-Violante, J.C. Corvol, P. Taba, K. Seppi, O. Levin, A. Schrag, I. Aviles-Olmos, M. Alvarez-Sanchez, T. Arakaki, Z. Aschermann, E. Benchetrit, C. Benoit, A. Bergareche-Yarza, A. Cervantes-Arriaga, A. Chade, F. Cormier, V. Datieva, D.A. Gallagher, N. Garretto, Z. Gdovinova, O. Gershanik, M. Grofik, V. Han, L. Kadastik-Eerme, M.M. Kurtis, G. Mangone, J.C. Martinez-Castrillo, A. Mendoza-Rodriguez, M. Minar, H.P. Moore, M. Muldmaa, C. Mueller, B. Pinter, W. Poewe, K. Rallmann, E. Reiter, C. Rodriguez-Blazquez, C. Singer, P. Valkovic, C.G. Goetz, G.T. Stebbins, Relationship between the MDS-UPDRS and Quality of Life: A large multicenter study of 3206 patients, *Parkinsonism Relat Disord*. 52 (2018) 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.03.027>.
- [41] A.H.V. Schapira, K.R. Chaudhuri, P. Jenner, Non-motor features of Parkinson disease, *Nat Rev Neurosci*. 18 (2017) 435–450. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>.
- [42] K.R. Chaudhuri, P. Martinez-Martin, R.G. Brown, K. Sethi, F. Stocchi, P. Odin, W. Ondo, K. Abe, G. MacPhee, D. MacMahon, P. Barone, M. Rabey, A. Forbes, K. Breen, S. Tluk, Y. Naidu, W. Olanow, A.J. Williams, S. Thomas, D. Rye, Y. Tsuboi, A. Hand, A.H.V. Schapira, The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results

- from an international pilot study, *Movement Disorders*. 22 (2007) 1901–1911.
<https://doi.org/10.1002/mds.21596>.
- [43] K.R. Chaudhuri, A. Schrag, D. Weintraub, A. Rigos, C. Rodriguez-Blazquez, E. Mamikonyan, P. Martinez-Martin, The movement disorder society nonmotor rating scale: Initial validation study, *Movement Disorders*. 35 (2020) 116–133.
<https://doi.org/10.1002/mds.27862>.
- [44] K.R. Chaudhuri, P. Martinez-Martin, A.H.V. Schapira, F. Stocchi, K. Sethi, P. Odin, R.G. Brown, W. Koller, P. Barone, G. MacPhee, L. Kelly, M. Rabey, D. MacMahon, S. Thomas, W. Ondo, D. Rye, A. Forbes, S. Tluk, V. Dhawan, A. Bowron, A.J. Williams, C.W. Olanow, International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson’s disease: The NMSQuest study, *Movement Disorders*. 21 (2006) 916–923. <https://doi.org/10.1002/mds.20844>.
- [45] V. Peto, C. Jenkinson, R. Fitzpatrick, R. Greenhall, The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson’s disease, n.d.
<http://about.jstor.org/terms>.
- [46] C. Jenkinson, R. Fitzpatrick, V. Peto, R. Greenhall, N. Hyman, SHORT-FORM PARKINSON’S DISEASE DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A QUESTIONNAIRE, 1997.
- [47] J. Marinus, M. Visser, P. Martínez-Martín, J.J. van Hilten, A.M. Stiggelbout, A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson’s disease: the SCOPA-PS, 2003.

Tabela 1. Características dos participantes.

Variáveis	Amostra total (n= 100)	Homens (n= 64)	Mulheres (n= 36)	P
Idade (anos)	68 [61-74]	66,50 [60- 73]	70,50 [63,25- 78]	0,21
Escolaridade (anos)	9 [5- 14,5]	11 [6- 15]	8 [4- 11]	0,15
Tempo de diagnóstico (anos)	4,87 [2- 7,49]	5 [2- 9,62]	4,5 [2- 6,9]	0,32
IMC (pontos)	25,97 [23,85- 29,39]	26,72 [24,12- 29,03]	25,44 [22,11- 29,72]	0,25
LEDD (mg)	455,5 [300- 737,5]	544 [375- 800]	375 [269,50- 600]	0,02*
Hoehn Yahr (pontos)	2 [2- 2,5]	2 [2- 2,5]	2 [2- 2,5]	0,94
MDS-UPDRS parte I (pontos)	11 [7-19]	11 [5,25- 15,75]	12 [7- 21]	0,13
MDS-UPDRS parte II (pontos)	13 [9- 19]	13 [9- 19]	14 [6,25- 19]	0,82
MDS-UPDRS parte III (pontos)	35 [24,5- 48]	35,50 [23- 48,75]	36 [26,50- 44]	0,91
MDS-UPDRS parte IV (pontos)	2 [0- 6]	1 [0- 6]	2,50 [0- 6,75]	0,36
MEEM (pontos)	26 [25- 29]	26,50 [25- 29]	26 [24,25- 28]	0,6
HADS-A (pontos)	7 [4- 9]	5,50 [2,25- 9]	8 [5,25- 10]	0,03*
HADS-D (pontos)	6,5 [4- 9]	6 [3- 8]	7 [5- 9]	0,11
HADS TOTAL (pontos)	14 [8-17]	13 [7- 16,75]	15 [10- 19]	0,02*
GDS (pontos)	4 [2- 7]	4 [2- 6]	5 [2,25- 7,75]	0,22
PFS soma (pontos)	44 [31,25- 52,75]	43 [24,75- 34,50]	46 [34,50- 56,75]	0,11
PFS escore (pontos)	2,75 [1,95- 3,29]	2,68 [1,54- 3,12]	2,87 [2,15- 3,54]	0,11

IMC = Índice de Massa Corporal; LEDD= dose diária equivalente de levodopa; mg = miligramas; MDS-UPDRS = Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; MEEM = Mini Exame do Estado Mental; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; A= ansiedade; D= depressão; GDS = Geriatric Depression Scale; PFS = Parkinson Fatigue Scale; P = valor de significância adotado <0.05; * valor estatisticamente significativo.

Tabela 2. Comparação entre as características demográficas e clínicas dos participantes do grupos "não fadiga" e "fadiga".

Variáveis	não fadiga (n= 75)	fadiga (n= 25)	P
	PFS < 3.3	PFS ≥ 3.3	
Idade (anos)	68,0 [60,0 - 74,0]	67,0 [63,0 - 74,0]	0,87
Escolaridade (anos)	10,0 [5,0 - 15,0]	8,0 [4,0 - 14,0]	0,7
Tempo de diagnóstico (anos)	4,2 [2,0 - 8,0]	5,0 [4,0 - 7,1]	0,18
IMC (pontos)	25,8 [23,1 - 28,3]	27,5 [24,2 - 31,1]	0,06
LEDD (mg)	425,0 [300,0 - 800,0]	500,0 [300,0 - 725,0]	0,86
Hoehn Yahr (pontos)	2,0 [2,0 - 2,5]	2,5 [2,0 - 3,0]	0,009*
Parte I - MDS-UPDRS - nM-EVD (pontos)	9,0 [5,0 - 13,0]	21,0 [14,0 - 26,0]	<0,001*
Parte II - MDS-UPDRS - M-EVD (pontos)	12,0 [7,0 - 18,0]	17,0 [14,0 - 25,5]	<0,001*
Parte III - MDS-UPDRS - M-Av (pontos)	34,0 [23,0 - 47,0]	39,0 [28,0 - 48,0]	0,26
Parte IV - MDS-UPDRS - MCompl (pontos)	1,0 [0,0 - 5,0]	6,0 [0,0 - 11,5]	0,005*
MEEM (pontos)	27,0 [25,0 - 29,0]	26,0 [23,5 - 28,0]	0,08
HADS A (pontos)	6,0 [2,0 - 9,0]	8,0 [5,5 - 11,0]	0,008*
HADS D (pontos)	6,0 [3,0 - 8,0]	8,0 [7,0 - 11,0]	<0,001*
HADS TOTAL (pontos)	12,0 [7,0 - 16,0]	15,0 [13,5 - 21,0]	<0,001*
GDS (pontos)	4,0 [2,0 - 6,0]	6,0 [3,5 - 9,5]	0,006*
PFS soma (pontos)	36,0 [24,0 - 46,0]	59,0 [55,0 - 67,0]	<0,001*
PFS escore (pontos)	2,2 [1,5 - 2,8]	3,6 [3,4 - 4,1]	<0,001*

IMC - Índice de Massa Corporal; LEDD - dose diária equivalente de levodopa; mg - miligramas; MDS-UPDRS - *Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; nM-EVD= Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária; M-EVD= Aspectos Motores de Experiências da Vida Diária; M-Av= Avaliação Motora; MCompl= Complicações Motoras; MEEM - Mini Exame do Estado Mental; HADS - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; A - Ansiedade; D - Depressão; GDS - *Geriatric Depression Scale*; PFS - *Parkinson Fatigue Scale*; P= valor de significância adotado <0,05; * valor estatisticamente significante.

Tabela 3. Associação entre a pontuação da fadiga (PFS) e as características demográficas, clínicas, partes da MDS-UPDRS e itens individuais da nM-EVD - Análise de regressão linear múltipla.

Variáveis	CE [IC]	Erro padrão	P
Idade (anos)	0,02 [-0,13; 0,19]	0,08	-
Escolaridade (anos)	0,13 [-0,32; 0,04]	0,09	-
Sexo	0,22 [-0,11; 0,56]	0,16	-
IMC (pontos)	0,21 [0,04; 0,37]	0,08	0,014*
Tempo de diagnóstico (anos)	0,12 [-0,03; 0,29]	0,08	-
HADS total (pontos)	0,37 [0,16; 0,58]	0,13	0,001*
MDS-UPDRS – nM-EVD (pontos)	0,33 [0,06; 0,58]	0,17	0,013*
MDS-UPDRS - M-EVD (pontos)	0,19 [-0,03; 0,41]	0,11	-

MDS-UPDRS (nM-EVD) - itens individuais			
	CE [IC]	Erro padrão	P
1.1 Disfunção cognitiva	0,05 [-0,14; 0,24]	0,09	-
1.2 Alucinações e psicose	-0,00 [-0,27; 0,27]	0,13	-
1.3 Humor depressivo	0,01 [-0,15; 0,18]	0,08	-
1.4 Ansiedade	-0,04 [-0,26; 0,18]	0,11	-
1.5 Apatia	0,08 [-0,07; 0,24]	0,08	-
1.6 Aspectos da síndrome de desregulação dopaminérgica	-0,20 [-0,43; 0,03]	0,11	-
1.7 Problemas do sono	0,00 [-0,11; 0,12]	0,06	-
1.8 Sonolência diurna	-0,03 [-0,19; 0,13]	0,08	-
1.9 Dor e outras sensações	-0,07 [-0,23; 0,08]	0,07	-
1.10 Problemas urinários	0,00 [-0,13; 0,13]	0,06	-
1.11 Problemas de obstipação intestinal	0,23 [0,08; 0,38]	0,07	0,003*
1.12 Tonturas ao se levantar	0,09 [-0,07; 0,26]	0,08	-
1.13 Fadiga	0,27 [0,13; 0,40]	0,06	<0,001*

IMC - Índice de Massa Corporal; HADS - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; MDS-UPDRS - *Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; nM-EVD= Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária; M-EVD= Aspectos Motores de Experiências da Vida Diária; CE - coeficiente estimado; IC - intervalo de confiança. P= valor de significância adotado <0,05; * valor estatisticamente significante. Variáveis de ajuste: idade, escolaridade, sexo, IMC, tempo de diagnóstico.

Tabela 4. Associação entre a condição da fadiga (PFS), características demográficas, clínicas - , partes da MDS-UPDRS e itens individuais da nM-EVD – Análise de regressão logística.

Variáveis	CE [IC]	Erro padrão	OR [IC]	P
Sexo	-0,10 [1,28; 1,08]	0,60	0,90 [0,27; 2,95]	-
Idade (anos)	-0,07 [0,67; 0,53]	0,30	0,93 [0,51; 1,70]	-
Escolaridade (anos)	0,16 [0,44; 0,76]	0,30	1,17 [0,64; 2,14]	-
LEDD (mg)	-0,73 [1,40; -0,05]	0,34	0,48 [0,24; 0,94]	0,031*
MDS-UPDRS - nM-EVD (pontos)	1,32 [0,62; 2,01]	0,35	3,74 [1,86; 7,49]	<0,001*
MDS-UPDRS - MCompl (pontos)	0,64 [-0,03; 1,31]	0,34	1,89 [0,96; 3,73]	-
MDS-UPDRS (nM-EVD) – itens individuais	CE [IC]	Erro padrão	OR [IC]	P
1.1 Disfunção cognitiva	0,02 [-0,83; 0,87]	0,43	1,02 [0,44; 2,38]	-
1.2 Alucinações e psicose	0,51 [-0,62; 1,64]	0,58	1,67 [0,54; 5,17]	-
1.3 Humor depressivo	0,11 [-0,61; 0,83]	0,37	1,12 [0,54; 2,29]	-
1.4 Ansiedade	-0,89 [-1,87; 0,09]	0,50	0,41 [0,15; 1,10]	-
1.5 Apatia	0,36 [-0,26; 0,98]	0,32	1,43 [0,77; 2,66]	-
1.6 Aspectos da síndrome de desregulação dopaminérgica	-0,49 [-1,46; 0,48]	0,50	0,61 [0,23; 1,62]	-
1.7 Problemas do sono	0,32 [-0,19; 0,83]	0,26	1,38 [0,83; 2,29]	-
1.8 Sonolência diurna	-0,09 [-0,80; 0,62]	0,36	0,91 [0,45; 1,85]	-
1.9 Dor e outras sensações	-0,17 [-0,86; 0,52]	0,35	0,84 [0,42; 1,69]	-
1.10 Problemas urinários	0,09 [-0,54; 0,72]	0,32	1,09 [0,58; 2,06]	-
1.11 Problemas de obstipação intestinal	0,10[-0,48; 0,68]	0,29	1,11 [0,62; 1,97]	-
1.12 Tonturas ao se levantar	0,59 [-0,17; 1,35]	0,39	1,80 [0,84; 3,87]	-
1.13 Fadiga	0,75 [0,16; 1,34]	0,30	2,13 [1,17; 3,83]	0,013*

LEDD - dose diária equivalente de levodopa; mg= miligramas; MDS-UPDRS - *Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale*; nM-EVD= Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária; MCompl= Complicações Motoras; CE - coeficiente estimado; IC - intervalo de confiança; OR - razão de chance. P= valor de significância adotado <0,05; * valor estatisticamente significativo. Variáveis de ajuste: idade, escolaridade, sexo, LEDD.

CONCLUSÃO GERAL

Em nosso primeiro estudo, verificamos que não há correlação entre as variáveis do equilíbrio, avaliado por meio da plataforma de força, e a fadiga, avaliada de forma subjetiva pela PFS. Adicionalmente, após a divisão desta casuística em dois grupos (“low fatigue” e “high fatigue”), resultado similar foi encontrado, pois não houve diferença entre os grupos em nenhuma das variáveis estudadas (idade, IMC, tempo de diagnóstico, estadiamento de HY, status cognitivo, depressão, sintomas motores relacionados as atividades de vida diária, avaliação motora, controle postural - área do COP, velocidade e amplitude). Este estudo, juntamente com os da literatura, nos fez refletir sobre a hipótese de que a fadiga não se associa tão fortemente aos sintomas motores da DP, e apontou para a necessidade de pesquisas que abordassem a relação entre fadiga e os sintomas não motores.

Dessa forma, desenvolvemos o segundo estudo, onde investigamos a associação da fadiga com sintomas não motores e motores da DP. Utilizamos uma escala específica para a população com DP (PFS). Com intuito de realizar uma avaliação abrangente dos sinais e sintomas não motores e motores da DP, foram utilizadas as quatro partes da MDS-UPDRS. Os resultados deste segundo estudo evidenciaram que, ao comparar indivíduos com e sem fadiga, o grupo “fadiga” apresentou: maior pontuação na escala de HY, maior severidade dos sintomas não motores e motores relacionados às atividades de vida diária, mais complicações motoras e maior pontuação nas escalas de ansiedade e depressão. De acordo com os modelos de análise de regressão, nossos resultados revelaram que a fadiga se associou a menor LEDD e ao aumento do: IMC, ansiedade e depressão e sintomas não motores relacionados às AVDs.

De acordo com os achados dos dois estudos que compõem esta tese, a fadiga está mais relacionada aos sintomas não motores, e à dificuldade de realização das AVDs do que no comprometimento motor em si. Estes resultados reforçam a importância de uma abordagem sistematizada dos sintomas não motores na DP, assim como a relevância de uma avaliação motora, não apenas propedêutica, mas voltada às AVDs e à independência funcional dos indivíduos com DP. Com isso, tem se fortalecido o conceito de que tanto as dificuldades com as AVDs quanto os sintomas não motores são, respectivamente, os maiores determinantes da deterioração da qualidade de vida na população com DP. Isto nos faz refletir sobre a importância da investigação destes problemas, para possibilitar uma avaliação acurada, tratamento precoce e adequado, assim como programas de reabilitação efetivos para

a fadiga. Do ponto de vista farmacológico, as evidências ainda são insuficientes. Com relação ao tratamento não farmacológico, existem estudos com acupuntura, treinamento resistido, atividade física, porém as evidências também são insuficientes. Portanto, apesar da fadiga ser um sintoma prevalente e incapacitante, há uma lacuna no que se refere ao seu manejo adequado.

Assim, baseando-se na literatura, nos achados deste estudo e na experiência clínica adquirida no período do doutorado, dentro do GPFIN, sugerimos que o manejo adequado da fadiga na DP depende de: (1) Diagnóstico precoce e eficaz – verificamos que a fadiga ainda é um sintoma subestimado tanto na pesquisa, quanto, especialmente, na prática clínica. Até o momento, os instrumentos que a avaliam são subjetivos, e não são aplicados rotineiramente. A MDS-UPDRS, por exemplo, é amplamente utilizada, entretanto, apresenta apenas uma questão sobre fadiga. Orientamos que, caso o indivíduo apresente o sintoma de acordo com esta questão, seja realizada uma avaliação mais minuciosa do quadro; (2) Tratamento farmacológico – como citado anteriormente, ainda não existem evidências suficientes que suportem o tratamento farmacológico, sendo necessários ensaios clínicos com qualidade metodológica acerca do tema; (3) Fisioterapia – ao nosso conhecimento, não existe nenhum ensaio clínico que verificou a eficácia da fisioterapia especializada, como por exemplo, com foco no planejamento motor, integração sensório-motora, treino de equilíbrio, agilidade, coordenação motora, treino de marcha, transferências posturais, especificamente no desfecho fadiga. Além disso, tendo em vista a subjetividade do sintoma fadiga, é importante ressaltar o contexto e o ambiente da fisioterapia, por exemplo: o paciente tem que sair de sua casa, utilizar transporte público, encontra seus colegas (caso a fisioterapia seja realizada em grupo, como no GPFIN), interage com o profissional fisioterapeuta, entre outros. Todo este contexto pode aumentar a socialização e gerar uma sensação de pertencimento, fatores que extrapolam a realização do exercício em si. Dessa forma, ensaios clínicos dentro deste tema são altamente encorajados, assim como estudos qualitativos, que consideram a percepção do paciente; (4) Exercício – também não existem evidências suficientes para o exercício na fadiga em indivíduos com DP, entretanto, estudos apontam para os benefícios do exercício para outros sintomas da doença, especialmente sua importância na neuroplasticidade e saúde geral do cérebro (melhor fluxo sanguíneo, angiogênese, neurogênese, indução de fatores neurotróficos, entre outros). Portanto, o exercício é um potencial adjuvante no tratamento da fadiga; (5) Educação em saúde – ao realizar as avaliações dos pacientes, para esta tese, percebemos que a maioria dos participantes não tinha conhecimento sobre a fadiga, o que impossibilita que tenham percepção adequada do sintoma. Assim, pensando no contexto dos

idosos que residem no Brasil, muitas vezes com baixa escolaridade, a educação continuada é fundamental, para emponderá-los, permitindo que os mesmos consigam ter consciência de seu quadro clínico. Ao perceber esta necessidade, decidimos desenvolver um folder informativo para os pacientes inseridos em nosso grupo, a fim de facilitar a compreensão sobre a fadiga e facilitar sua identificação pelo próprio paciente ou por seus familiares/cuidadores (ver anexo E); (6) Abordagem multidisciplinar - Em suma, levando em consideração a complexidade da DP, especialmente da fadiga, orientamos que o manejo do sintoma, assim como dos demais sinais da doença, devem ser realizados de forma multiprofissional, para que o cuidado integral seja alcançado e o tratamento otimizado.

Com esta tese, tivemos a finalidade de contribuir para a melhora da compreensão da fadiga na DP, salientar a importância de sua avaliação e diagnóstico na pesquisa e prática clínica, especialmente, por se tratar de um sintoma muito relevante no espectro da DP (e ainda subestimado). Apontamos para a necessidade de mais estudos sobre o tema, principalmente no tratamento não farmacológico, onde as pesquisas ainda apresentam limitações, a fim de produzir conhecimento e impactar na atuação dos profissionais de saúde responsáveis pela condução de tratamentos voltados aos indivíduos com DP.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet* [Internet]. 2021;397(10291):2284–303. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
2. Visanji N, Marras C. The relevance of pre-motor symptoms in Parkinsons disease. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(10):1205–17.
3. Kalia L v, Lang AE, Shulman G. Parkinson ' s disease. *The Lancet* [Internet]. 2015;386(9996):896–912. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
4. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):27–42.
5. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, De Micco R, Tedeschi G, Tessitore A. Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 33, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 1712–23.
6. Friedman JH, Beck JC, Chou KL, Clark G, Fagundes CP, Goetz CG, et al. Fatigue in Parkinson's disease: report from a multidisciplinary symposium. Vol. 2, *npj Parkinson's Disease*. Nature Research; 2016.
7. Azzolino D, Arosio B, Marzetti E, Calvani R, Cesari M. Nutritional status as a mediator of fatigue and its underlying mechanisms in older people. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020.
8. Torossian M, Jacelon CS. Chronic Illness and Fatigue in Older Individuals: A Systematic Review. 2020; Available from: www.rehabnursingjournal.com
9. Zengarini E, Ruggiero C, Pérez-Zepeda MU, Hoogendijk EO, Vellas B, Mecocci P, et al. Fatigue: Relevance and implications in the aging population. Vol. 70, *Experimental Gerontology*. Elsevier Inc.; 2015. p. 78–83.
10. Goulart F, Godke B, Borges V, Azevedo-Silva S, Mendes M, Cendoroglo M, et al. Fatigue in a cohort of geriatric patients with and without Parkinson's disease [Internet]. Vol. 42, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2009. Available from: www.bjournal.com.br
11. Kluger BM, Herlofson K, Chou KL, Lou JS, Goetz CG, Lang AE, et al. Parkinson's disease-related fatigue: A case definition and recommendations for clinical research. Vol. 31, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. 625–31.
12. Friedman JH, Alves G, Hagell P, Marinus J, Marsh L, Martinez-Martin P, et al. Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. Vol. 25, *Movement Disorders*. 2010. p. 805–22.
13. Havlikova E, Rosenberger J, Nagyova I, Middel B, Dubayova T, Gdovinova Z, et al. Clinical and psychosocial factors associated with fatigue in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008 Apr;14(3):187–92.
14. Nassif DV, Pereira JS. Fatigue in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Dementia e Neuropsychologia*. 2022;16(2):237–43.
15. Stocchi F, Abbruzzese G, Ceravolo R, Cortelli P, D'Amelio M, De Pandis MF, et al. Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):215–20.
16. Solla P, Cannas A, Mulas CS, Perra S, Corona A, Bassareo PP, et al. Association between fatigue and other motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease patients. *J Neurol*. 2014;261(2):382–91.
17. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, de Micco R, Tedeschi G, Tessitore A. Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 33, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 1712–23.
18. Ongre SO, Dalen I, Tysnes OB, Alves G, Herlofson K. Progression of fatigue in Parkinson's disease – a 9-year follow-up. *Eur J Neurol*. 2021 Jan 1;28(1):108–16.

19. Garber CE, Friedman JH. Effects of fatigue on physical activity and function in patients with Parkinson's disease. *Neurology* [Internet]. 2003;60(7):1119–24. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.WNL.0000055868.06222.AB>
20. Baer M, Klemetson B, Scott D, Murtishaw AS, Navalta JW, Kinney JW, et al. Effects of Fatigue on Balance in Individuals with Parkinson Disease: Influence of Medication and Brain-Derived Neurotrophic Factor Genotype. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2018;42(2):61–71.
21. Terra MB, Caramaschi IKF, Araújo HAG de O, Souza RJ de, Silva TCO da, Nascimento TS, et al. Is fatigue associated with balance in Parkinson's disease? *Motriz: Revista de Educação Física* [Internet]. 2022;28. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-65742022000100907&tlng=en
22. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*. 2008 Nov 15;23(15):2129–70.
23. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Vol. 67, *Acta psychiatr. scand.* 1983.
24. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17(1):37-49. 6. *J Psychiatr Res.* 1982;17(1):37-49.6.
25. Kummer A, Scalzo P, Cardoso F, Teixeira AL. Evaluation of fatigue in Parkinson's disease using the Brazilian version of Parkinson's Fatigue Scale. *Acta Neurol Scand.* 2011;123(2):130–6.
26. Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(1):49–55.
27. Fearnley JM, Lees AJ. AGEING AND PARKINSON'S DISEASE: SUBSTANTIA NIGRA REGIONAL SELECTIVITY [Internet]. Vol. 114, *Brain.* 1991. Available from: <http://brain.oxfordjournals.org/>
28. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. Vol. 36, *Clinics in Geriatric Medicine.* W.B. Saunders; 2020. p. 1–12.
29. Ray Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):939–53.
30. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). *Movement Disorders.* 2006;21(6):800–8.
31. Cheylla Fabricia M Souza, Helayne Carolyne P Almeida, Jomário Batista Sousa, Pedro Henrique Costa, Yonara Sonaly S Silveira JCLB. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. *Rev Neurocienc.* 2011;19(4):718–23.
32. Pereira GM, Soares NM, Bruscatto NM, Moriguchi EH, Senger J, Werle BM, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease and other forms of parkinsonism in a cohort of elderly individuals in Southern Brazil: Protocol for a population-based study. *BMJ Open.* 2021 Dec 1;11(12).
33. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. 1992;181–4.
34. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Vol. 30, *Movement Disorders.* John Wiley and Sons Inc; 2015. p. 1591–601.

35. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 548–60.
36. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue LF, White CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*. 2010 Jun;119(6):689–702.
37. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, et al. The onset of nonmotor symptoms in parkinson's disease (the onset pd study). *Movement Disorders*. 2015;30(2):229–37.
38. Goldman JG, Postuma R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. Vol. 27, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 434–41.
39. Pouclet H, Lebouvier T, Coron E, Bruley des Varannes S, Rouaud T, Roy M, et al. A comparison between rectal and colonic biopsies to detect Lewy pathology in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2012 Jan;45(1):305–9.
40. Visanji NP, Marras C, Hazrati LN, Liu LWC, Lang AE. Alimentary, my dear Watson? The challenges of enteric α -synuclein as a Parkinson's disease biomarker. Vol. 29, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2014. p. 444–50.
41. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. Vol. 45, *Neuropsychopharmacology*. Springer Nature; 2020. p. 121–8.
42. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Oct;79(10):1117–21.
43. Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2009 Jul;66(1):39–47.
44. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. *Movement Disorders*. 2008 Sep 15;23(12):1665–72.
45. Laux G. Parkinson and depression: review and outlook. *J Neural Transm*. 2022 Jun 1;129(5–6):601–8.
46. Han JW, Ahn YD, Kim WS, Shin CM, Jeong SJ, Song YS, et al. Psychiatric manifestation in patients with parkinson's disease. Vol. 33, *Journal of Korean Medical Science*. Korean Academy of Medical Science; 2018.
47. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Vol. 318, *Cell and Tissue Research*. 2004. p. 121–34.
48. Lin TP, Rigby H, Adler JS, Hentz JG, Balcer LJ, Galetta SL, et al. Abnormal visual contrast acuity in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(1):125–30.
49. Price MJ, Feldman RG, Adelberg D, Kayne H. Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease.
50. Bodis-Wollner I, Kozlowski PB, Glazman S, Miri S. BRIEF COMMUNICATION α -Synuclein in the Inner Retina in Parkinson Disease Discussion.
51. Reichmann H. Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. Vol. 33, *Neuroscience Bulletin*. Springer Singapore; 2017. p. 526–34.
52. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2017;18(7):435–50. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrn.2017.62>
53. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Vol. 18, *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Publishing Group; 2017. p. 435–50.

54. Wang J, You H, Liu JF, Ni DF, Zhang ZX, Guan J. Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *American Journal of Neuroradiology*. 2011 Apr;32(4):677–81.
55. Silveira-Moriyama L, Holton JL, Kingsbury A, Ayling H, Petrie A, Sterlacci W, et al. Regional differences in the severity of Lewy body pathology across the olfactory cortex. *Neurosci Lett*. 2009 Apr 3;453(2):77–80.
56. Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM, Harding A. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease [Internet]. Available from: <http://brain.oxfordjournals.org/>
57. Rafael J, Zuzuárregui P, Doring EH. Sleep Issues in Parkinson's Disease and Their Management. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00938-y>
58. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. Vol. 45, *Neuropsychopharmacology*. Springer Nature; 2020. p. 121–8.
59. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Vol. 23, *Movement Disorders*. 2008. p. 183–9.
60. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Angrisano MG, Picillo M, Errico D, et al. Subthreshold depression and subjective cognitive complaints in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2014 Mar;21(3):541–4.
61. Dissanayaka NNW, Sellbach A, Silburn PA, O'Sullivan JD, Marsh R, Mellick GD. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *J Affect Disord*. 2011 Jul;132(1–2):82–8.
62. Marques A, Brefel-Courbon C. Chronic pain in Parkinson's disease: Clinical and pathophysiological aspects. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Apr 1;177(4):394–9.
63. Rukavina K, Leta V, Sportelli C, Buhidma Y, Duty S, Malcangio M, et al. Pain in Parkinson's disease: New concepts in pathogenesis and treatment. Vol. 32, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 579–88.
64. Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis. Vol. 35, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 45–54.
65. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 1;7(1).
66. Lawson RA, Collerton D, Taylor JP, Burn DJ, Brittain KR. Coping with cognitive impairment in people with Parkinson's disease and their carers: A qualitative study. *Parkinsons Dis*. 2018;2018.
67. Armstrong RA. Visual symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011;
68. Lintel H, Corpuz T, Paracha SUR, Grossberg GT. Mood Disorders and Anxiety in Parkinson's Disease: Current Concepts. Vol. 34, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. SAGE Publications Inc.; 2021. p. 280–8.
69. Dashtipour K, Tafreshi A, Lee J, Crawley B. Speech disorders in Parkinson's disease: pathophysiology, medical management and surgical approaches. Vol. 8, *Neurodegenerative disease management*. NLM (Medline); 2018. p. 337–48.
70. López-Liria R, Parra-Egeda J, Vega-Ramírez FA, Aguilar-Parra JM, Trigueros-Ramos R, Morales-Gázquez MJ, et al. Treatment of dysphagia in parkinson's disease: A systematic review. Vol. 17, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2020. p. 1–13.
71. Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. Vol. 7, *Neurodegenerative disease management*. 2017. p. 365–76.
72. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. Vol. 134, *Neurobiology of Disease*. Academic Press Inc.; 2020.

73. Viseux FJF, Delval A, Defebvre L, Simoneau M. Postural instability in Parkinson's disease: Review and bottom-up rehabilitative approaches. Vol. 50, *Neurophysiologie Clinique*. Elsevier Masson s.r.l.; 2020. p. 479–87.
74. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. Vol. 27, *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 27–42.
75. Cabreira V, Massano J. Parkinson's disease: Clinical review and update. *Acta Med Port*. 2019;32(10):661–70.
76. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Movement Disorders*. 2008 Oct 20;13(S3):2–23.
77. Deuschl G, Papengut F, Hellriegel H. The phenomenology of Parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18:S87–9.
78. Mancini M, Horak FB, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Chiari L. Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Aug;17(7):557–62.
79. Fukunaga JY, Quitschal RM, Doná F, Ferraz HB, Ganança MM, Caovilla HH. Postural control in Parkinson's disease. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(6):508–14.
80. Horak FB, Wrisley DM, Frank J. The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to Differentiate Balance Deficits. *Phys Ther [Internet]*. 2009;89(5):484–98. Available from: <https://academic.oup.com/ptj/article/2737639/The>
81. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, Ellis TD, Giladi N, Hamilton JL, et al. Gait impairments in Parkinson's disease. Vol. 18, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 697–708.
82. Maycas-Cepeda T, López-Ruiz P, Feliz-Feliz C, Gómez-Vicente L, García-Cobos R, Arroyo R, et al. Hypomimia in Parkinson's Disease: What Is It Telling Us? *Front Neurol*. 2021 Jan 25;11.
83. Özekmekçi S, Benbir G, Özdoğan FY, Ertan S, Kiziltan ME. Hemihypomimia, a rare persistent sign in Parkinson's disease: Follow up of 11 patients. *J Neurol*. 2007 Mar;254(3):347–50.
84. Jankovic J, McDermott ; M, Carter ; J, Gauthier ; S, Goetz ; C, Golbe ; L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DATATOP cohort.
85. van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: A systematic review. Vol. 25, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2010. p. 969–78.
86. Kostić VS, Tomić A, Ječmenica-Lukić M. The Pathophysiology of Fatigue in Parkinson's Disease and its Pragmatic Management. Vol. 3, *Movement Disorders Clinical Practice*. Wiley-Blackwell; 2016. p. 323–30.
87. Nassif D v., Pereira JS. Fatigue in Parkinson's disease: concepts and clinical approach. Vol. 18, *Psychogeriatrics*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 143–50.
88. Finsterer J, Mahjoub SZ. Fatigue in Healthy and Diseased Individuals. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2014;31(5):562–75.
89. Davis MP WD. Mechanisms of fatigue. *J Support Oncol*. 2010;8:164–74.
90. Jason LA, Evans M, Brown M, Porter N. What is Fatigue? Pathological and Nonpathological Fatigue. *PM and R*. 2010 May;2(5):327–31.
91. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism : onset , progression , and mortality. 1967;17(May).
92. Herlofson K, Larsen JP. Measuring fatigue in patients with Parkinson's disease-the Fatigue Severity Scale.
93. Goulart F, Godke B, Borges V, Azevedo-Silva S, Mendes M, Cendoroglo M, et al. Fatigue in a cohort of geriatric patients with and without Parkinson's disease [Internet]. Vol. 42, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2009. Available from: www.bjournal.com.br

94. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: A case-control study. *Lancet Neurol*. 2015 Jan 1;14(1):57–64.
95. Antonini A, Barone P, Marconi R, Morgante L, Zappulla S, Pontieri FE, et al. The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life. *J Neurol*. 2012 Dec;259(12):2621–31.
96. Siciliano M, Trojano L, de Micco R, de Mase A, Garramone F, Russo A, et al. Motor, behavioural, and cognitive correlates of fatigue in early, de novo Parkinson disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2017;45:63–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.10.004>
97. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia [Internet]. Vol. 179, *Journal of the Neurological Sciences*. 2000. Available from: www.elsevier.com/locate/jns
98. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. Vol. 363, *Lancet*. Elsevier B.V.; 2004. p. 978–88.
99. Braak H, Tredici K del, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Vol. 24, *Neurobiology of Aging*. 2003.
100. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Movement Disorders*. 2016 Aug 1;31(8):1095–102.
101. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan 1;22:S41–6.
102. Pavese N, Metta V, Bose SK, Chaudhuri KR, Brooks DJ. Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain*. 2010;133(11):3434–43.
103. Zuo LJ, Yu SY, Wang F, Hu Y, Piao YS, Du Y, et al. Parkinson's disease with fatigue: Clinical characteristics and potential mechanisms relevant to α -synuclein oligomer. *Journal of Clinical Neurology (Korea)*. 2016 Apr 1;12(2):172–80.
104. Lindqvist D, Hall S, Surova Y, Nielsen HM, Janelidze S, Brundin L, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease - Associations with depression, fatigue, and cognitive impairment. *Brain Behav Immun*. 2013 Oct;33:183–9.
105. Morris G, Berk M, Walder K, Maes M. Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses. *BMC Med*. 2015 Feb 6;13(1).
106. Abe K, Takanashi M, Yanagihara T. Fatigue in patients with Parkinson's disease.
107. Tessitore A, Giordano A, de Micco R, Caiazzo G, Russo A, Cirillo M, et al. Functional connectivity underpinnings of fatigue in “Drug-Naïve” patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2016 Oct 1;31(10):1497–505.
108. Franssen M, Winward C, Collett J, Wade D, Dawes H. Interventions for fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2014 Nov 1;29(13):1675–8.
109. Elbers RG, Verhoef J, van Wegen EEH, Berendse HW, Kwakkel G. Interventions for fatigue in Parkinson's disease. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
110. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Lloret SP, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Movement Disorders* [Internet]. 2019;(December 2018):1–19. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.27602>
111. Lim TT, Kluger BM, Rodriguez RL, Malaty IA, Palacio R, Ojo OO, et al. Rasagiline for the symptomatic treatment of fatigue in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015 Nov 1;30(13):1825–30.
112. Kluger BM, Rakowski D, Christian M, Cedar D, Wong B, Crawford J, et al. Randomized, Controlled Trial of Acupuncture for Fatigue in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2016 Jul 1;31(7):1027–32.

113. Ortiz-Rubio A, Cabrera-Martos I, Torres-Sánchez I, Casilda-López J, López-López L, Valenza MC. Effects of a resistance training program on balance and fatigue perception in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Med Clin (Barc)*. 2018 Jun 22;150(12):460–4.
114. Elbers R, van Wegen EEH, Rochester L, Hetherington V, Nieuwboer A, Willems AM, et al. Is impact of fatigue an independent factor associated with physical activity in patients with idiopathic Parkinson's disease? *Movement Disorders*. 2009 Jul 30;24(10):1512–8.
115. Lin I, Edison B, Mantri S, Albert S, Daeschler M, Kopil C, et al. Triggers and alleviating factors for fatigue in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2021 Feb 1;16(2 February).
116. Pai YC, Patton J. CENTER OF MASS VELOCITY-POSITION PREDICTIONS FOR BALANCE CONTROL. Vol. 30, *J. Biomrchonks*. 1997.
117. Ivanenko Y, Gurfinkel VS. Human postural control. Vol. 12, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2018.
118. Mancini M, Horak FB, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Chiari L. Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Aug;17(7):557–62.
119. Schoneburg B, Mancini M, Horak F, Nutt JG. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. Vol. 28, *Movement Disorders*. 2013. p. 1474–82.
120. Konczak J, Corcos DM, Horak F, Poizner H, Shapiro M, Tuite P, et al. Proprioception and Motor Control in Parkinson's Disease. *J Mot Behav*. 2009 Nov 6;41(6):543–52.
121. Hubble RP, Naughton GA, Silburn PA, Cole MH. Trunk muscle exercises as a means of improving postural stability in people with Parkinson's disease: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2014 Dec 31;4(12):e006095.
122. Horak FB. Postural orientation and equilibrium: What do we need to know about neural control of balance to prevent falls? In: *Age and Ageing*. 2006.
123. Kalkan AC, Kahraman T, Ugut BO, Donmez Colakoglu B, Genc A. Clinical and laboratory measures of balance and comparison of balance performances according to postural instability and gait disorders in individuals with Parkinson's disease. *Somatosens Mot Res*. 2021 Jan 2;38(1):34–40.
124. Stylianou AP, McVey MA, Lyons KE, Pahwa R, Luchies CW. Postural sway in patients with mild to moderate parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*. 2011 Nov;121(11):614–21.
125. de Almeida IA, Terra MB, de Oliveira MR, da Silva RA, Ferraz HB, Santos SMS. Comparing postural balance among older adults and Parkinson's disease patients. *Motriz Revista de Educacao Fisica*. 2016;22(4).
126. Fasano A, Canning CG, Hausdorff JM, Lord S, Rochester L. Falls in Parkinson's disease: A complex and evolving picture. Vol. 32, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 1524–36.
127. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. Vol. 17, *Movement Disorders*. 2002. p. 867–76.
128. FAHN, S.; ELTON RL. Unified rating scale for Parkinson's disease. *Recent developments in Parkinson's disease*. florham park new york: Macmillan. 1987;153–63.
129. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders*. 2003 Jul;18(7):738–50.
130. Krupp LB, Larocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus [Internet]. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/>

131. Smets EMA, Garssen B, Bonke:~ B, de Haes JCJM. THE MULTIDIMENSIONAL FATIGUE INVENTORY (MFI) PSYCHOMETRIC QUALITIES OF AN INSTRUMENT TO ASSESS FATIGUE. Vol. 39, *Journal of Psychosomatic Research*. 1995.
132. Valderramas S, Feres AC, Melo A. Validação e reprodutibilidade da versão brasileira da escala de gravidade de fadiga em pacientes com doença de Parkinson.
133. Schiehser DM, Ayers CR, Liu L, Lessig S, Song DS, Filoteo JV. Validation of the Modified Fatigue Impact Scale in Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Mar;19(3):335–8.
134. Lopes J, Araújo HAGDO, Smaili SM. Fatigue in Parkinson’s disease: Brazilian validation of the modified fatigue impact scale. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020 Sep 1;78(8):473–80.
135. Mancini M HF. The relevance of clinical balance assesment tools to differentiate balance deficits. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010;46(2):239–48.
136. Myers AM, Fletcher PC, Myers AH, Sherk W. Discriminative and Evaluative Properties of the Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale [Internet]. Vol. 53, *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*. 1998. Available from: <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/>
137. Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring Balance in the Elderly: Validation of an Instrument. Vol. 83. *Canadian Public Health Association*;
138. Tinetti ME. Performance-Oriented Assessment of Mobility Problems in Elderly Patients. *J Am Geriatr Soc*. 1986;34(2):119–26.
139. Mathias S NUIB. Balance in elderly patients: the “Get-up and go” test. *ArchPhysMedRehabil* . 1986;67:387–9.
140. Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional Reach: A New Clinical Measure of Balance [Internet]. Vol. 45, *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*. 1990. Available from: <http://geronj.oxfordjournals.org/>
141. Horak F, King L, Mancini M, Horak F, King L, Mancini M, et al. Role of Body-Worn Movement Monitor Technology for Balance and Gait Rehabilitation Innovative Technologies Special Series Post a Rapid Response to. Vol. 95, *Physical Therapy*. 2015.
142. Abou L, Peters J, Wong E, Akers R, Dossou MS, Sosnoff JJ, et al. Gait and Balance Assessments using Smartphone Applications in Parkinson’s Disease: A Systematic Review. Vol. 45, *Journal of Medical Systems*. Springer; 2021.
143. Kamieniarz A, Michalska J, Brachman A, Pawłowski M, Słomka KJ, Juras G. A posturographic procedure assessing balance disorders in parkinson’s disease: A systematic review. Vol. 13, *Clinical Interventions in Aging*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 2301–16.
144. Souza C de O, Voos MC, Barbosa AF, Chen J, Francato DCV, Milosevic M, et al. Relationship Between Posturography, Clinical Balance and Executive Function in Parkinson’s Disease. *J Mot Behav*. 2019 Mar 4;51(2):212–21.
145. Terra MB, Rosa PC, Torrecilha LA, Costa BT, Ferraz HB, Mahmoud S, et al. Impacto da doença de Parkinson na performance do equilíbrio em diferentes demandas atencionais. 2016;(43):0–5.
146. John Fox. *Applied Regression Analysis and Generalized Linear Models* . 2nd ed. 2008.
147. YAN X SX. *Linear regression analysis: theory and computing*. World Scientific Publishing Company, editor. 2009.
148. Park HA. An introduction to logistic regression: From basic concepts to interpretation with particular attention to nursing domain. *J Korean Acad Nurs*. 2013;43(2):154–64.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“ASSOCIAÇÃO ENTRE FADIGA E SINTOMAS NÃO MOTORES E MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON: ESTUDO TRANSVERSAL”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa **“Associação entre fadiga e sintomas não motores e motores na doença de Parkinson: estudo transversal”**, a ser realizada no Centro de Pesquisa e Pós-graduação em Ciências da Reabilitação da UEL, Londrina, Paraná. O objetivo da pesquisa é “verificar se a fadiga se associa ao equilíbrio, sintomas não motores e motores da doença de Parkinson”. Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: serão realizadas avaliações por meio de testes e instrumento como a Escala Unificada para avaliar a doença de Parkinson; Escala de Estadiamento de Hoehn e Yahr; Mini-exame do estado mental; Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; Escala de Depressão Geriátrica; Escalas de avaliação da fadiga (Parkinson Fatigue Scale e Fatigue Severity Scale). Ao término das avaliações se dará uma avaliação final para mensuração dos dados. Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa.

Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Esclarecemos ainda, que o(a) senhor(a) não pagará e nem será remunerado(a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação. Quanto aos riscos, os procedimentos de avaliação

não apresentam riscos previsíveis aos sujeitos e qualquer eventualidade que possa acontecer serão tomadas todas as providências cabíveis pela coordenadora do projeto para a rápida e eficaz resolução do problema.

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar **Profa Dra Suhaila Mahmoud Smaili Santos (responsável pela pesquisa)**, Rua Luiz Natal Bonin, nº. 580, casa 26, Fones: 3321-5870 / 9979-2828 – e-mail: suhaila@uel.br), ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao (à) senhor(a).

Londrina, 10 de outubro de 2022.

Pesquisador Responsável

RG::21.878.044-8

_____ (NOME POR EXTENSO DO SUJEITO DE PESQUISA), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

ANEXOS

ANEXO A

Normas para submissão na revista *Parkinsonism and Related Disorders*

Description

Parkinsonism & Related Disorders publishes the results of basic and clinical research contributing to the understanding, diagnosis and treatment of all neurodegenerative syndromes in which Parkinsonism, Essential Tremor or related movement disorders may be a feature. Regular features will include: Review Articles, Point of View articles, Full-length Articles, Short Communications, Case Reports and Letter to the Editor.

Guide for authors

Full-length Articles reporting original results of research within the field of Parkinsonism and Related Disorders. The maximum length allowed will be 4,000 words, not including the abstract (mx. 250 words) or the references (maximum 30). There should be no more than 4 illustrations tables/figures. Authors may include additional illustrations as esupp files, which will only appear in the online version of an accepted manuscript.

General Guidelines

Papers should be written in clear and concise English. Authors should consult a recent issue of the journal for style if possible. The journal uses Parkinson's disease rather than Parkinson disease. Case Reports are only considered for publication as Correspondence or Movement disorder rounds. Open label studies, in most cases, will only be considered as Correspondence.

Human and animal rights

If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>; EU Directive 2010/63/EU for animal experiments

http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals <http://www.icmje.org>. Authors should include a statement in the manuscript that the study received ethical approval and that consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed. Evidence of an institutional waiver must be included when necessary.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double anonymized) or the manuscript file (if single anonymized). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. PRD Author Declaration Template.

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity,

culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. When coding terminology is used, we recommend to avoid offensive or exclusionary terms such as "master", "slave", "blacklist" and "whitelist". We suggest using alternatives that are more appropriate and (self-) explanatory such as "primary", "secondary", "blocklist" and "allowlist". These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Contributors

Each author is required to declare their individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Essential title page information

- Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- Author names and affiliations. Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lowercase superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

- Corresponding author. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.
- Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Highlights

Highlights are optional yet highly encouraged for this journal, as they increase the discoverability of your article via search engines. They consist of a short collection of bullet points that capture the novel results of your research as well as new methods that were used during the study (if any). Please have a look at the examples here: [example Highlights](#). Highlights should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point).

Abstract

A structured abstract, by means of appropriate headings (Introduction, Methods, Results, Conclusion), should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations. The abstract should not exceed 250 words. Structured abstracts are not required for Reviews or Points of View.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules.

References

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications should not appear in the reference list, but may be mentioned in the text. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication. Reference links Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, Crossref and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Data references This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Preprint references Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic,

but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided. References in a special issue Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley. Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. More information on how to remove field codes from different reference management software. **Reference style Text:** Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given. Please ensure that all authors are listed.

ANEXO B

Parecer do comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA - UEL

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Validação psicométrica das versões brasileiras dos instrumentos Multidimensional Fatigue Inventory e Modified Fatigue Impact Scale em indivíduos com doença de Parkinson idiopática

Pesquisador: Josiane Lopes

Area Temática:

Versão: 1

CAAE: 82054718.3.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Progr. de Pós-Grad. em Ciências da Reabilitação **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.481.213

Apresentação do Projeto:

Será realizado um estudo observacional do tipo transversal onde serão recrutados por um processo de amostragem do tipo conveniência indivíduos com diagnóstico de doença de Parkinson que serão avaliados utilizando instrumentos de avaliação das condições clínicas, sintomas motores, não

motores (com maior ênfase no sintoma fadiga) e qualidade de vida. A doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa de evolução progressiva caracterizada por sinais e sintomas motores e não motores cujos procedimentos avaliativos são de extrema relevância para uma abordagem terapêutica efetiva. A fadiga é um dos mais

prevalentes sintomas não motores na DP mas com limitada abordagem devido a subestimação em seus métodos de avaliação, sobretudo nos instrumentos utilizados. Os instrumentos que avaliam fadiga em indivíduos com DP apresentam falhas psicométricas, seja em seu desenvolvimento

ou por avaliar, em sua maioria, apenas uma dimensão da fadiga. Os instrumentos Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) e Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) têm apresentado bons parâmetros psicométricos para avaliar fadiga na DP, entretanto, não podem ser utilizados no Brasil para

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 86.057-970
UF: PR **Município:** LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br

Página 01 de 04



COMITÊ DE ÉTICA em
 Pesquisa Envolvendo
 SERES HUMANOS



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA - UEL

Continuação do Parecer: 2.481.213

avaliar fadiga na DP, pois não são validados nesta população. Tipo de estudo: Observacional do tipo transversal. Objetivo: Avaliar as propriedades psicométricas das versões brasileiras do MFI (MFI-BR) e MFIS (MFIS-BR) como instrumentos de avaliação da fadiga em indivíduos com DP

idiopática, acompanhados ambulatorialmente. Casuística e métodos: Serão recrutados 90 indivíduos com diagnóstico de DP provenientes do ambulatório especializado em doença de Parkinson (GPFIN: Grupo de Pesquisa em Fisioterapia Neurofuncional, Universidade Estadual de Londrina)

em Associação ao Centro de Apoio Social Agape. Os procedimentos serão realizados em duas fases: Fase 1) Adequação do MFI-BR e MFIS-BR em indivíduos com DP: Trinta indivíduos com DP responderão os instrumentos para testagem de sua compreensão e ajustes. Fase 2) Avaliação das

propriedades psicométricas do MFI-BR e MFIS-BR: Serão avaliados 60 indivíduos utilizando o questionário sócio-demográfico, Mini-exame do estado mental, Escala unificada para a DP, Escala de estadiamento de Hoehn e Yahr, Escala de gravidade da fadiga, Escala de fadiga da DP,

Escala de depressão geriátrica de Yesavage, Escala hospitalar de ansiedade e depressão, Escala de sonolência de Epworth, Escala de sono para DP, Questionário de qualidade de vida para DP, MFI-BR e MFIS-BR. Haverá avaliação teste-reteste do MFI- BR e MFIS-BR, com intervalo de sete

dias. Serão avaliadas as propriedades psicométricas de praticabilidade, confiabilidade, validade, sensibilidade e especificidade dos instrumentos.

Resultados esperados: Espera-se que as versões MFI-BR e MFIS-BR apresentem desempenho psicométrico aceitável para complementar a

avaliação da fadiga em indivíduos brasileiros com DP, sendo útil na prática clínica e possibilitando ampliar os estudos sobre fadiga em âmbito nacional e a troca de informações com outros centros internacionais.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar as propriedades psicométricas das versões brasileiras do MFI (MFI-BR) e MFIS (MFIS-BR) como instrumentos de avaliação da fadiga em

indivíduos com DP idiopática, acompanhados ambulatorialmente.

Objetivo Secundário:

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 86.057-970
UF: PR **Município:** LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br

Página 02 de 04



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA - UEL

Continuação do Parecer: 2.481.213

- Adequar as versões MFI-BR e MFIS-BR para indivíduos com DP;
- Avaliar a confiabilidade (inter e intra-observador, consistência interna), a validade (conteúdo e constructo) e estabelecer o nível de sensibilidade e especificidade do MFI-BR e MFIS-BR;
- Avaliar o sintoma fadiga em indivíduos com DP e estabelecer correlações com desfechos motores (equilíbrio, marcha e gravidade da doença) e não motores (memória, atenção, função executiva e qualidade de vida).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como os pacientes já se deslocam e são frequentadores do ambulatório (para realizar o tratamento fisioterápico) não há riscos adicionais de deslocamento em detrimento da pesquisa, uma vez que acontece a coleta de dados juntamente com as atividades rotineiras dos pacientes no

ambulatório. Por se tratar de técnicas inócuas, a pesquisa apresenta riscos mínimos aos indivíduos praticantes, inerentes aos riscos da faixa etária, como alteração de pressão arterial, sinais de fadiga, cansaço, dores musculares ou articulares. A orientadora responsável, por ser a coordenadora

do ambulatório de fisioterapia que os participantes frequentam (e que de forma simultânea fazem parte da pesquisa) sempre está presente nos atendimentos e reúne experiência e os materiais necessários (exemplo: estetoscópio, esfigmomanômetro, aparelhos de fisioterapia) para minimizar

e manejar esses riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em consonância com legislação CONEP.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador (a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário **CEP:** 86.057-970

UF: PR **Município:** LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br

Página 03 de 04



Comitê de Ética em
Pesquisas Envolvendo
Seres Humanos



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA - UEL

Continuação do Parecer: 2.481.213

Humanos da Universidade Estadual de Londrina. E sua responsabilidade imprimi-lo para apresentação aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento

Informações Básicas do Projeto

Outros

Folha de Rosto

Situação do Parecer:

Aprovado

Arquivo

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1050556.pdf

Declaracaodeautorizacaodeinstituicao participante.pdf

Folhaderosto.pdf

Postagem

15/01/2018 19:49:03 15/01/2018 19:33:58

15/01/2018 19:13:43

Autor

Josiane Lopes

Josiane Lopes

Situação

Aceito Aceito

Aceito

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeconsentimentolivreeesclarecido.pdf	15/01/2018 19:31:14	Josiane Lopes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodepesquisa.pdf	15/01/2018 19:30:33	Josiane Lopes	Aceito

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 01 de Fevereiro de 2018

Assinado por:**Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli (Coordenador)**

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 86.057-970
UF: PR **Município:** LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br

ANEXO C

Parkinson Fatigue Scale

Escala de Fadiga da Doença de Parkinson (PFS)

Está impressa abaixo uma série de afirmações sobre fadiga e o impacto que ela pode ter. Quão bem essas afirmações descrevem suas sensações e experiências nas últimas duas semanas ? Leia cada item e decida o quanto que você concorda ou discorda delas. Marque a alternativa apropriada. Marque apenas uma alternativa para cada item e tente não deixar de marcar nenhuma.

		<i>Discordo muito</i>	<i>Discordo</i>	<i>Não concordo, nem discordo</i>	<i>Concordo</i>	<i>Concordo muito</i>
1	Eu tenho que descansar durante o dia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Minha vida é limitada pela fadiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Eu fico cansado mais rapidamente que outras pessoas que eu conheço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	A fadiga é um dos meus 3 piores sintomas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Eu me sinto completamente exausto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	A fadiga me deixa relutante a me socializar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Demoro mais a terminar as coisas por causa da fadiga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Eu tenho a sensação de peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Se eu não estivesse tão cansado eu poderia fazer mais coisas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Tudo que faço é um esforço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Eu me sinto cansado a maior parte do tempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Eu me sinto totalmente esgotado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	A fadiga me traz dificuldade para lidar com as atividades diárias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Eu me sinto cansado até quando eu não fiz nada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Por causa da fadiga eu faço menos no meu dia do que eu gostaria de ter feito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Eu fico tão cansado que eu quero me deitar onde quer que eu esteja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANEXO D

Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s Disease Scale (MDS-UPDRS)

MDS-UPDRS

A nova versão da UPDRS patrocinada pela *Sociedade de Distúrbios do Movimento* (Movement Disorders Society - MDS) baseia-se na crítica anteriormente formulada pelo Grupo de Trabalho para Escalas de Avaliação em Doença de Parkinson (*Mov Disord* 2003;18:738-750). Consequentemente, a MDS selecionou um coordenador principal para organizar um programa visando criar uma nova versão da UPDRS para a comunidade dos Distúrbios do Movimento a qual manteria o formato geral da versão original da UPDRS, mas que abordasse as fraquezas e ambiguidades identificadas na análise crítica. O coordenador principal nomeou subcomitês com coordenadores e membros. Cada parte foi redigida pelos membros do respetivo subcomitê e posteriormente revista e retificada por todo o grupo. Estes membros estão listados abaixo.

A MDS UPDRS tem quatro partes: Parte I (aspectos não motores da vida diária), Parte II (aspectos motores da vida diária), Parte III (avaliação motora) e Parte IV (complicações motoras). A Parte I tem dois componentes: IA refere-se a um determinado número de comportamentos avaliados pelo investigador através de toda a informação pertinente obtida a partir dos pacientes e cuidadores e IB, que é preenchida pelo paciente, com ou sem a ajuda do cuidador, mas de forma independente do investigador. Este componente pode, no entanto, ser revisto pelo avaliador, para garantir que todas as perguntas são respondidas de modo claro, podendo o avaliador ajudar a explicar qualquer ambiguidade encontrada. A Parte II é desenhada para ser um questionário de autopreenchimento, como a parte IB, porém pode ser revista pelo investigador para garantir o seu claro e completo preenchimento. Deve ser salientado que as versões oficiais das Partes 1A, 1B e 2 da MDS-UPDRS não têm avaliações *on* e *off* separadas. Contudo, para programas ou protocolos específicos, pode-se utilizar as mesmas questões para os estados *on* e *off separadamente*. A Parte III tem instruções para o avaliador fornecer ou demonstrar ao paciente e é preenchida pelo avaliador. A Parte IV tem instruções para o avaliador e também instruções para serem lidas ao paciente. Esta parte integra a informação obtida do paciente com as observações e julgamentos clínicos do avaliador, sendo preenchida pelo avaliador.

Os autores desta nova versão são:

Coordenador principal: Christopher G. Goetz

Part I: Werner Poewe (coordenador), Bruno Dubois, Anette Schrag

Part II: Matthew B. Stern (coordenador), Anthony E. Lang, Peter A. LeWitt

Part III: Stanley Fahn (coordenador), Joseph Jankovic, C. Warren Olanow

Part IV: Pablo Martinez-Martin (coordenador), Andrew Lees, Olivier Rascol, Bob van Hilten

Normas de Desenvolvimento: Glenn T. Stebbins (coordenador), Robert Holloway, David Nyenhuis

Apêndices: Cristina Sampaio (coordenador), Richard Dodel, Jaime Kulisevsky

Teste Estatístico: Barbara Tilley (coordenador), Sue Leurgans, Jean Teresi,

Consultores: Stephanie Shaftman, Nancy LaPelle

Pessoa de contato:

Christopher G. Goetz, MD Rush

University Medical Center

1725 W. Harrison Street, Suite

755 Chicago, IL USA 60612

Telefone: 312-942-8016

Email: cgoetz@rush.edu

1 de Julho de 2008

Parte I: Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária (nM-EVD)

Visão geral: Esta parte da escala avalia o impacto dos aspectos não motores da Doença de Parkinson (DP) nas experiências de vida diária dos pacientes. Ela tem 13 questões. A Parte 1A é administrada pelo avaliador (seis questões) e foca-se em comportamentos complexos. A Parte 1B é uma componente do Questionário de autopreenchimento do paciente que abrange sete questões sobre as experiências não motoras da vida diária.

Parte 1A:

Ao administrar a Parte 1A, o avaliador deve utilizar as seguintes recomendações:

1. Assinale na parte superior do formulário a fonte principal dos dados: paciente, cuidador, ou paciente e cuidador em igual proporção.
2. A resposta a cada item deve referir-se ao período que abrange a semana anterior, incluindo o dia em que se coleta a informação.
3. Todos os itens devem ser pontuados com um valor inteiro (sem meios pontos, sem dados em falta). Na eventualidade de um item não se aplicar ou não poder ser quantificado (e.x., amputado que não consegue andar), o item é marcado com NA para Não Aplicável.
4. As respostas devem refletir o nível de funcionamento habitual e palavras como “habitualmente”, “geralmente”, “a maior parte do tempo” podem ser usadas com os pacientes.
5. Cada questão tem um texto para ser lido (Instruções para os pacientes/cuidador). Após esta instrução, pode-se elaborar e perguntar baseando-se nos sintomas alvo descritos nas Instruções para o avaliador. **NÃO SE DEVE LER AS OPÇÕES DE RESPOSTA** ao paciente/cuidador, porque estas estão escritas em terminologia médica. A partir da entrevista e das perguntas, o avaliador utiliza o juízo médico para chegar à melhor resposta.
6. Os pacientes podem ter co-morbidades e outras condições médicas que podem afetar a sua funcionalidade. O avaliador e o paciente devem avaliar o problema como ele se apresenta e não tentar separar elementos da Doença de Parkinson de outras condições.

EXEMPLO DE SELEÇÃO ENTRE AS OPÇÕES DE RESPOSTA PARA A PARTE 1A

Estratégias sugeridas para obter a resposta mais exata:

Após ler as instruções ao paciente, o avaliador necessitará de sondar todo o domínio sob discussão para determinar se é normal ou problemático. Se as questões não identificarem qualquer problema nesse domínio, assinalar 0 e passar para a próxima questão.

Se as questões identificarem um problema nesse domínio, deve-se tomar como ponto de referência uma pontuação intermediária (opção 2 ou ligeiro) para verificar se a funcionalidade do paciente se encontra neste nível, melhor ou pior. O avaliador não deverá ler as opções de resposta ao paciente pois as respostas usam terminologia médica. O avaliador deverá fazer as perguntas de sondagem necessárias para determinar a resposta que deve ser escolhida.

O avaliador deve discutir com o paciente as opções acima e abaixo para identificar a resposta mais exata, fazendo uma revisão final excluindo as opções acima e abaixo da resposta selecionada.



_____	_____	____-____-____ (dd-mm-aaaa) Data da Avaliação	_____
Nome do paciente ou ID do Sujeito	ID do Local		Iniciais do Investigador

MDS UPDRS

Parte I: Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária (nM-EVD)

Parte 1A: Comportamentos complexos: [preenchido pelo avaliador]

Fonte primária da informação:

Paciente
 Cuidador
 Paciente e Cuidador em proporções iguais

Para ler ao paciente: Vou colocar-lhe seis questões acerca de comportamentos que podem ou não ter vivenciado. Algumas questões referem-se a problemas comuns e outras questões a problemas que são incomuns. Se tem um problema numa destas áreas, por favor escolha a melhor resposta que descreve como se sentiu NA MAIOR PARTE DO TEMPO durante a ÚLTIMA SEMANA. Se não é afetado pelo problema, pode simplesmente responder NÃO. Tento ser minucioso, por isso posso colocar-lhe questões que nada têm a ver consigo.

1.1 Disfunção cognitiva	Pontuação
<p><u>Instruções para o avaliador:</u> Considere todos os tipos de alteração das funções cognitivas, incluindo lentidão cognitiva, alteração do raciocínio, perda de memória, déficit de atenção e orientação. Pontue o seu impacto nas atividades da vida diária, tal como estas são identificadas pelo paciente e/ou cuidador.</p> <p><i>Instruções para os pacientes [e cuidador]: Durante a última semana, teve dificuldade em lembrar-se de coisas, acompanhar conversas, prestar atenção, pensar claramente ou em orientar-se em casa ou na cidade? [se sim, o avaliador pede ao paciente ou cuidador para especificar, para melhor esclarecimento].</i></p> <p>0: Normal: Sem disfunção cognitiva.</p> <p>1: Discreto: Disfunção cognitiva identificada pelo paciente ou cuidador, sem interferência concreta na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais normais.</p> <p>2: Ligeiro: Disfunção cognitiva clinicamente evidente, mas apenas com interferência mínima na capacidade do paciente desempenhar as suas atividades e interações sociais normais.</p> <p>3: Moderado: As disfunções cognitivas interferem, mas não impedem, que o paciente desempenhe as suas atividades e interações sociais normais.</p> <p>4: Grave: A disfunção cognitiva impede que o paciente desempenhe as suas atividades e interações sociais normais.</p>	<input style="width: 40px; height: 40px;" type="text"/>

1.6 ASPECTOS DA SÍNDROME DE DESREGULAÇÃO DOPAMINÉRGICA

Pontuação

Instruções para o avaliador: Considere o envolvimento em várias atividades, incluindo jogo atípico ou excessivo (e.x., cassinos ou bilhetes de loteria), ímpeto sexual atípico ou excessivo (e.x., interesse incomum por pornografia, masturbação, exigências sexuais ao parceiro), outras atividades repetitivas (e.x., passatempos, desmontar, ordenar ou organizar objetos), ou tomar medicação extra não prescrita por razões não relacionadas com o estado físico (ou seja, comportamentos aditivos). Pontue o impacto destas atividades ou comportamentos anormais do paciente na sua vida pessoal, familiar e relações sociais (incluindo a necessidade de pedir dinheiro emprestado ou outras dificuldades financeiras como a suspensão do cartão de crédito, conflitos graves com a família, perda de horas de trabalho, de refeições ou de sono devido à atividade).

Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana, teve algum desejo extremamente forte e difícil de controlar? Sentiu-se tentado a fazer ou pensar algo e depois teve dificuldade em parar essa atividade? [dê ao paciente exemplos como jogar, limpar, usar o computador, tomar medicação a mais, obsessão pela comida ou sexo, tudo variando de pessoa para pessoa].

0: Normal: Ausência de problemas.

1: Discreto: Os problemas estão presentes mas geralmente não causam dificuldades ao paciente ou família/cuidador.

2: Ligeiro: Os problemas estão presentes e geralmente causam algumas dificuldades na vida pessoal e familiar do paciente.

3: Moderado: Os problemas estão presentes e geralmente causam muitas dificuldades na vida pessoal e familiar do paciente.

4: Grave: Os problemas estão presentes e impedem o paciente de desempenhar as atividades habituais e interações sociais ou impedem a manutenção dos padrões anteriores na vida pessoal e familiar.

As questões restantes da Parte I (Experiências Não Motoras da Vida Diária) [Sono, Sonolência diurna, Dor e outras Sensações, Problemas Urinários, Problemas de Obstipação Intestinal, Tonturas ao se levantar, e Fadiga] estão no **Questionário do Paciente** juntamente com todas as questões da Parte II [Experiências Motoras da Vida Diária].

Questionário do Paciente:

INSTRUÇÕES

Este questionário irá colocar-lhe questões sobre as suas experiências de vida diária.

São 20 perguntas. Queremos ser minuciosos e, portanto, algumas das perguntas podem não se aplicar à sua situação atual ou futura. Se não tiver o problema, marque simplesmente 0 ou NÃO.

Estamos interessados na sua funcionalidade média ou habitual durante a última semana, incluindo o dia de hoje. Alguns pacientes conseguem fazer coisas melhor numa parte do dia do que noutras. No entanto, apenas é permitida uma resposta para cada questão. Portanto, escolha a resposta que melhor descreve aquilo que consegue fazer na maior parte do tempo.

Você pode ter outras doenças além da doença de Parkinson. Não se preocupe em distinguir a doença de Parkinson de outras doenças. Apenas responda à questão com a sua resposta mais adequada.

Use apenas as respostas 0, 1, 2, 3 ou 4, e mais nenhuma. Não deixe nenhum espaço em branco.

O seu médico ou outro profissional de saúde podem rever as questões com você, mas este questionário é para ser preenchido pelo paciente, seja sozinho ou com a ajuda do seu cuidador.

Quem está preenchendo este questionário (escolha a resposta mais adequada):

Paciente Cuidador Paciente e cuidador em igual proporção

Parte I: Aspectos Não Motores das Experiências da Vida Diária (nM-EVD)	
<p>1.7 PROBLEMAS DO SONO</p> <p>Durante a última semana, você teve algum problema para adormecer à noite ou em permanecer dormindo durante a noite? Considere o quanto descansado se sentiu ao acordar de manhã.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Os problemas do sono existem, mas habitualmente não impedem que tenha uma noite de sono completa.</p> <p>2: Ligeiro: Os problemas do sono causam habitualmente alguma dificuldade em ter uma noite de sono completa.</p> <p>3: Moderado: Os problemas do sono causam muitas dificuldades em ter uma noite de sono completa, mas habitualmente ainda durmo mais de metade da noite.</p> <p>4: Grave: Habitualmente não consigo dormir durante a maior parte da noite.</p>	<p>Pontuação</p> <p><input type="text"/></p>
<p>1.8 SONOLÊNCIA DIURNA</p> <p>Durante a última semana, teve dificuldade em manter-se acordado durante o dia?</p> <p>0: Normal: Sem sonolência durante o dia.</p> <p>1: Discreto: Tenho sonolência durante o dia, mas consigo resistir e permaneço acordado.</p> <p>2: Ligeiro: Por vezes adormeço quando estou sozinho e relaxado. Por exemplo, enquanto leio ou vejo televisão.</p> <p>3: Moderado: Por vezes adormeço quando não deveria. Por exemplo, enquanto como ou falo com outras pessoas.</p> <p>4: Grave: Adormeço frequentemente quando não deveria. Por exemplo, enquanto como ou falo com outras pessoas.</p>	<p><input type="text"/></p>

	Pontuação
<p>2.4 TAREFAS PARA COMER</p> <p>Durante a última semana, teve habitualmente problemas em manipular os alimentos e em utilizar os talheres para comer? Por exemplo, teve dificuldade em manusear a comida com as mãos ou a usar garfos, facas, colheres ou pauzinhos?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda para manipular os alimentos e não tenho entornado alimentos enquanto como.</p> <p>2: Ligeiro: Sou lento com a minha alimentação e ocasionalmente entorno comida. Posso precisar de ajuda em algumas tarefas, como cortar carne.</p> <p>3: Moderado: Preciso de ajuda em muitas tarefas durante a alimentação, mas consigo fazer algumas tarefas sozinho.</p> <p>4: Grave: Preciso de ajuda na maioria ou para todas as tarefas relacionadas com a alimentação.</p>	<input data-bbox="1305 640 1378 712" type="text"/>
<p>2.5 VESTIR</p> <p>Durante a última semana, teve habitualmente dificuldade em vestir-se? Por exemplo: é lento ou precisa de ajuda para abotoar botões, usar fechecler, vestir ou despir roupa, ou colocar ou retirar jóias?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda.</p> <p>2: Ligeiro: Sou lento e preciso de ajuda para algumas tarefas relacionadas com o vestir (botões, braceletes).</p> <p>3: Moderado: Preciso de ajuda em várias tarefas relacionadas com o vestir.</p> <p>4: Grave: Preciso de ajuda na maioria ou em todas as tarefas relacionadas com o vestir.</p>	<input data-bbox="1305 1368 1378 1440" type="text"/>

	Pontuação
<p>2.6 HIGIENE Durante a última semana, você tem estado lento ou precisou de ajuda para se lavar, tomar banho, barbear, escovar os dentes, pentear o cabelo ou para outras tarefas de higiene pessoal?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou lento, mas não preciso de ajuda para nenhuma tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Preciso da ajuda de outra pessoa para algumas tarefas de higiene.</p> <p>3: Moderado: Preciso de ajuda para várias tarefas de higiene.</p> <p>4: Grave: Preciso de ajuda para a maioria ou para todas as tarefas de higiene.</p>	<input data-bbox="1310 501 1385 573" type="text"/>
<p>2.7 ESCRITA Durante a última semana, as pessoas tiveram, habitualmente, dificuldade em ler o que escreveu?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: A minha escrita é lenta, desajeitada ou irregular, mas todas as palavras são claras.</p> <p>2: Ligeiro: Algumas palavras são pouco claras e difíceis de ler.</p> <p>3: Moderado: Muitas palavras são pouco claras e difíceis de ler.</p> <p>4: Grave: A maioria ou todas as palavras são ilegíveis.</p>	<input data-bbox="1310 1003 1385 1075" type="text"/>
<p>2.8 PASSATEMPOS E OUTRAS ATIVIDADES Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em praticar os seus passatempos ou outras coisas que gosta de fazer?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou um pouco lento, mas faço estas atividades facilmente.</p> <p>2: Ligeiro: Tenho alguma dificuldade em fazer estas atividades.</p> <p>3: Moderado: Tenho grandes problemas em fazer estas atividades, mas ainda faço a maior parte delas.</p> <p>4: Grave: Sou incapaz de fazer a maioria ou todas estas atividades.</p>	<input data-bbox="1310 1556 1385 1628" type="text"/>

	Pontuação
<p>2.9 VIRAR-SE NA CAMA Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em virar-se na cama?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Tenho alguma dificuldade, mas não preciso de nenhuma ajuda.</p> <p>2: Ligeiro: Tenho muita dificuldade em virar-me, e ocasionalmente preciso de ajuda de outra pessoa.</p> <p>3: Moderado: Preciso frequentemente de ajuda de outra pessoa para me virar.</p> <p>4: Grave: Sou incapaz de me virar sem a ajuda de outra pessoa.</p>	<input data-bbox="1295 495 1370 568" type="checkbox"/>
<p>2.10 TREMOR Durante a última semana, teve, habitualmente, tremor?</p> <p>0: Normal: Não, eu não tenho tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor ocorre, mas não me causa problemas em nenhuma atividade.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor causa problemas apenas em poucas atividades.</p> <p>3: Moderado: O tremor causa problemas em muitas atividades diárias.</p> <p>4: Grave: O tremor causa problemas na maioria ou em todas as atividades.</p>	<input data-bbox="1295 938 1370 1012" type="checkbox"/>
<p>2.11 SAIR DA CAMA, DO CARRO OU DE UMA CADEIRA BAIXA Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em levantar-se da cama, do assento do carro, ou de uma cadeira baixa?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou lento ou desajeitado, mas consigo, normalmente, na minha primeira tentativa.</p> <p>2: Ligeiro: Preciso de mais de uma tentativa para me levantar, ou ocasionalmente preciso de ajuda.</p> <p>3: Moderado: Por vezes, preciso de ajuda para me levantar, mas na maioria das vezes consigo fazê-lo sozinho.</p> <p>4: Grave: Preciso de ajuda a maior parte ou todo o tempo.</p>	<input data-bbox="1295 1471 1370 1545" type="checkbox"/>

	Pontuação
<p>2.12 MARCHA E EQUILÍBRIO</p> <p>Durante a última semana, teve, habitualmente, dificuldade em equilibrar-se e em andar?</p> <p>0: Normal: Não (Sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Sou discretamente lento ou arrasto uma perna. Nunca uso um auxílio para andar.</p> <p>2: Ligeiro: Ocasionalmente, utilizo um auxílio para andar (bengala, muleta, andador), mas não preciso de ajuda de outra pessoa.</p> <p>3: Moderado: Habitualmente, utilizo um auxílio para andar com mais segurança, sem cair. No entanto, geralmente não preciso do apoio de outra pessoa.</p> <p>4: Grave: Habitualmente, utilizo o apoio de outra pessoa para andar de forma segura, sem cair.</p>	<input data-bbox="1300 537 1375 609" type="text"/>
<p>2.13 BLOQUEIOS NA MARCHA</p> <p>Durante a última semana, num dia normal, enquanto anda, fica de repente bloqueado ou parado como se os seus pés ficassem colados ao chão?</p> <p>0: Normal: Não (sem problemas).</p> <p>1: Discreto: Tenho bloqueios breves mas consigo facilmente começar a andar novamente. Não preciso da ajuda de outra pessoa ou de um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) devido aos bloqueios.</p> <p>2: Ligeiro: Bloqueio e tenho problemas quando começo a andar novamente, mas não preciso de ajuda de outra pessoa ou de um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) devido aos bloqueios.</p> <p>3: Moderado: Quando bloqueio tenho muita dificuldade em começar a andar novamente e, devido aos bloqueios, preciso, por vezes, de usar um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) ou a ajuda de outra pessoa.</p> <p>4: Grave: Devido aos bloqueios, na maior parte ou todo o tempo, preciso de usar um auxílio para andar (bengala, muleta ou andador) ou a ajuda de outra pessoa.</p>	<input data-bbox="1300 1160 1375 1232" type="text"/>
<p>O questionário terminou. Podemos ter perguntado sobre problemas que não tem, e que pode nunca vir a desenvolver. Nem todos os pacientes desenvolvem todos estes problemas, mas como podem ocorrer, é importante perguntar todas as questões a todos os pacientes.</p> <p>Obrigado(a) pelo seu tempo e atenção no preenchimento deste questionário.</p>	

Parte III: Avaliação Motora

Visão Geral: Esta parte da escala avalia os sinais motores da DP. Ao administrar a Parte III da MDS-UPDRS o avaliador deve cumprir as seguintes diretrizes:

Na parte superior do formulário, marque se o paciente está utilizando medicação para o tratamento de sintomas da doença de Parkinson e, se estiver sob o uso de levodopa, o tempo desde a última dose.

Se o paciente recebe tratamento para os sintomas da doença de Parkinson, marque também o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:

ON é estado funcional típico de quando os pacientes recebem medicação e têm uma boa resposta.

OFF é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma má resposta apesar de tomarem medicação.

O avaliador deve "pontuar o que vê". É evidente que outros problemas médicos concomitantes, tais como um acidente vascular cerebral, paralisia, artrite, contratura, e problemas ortopédicos, tais como prótese da coxo-femoral ou joelho e escoliose, podem interferir com itens individuais da avaliação motora. Em situações em que é absolutamente impossível testar (ex., amputações, plegia, membro engessado), utilize a anotação "NA" para Não Aplicável. Nas demais circunstâncias, avalie cada tarefa que o paciente desempenha no contexto das suas comorbidades.

Todos os itens devem ser pontuados com um valor inteiro (sem meios pontos, sem dados em falta).

Instruções específicas são fornecidas para testar cada item. Estas devem ser seguidas em todas as circunstâncias. O avaliador demonstra enquanto descreve a tarefa que o paciente deve realizar e pontua a função imediatamente depois. Para os itens Espontaneidade Global de Movimento e Tremor de Repouso (3.14 e 3.17), estes itens foram colocados deliberadamente no final da escala porque a informação clínica pertinente para a pontuação será obtida durante toda a avaliação.

No final da pontuação, indicar se discinesia (coreia ou distonia) esteve presente no momento da avaliação, e se assim for, se estes movimentos interferiram com a avaliação motora.

3a O paciente usa medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson? Não Sim

3b Se o paciente recebe medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson, marque o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:

ON: On é o estado funcional típico de quando os pacientes estão a tomar medicação e têm uma boa resposta.

OFF: Off é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma resposta fraca apesar de tomarem medicação.

3c O paciente usa Levodopa ? Não Sim

3.C1 Se sim, minutos desde a última dose de levodopa: _____

<p>3.3 RIGIDEZ</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A rigidez é avaliada usando movimentos passivos lentos das grandes articulações com o paciente numa posição relaxada e o avaliador manipulando os membros e pescoço. Primeiro teste sem a manobra de ativação. Teste e pontue o pescoço e cada membro separadamente. Para os braços, teste as articulações do punho e cotovelos simultaneamente. Para as pernas teste as articulações coxo-femural e do joelho simultaneamente. Se não for detectada rigidez, use uma manobra de ativação tais como bater o primeiro e o segundo dedo, abrir/fechar a mão, ou toque do calcanhar, no membro que não está sendo testado. Explique ao paciente que deve tentar relaxar o máximo possível enquanto é testada a rigidez.</p> <p>0: Normal: Sem rigidez.</p> <p>1: Discreto: Rigidez apenas detectada com uma manobra de ativação.</p> <p>2: Ligeiro: Rigidez detectada sem a manobra de ativação, mas a amplitude total de movimento é facilmente alcançada.</p> <p>3: Moderado: Rigidez detectada sem a manobra de ativação; amplitude total alcançada com esforço.</p> <p>4: Grave: Rigidez detectada sem a manobra de ativação e amplitude total de movimento não alcançada.</p>	<p>Pontuação</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>Pescoço</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MSD</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MSE</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MID</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>MIE</p>
<p>3.4 BATER DOS DEDOS DA MÃO (PINÇA)</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente para que toque com o indicador no polegar 10 vezes, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuição da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações nos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer um dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência das 10 repetições</p> <p>3: Moderado: Qualquer um dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante os movimentos ou pelo menos uma pausa mais longa (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p>D</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>E</p>

	Pontuação
<p>3.5 MOVIMENTOS DAS MÃOS</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a fechar a mão com força com o braço fletido ao nível do cotovelo de forma que a palma da mão esteja virada para o avaliador. Peça ao paciente para abrir a mão 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Se o paciente não fechar a mão firmemente ou não abrir a mão por completo, lembre-o de o fazer. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de abrir e fechar.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1316 593 1390 667" type="checkbox"/> D </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1316 824 1390 898" type="checkbox"/> E </div>
<p>3.6 MOVIMENTOS DE PRONAÇÃO-SUPINAÇÃO DAS MÃOS</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a estender o braço em frente ao seu corpo com a palma da mão virada para baixo; depois a virar a palma da mão para cima e para baixo alternadamente 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da sequência.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de pronação-supinação.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1310 1301 1383 1375" type="checkbox"/> D </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1316 1538 1390 1612" type="checkbox"/> E </div>

3.7 BATER DOS DEDOS DOS PÉS	Pontuação
<p><u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o calcanhar no chão numa posição confortável e depois tocar com os dedos dos pés 10 vezes no chão, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui a meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira repetição.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p style="text-align: center;">□</p> <p style="text-align: center;">D</p> <p style="text-align: center;">□</p> <p style="text-align: center;">E</p>
<p>3.8 AGILIDADE DAS PERNAS</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés confortavelmente no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o pé no chão numa posição confortável e depois a levantá-lo e batê-lo no chão 10 vezes, o mais rápido e alto possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão discreta; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p style="text-align: center;">□</p> <p style="text-align: center;">D</p> <p style="text-align: center;">□</p> <p style="text-align: center;">E</p>

<p>3.9 LEVANTAR-SE DA CADEIRA</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão e costas no fundo da cadeira (se o paciente não for muito baixo). Peça ao paciente para cruzar os seus braços sobre o peito e depois levantar-se. Se o paciente não conseguir, tentar novamente até um máximo de duas vezes. Se ainda assim não conseguir, permitir ao paciente que se chegue à frente na cadeira para se levantar com os braços cruzados ao nível do peito. Permitir apenas uma tentativa nesta situação. Se sem sucesso, permitir que o paciente se empurre usando as mãos nos braços da cadeira. Permitir um máximo de três tentativas usando esta estratégia. Se ainda assim não conseguir, ajude o paciente a levantar-se. Após o paciente estar de pé, observe a postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas. Capaz de se levantar rapidamente sem hesitações.</p> <p>1: Discreto: O levantar é mais lento que o normal; ou pode ser necessária mais que uma tentativa; ou pode ser necessário mover-se à frente na cadeira para se levantar. Sem necessidade de usar os braços da cadeira.</p> <p>2: Ligeiro: Empurra-se para cima usando os braços da cadeira sem dificuldade.</p> <p>3: Moderado : Precisa de se empurrar, mas tende a cair para trás; ou pode ter de tentar mais do que uma vez utilizando os braços da cadeira, mas consegue levantar-se sem ajuda.</p> <p>4: Grave: Incapaz de se levantar sem ajuda.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>
<p>3.10 MARCHA</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A avaliação da marcha é melhor realizada solicitando que o paciente caminhe para longe e depois em direção ao avaliador para que quer o lado direito, quer o lado esquerdo do corpo possam ser facilmente observados simultaneamente. O paciente deve andar pelo menos 10 metros (30 pés), depois dar a volta e regressar para junto do avaliador. Este item mede vários comportamentos: amplitude dos passos, velocidade do passos, altura da elevação do pé, contato do calcanhar durante a marcha, dar a volta, e o balanceio dos braços, mas não o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>). Aproveite para avaliar o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>) (próximo item 3.11) enquanto o paciente caminha. Observe postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Marcha independente com mínima alteração.</p> <p>2: Ligeiro: Marcha independente mas com alteração substancial.</p> <p>3: Moderado : Precisa de um auxílio de marcha (bengala, muleta, andador) para andar em segurança, mas não de outra pessoa.</p> <p>4: Grave: Incapaz de caminhar ou consegue apenas com ajuda de outra pessoa.</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 20px auto;"></div>

	Pontuação
<p>3.13 POSTURA</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A postura é avaliada com o paciente em posição ereta após se ter levantado da cadeira, durante a marcha, e enquanto são testados os reflexos posturais. Se notar uma postura incorreta, diga ao paciente para se posicionar direito e observe se a postura melhora (ver a opção 2 abaixo). Pontue a pior postura observada nestes três momentos de observação. Esteja atento à flexão e inclinação lateral.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: O paciente não está completamente ereto, mas a postura pode ser normal para uma pessoa mais idosa.</p> <p>2: Ligeiro: Evidente flexão, escoliose ou inclinação lateral, mas o paciente consegue corrigir e adotar uma postura normal quando solicitado.</p> <p>3: Moderado: Postura encurvada, escoliose ou inclinação lateral, que não pode ser voluntariamente corrigida pelo paciente até uma postura normal.</p> <p>4: Grave: Flexão, escoliose ou inclinação com postura extremamente anormal.</p>	<input data-bbox="1294 696 1369 768" type="checkbox"/>
<p>3.14: ESPONTANEIDADE GLOBAL DE MOVIMENTO (BRADICINESIA CORPORAL)</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Esta pontuação global combina todas as observações de lentidão, hesitação e pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral, incluindo a redução da gesticulação e do cruzamento de pernas. Esta avaliação é baseada na impressão global do avaliador após observar os gestos espontâneos enquanto sentado, e a forma do levantar e andar.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos discreta.</p> <p>2: Ligeiro: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos ligeira.</p> <p>3: Moderado: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos moderada.</p> <p>4: Grave: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos grave.</p>	<input data-bbox="1294 1514 1369 1585" type="checkbox"/>

<p>3.15 TREMOR POSTURAL DAS MÃOS</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Todo o tremor, <u>incluindo o tremor de repouso reemergente</u>, que está presente na postura é incluído nesta pontuação. Pontue cada mão separadamente. Pontue a maior amplitude observada. Instrua o paciente a estender os braços em frente do corpo com as palmas das mãos viradas para baixo. O punho deve estar reto e os dedos confortavelmente separados para que não se toquem. Observe esta postura durante 10 segundos.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm, mas menos de 10 cm de amplitude.</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.</p>	<p>Pontuação</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>D</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>E</p>
<p>3.16 TREMOR CINÉTICO DAS MÃOS</p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Este tremor é testado através da manobra de dedo-nariz. Iniciando com o braço estendido, peça ao paciente que execute pelo menos três manobras dedo-nariz com cada mão, chegando o mais longe possível para tocar o dedo do avaliador. A manobra dedo-ao-nariz deve ser executada com lentidão suficiente para que o tremor não seja ocultado, o que pode acontecer com movimentos muito rápidos do braço. Repetir com a outra mão, pontuando cada mão separadamente. O tremor pode estar presente durante o movimento ou quando se alcança qualquer um dos alvos (nariz ou dedo). Pontue a maior amplitude observada.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm mas menos de 10 cm de amplitude.</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo pelo menos 10 cm de amplitude.</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p>D</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>E</p>

	Pontuação
3.17 AMPLITUDE DO TREMOR DE REPOUSO	
<p><u>Instruções para o avaliador:</u> Este e o próximo item foram colocados deliberadamente no final da avaliação para permitir ao avaliador reunir observações sobre o tremor de repouso que podem ter surgido a qualquer momento da avaliação, incluindo quando o paciente está calmamente sentado, durante a marcha e durante as atividades em que algumas partes do corpo estão em movimento, mas outras estão em repouso. Pontue a amplitude máxima observada em qualquer momento, como a pontuação final. Pontue apenas a amplitude e não a persistência ou a intermitência do tremor.</p>	
<p>Como parte desta pontuação, o paciente deve sentar-se calmamente numa cadeira, com as mãos colocadas nos braços da cadeira (e não no colo) e os pés confortavelmente apoiados no chão durante 10 segundos sem nenhuma outra instrução. O tremor de repouso é avaliado separadamente para os quatro membros e também para o lábio/mandíbula. Pontue apenas a amplitude máxima observada a qualquer momento, sendo essa a pontuação final.</p>	<input data-bbox="1310 506 1382 577" type="checkbox"/> MSD
<p>Extremidades</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto.: ≤ 1 cm de amplitude máxima.</p> <p>2: Ligeiro: > 1 cm mas < 3 cm de amplitude máxima.</p> <p>3: Moderado: 3 - 10 cm de amplitude máxima.</p> <p>4: Grave: > 10 cm de amplitude máxima.</p>	<input data-bbox="1310 723 1382 795" type="checkbox"/> MSE
<p>Lábio/ Mandíbula</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: ≤ 1 cm de amplitude máxima.</p> <p>2: Ligeiro: > 1 cm mas ≤ 2 cm de amplitude máxima.</p> <p>3: Moderado: > 2 cm mas ≤ 3 cm de amplitude máxima.</p> <p>4: Grave: > 3 cm de amplitude máxima.</p>	<input data-bbox="1310 920 1382 992" type="checkbox"/> MID
	<input data-bbox="1310 1144 1382 1216" type="checkbox"/> MIE
	<input data-bbox="1310 1368 1382 1440" type="checkbox"/> Lábio/ Mandíbula

Parte IV: Complicações Motoras

Visão geral e instruções: Nesta seção, o avaliador deve utilizar informações históricas e objetivas para avaliar duas complicações motoras, discinesias e flutuações motoras, que incluem distonia no período OFF. Utilize todas as informações provenientes do paciente, do cuidador e da avaliação para responder às seis questões que resumem a funcionalidade do paciente na última semana incluindo hoje. Como nas outras seções, pontue apenas com números inteiros (não são permitidos meios pontos) e não deixe nenhum item por pontuar. Se o item não poder ser pontuado, coloque N/A para Não Aplicável. Você terá de escolher algumas respostas baseadas em percentagens e, portanto, terá que definir quantas horas o paciente está geralmente acordado e usar este número como o denominador para o período em "OFF" e discinesias. Para a distonia do "OFF", o tempo total em "OFF" será o denominador.

Definições operacionais para o avaliador utilizar:

Discinesias: Movimentos involuntários imprevisíveis.

Palavras que os pacientes habitualmente utilizam para descrever discinesias: "movimentos irregulares", "repentinos" ou de "contorção". É fundamental alertar o paciente para a diferença entre discinesias e tremor, um erro comum quando os pacientes estão avaliando discinesias.

Distonia: postura contorcida, frequentemente com um componente de torção.

Palavras que os pacientes habitualmente utilizam para descrever distonia: "espasmos", "cãimbras" e "postura".

Flutuação motora: resposta variável à medicação:

Palavras que os pacientes habitualmente reconhecem para flutuações motoras: "desgaste", "perda de efeito", "efeito montanha-russa", "ligado-desligado", "efeito irregular da medicação".

OFF: Período funcional típico quando os pacientes apresentam pouca resposta apesar de tomarem medicação ou a resposta funcional típica quando os pacientes NÃO estão sendo tratados para o parkinsonismo. As palavras que os pacientes habitualmente reconhecem incluem "momentos maus", "momentos difíceis", "hora do tremor", "momentos de lentidão", "momentos em que a medicação não faz efeito".

ON: Período funcional típico quando os pacientes estão recebendo medicação e apresentam uma boa resposta. Palavras que os pacientes habitualmente reconhecem incluem "hora boa", "período para me deslocar" "horas em que a medicação faz efeito."

A . DISCINESIAS [excluindo distonia do período OFF]

4.1 TEMPO COM DISCINESIAS

Instruções para o avaliador: Determine o número de horas por dia em que o paciente está acordado e depois o número de horas com discinesias. Calcule a percentagem. Se o paciente apresentar discinesias no consultório, pode usá-las como referência para assegurar que os pacientes e os cuidadores compreendem o que estão pontuando. Você pode também fazer uma representação dos movimentos discinéticos que observou anteriormente no paciente ou mostrar-lhe movimentos discinéticos típicos de outros pacientes. Exclua desta questão a distonia dolorosa matinal e noturna.

Instruções para o paciente [e cuidador]: Durante a última semana quantas horas habitualmente dormiu no total, incluindo o sono noturno e as sonecas diurnas? Muito bem, se dorme ___ horas, está acordado ___ horas. Dessas horas acordado(a), em quantas horas no total tem movimentos irregulares, repentinos ou de contorção? Não considere os períodos em que está com tremor, que é um movimento regular oscilante, nem períodos em que tem cãimbras dolorosas ou espasmos nos pés no início da manhã ou à noite. Eu irei perguntar-lhe acerca destes mais tarde. Concentre-se apenas nesses tipos de movimentos irregulares, repentinos ou de contorção. Some todo o tempo durante o dia em que está acordado quando estes movimentos habitualmente ocorrem. Quantas horas _____ (utilize este número para os seus cálculos)?

0: Normal: Sem discinesias.

1: Discreto: ≤ 25% do período do dia em que está acordado.

2: Ligeiro: 26 - 50% do período do dia em que está acordado.

3: Moderado: 51 - 75% do período do dia em que está acordado.

4: Grave: > 75% do período do dia em que está acordado.

1. Total Horas acordado: _____

2. Total Horas com discinésias: _____

3. % Discinesias = ((2/1)*100): _____

Pontuação

C. DISTONIA EM “OFF”

4.6 DISTONIA DOLOROSA DO PERÍODO OFF

Pontuação

Instruções para o avaliador: Para os pacientes que têm flutuações motoras, determine qual a proporção habitual dos episódios de *OFF* que incluem distonia dolorosa? Você já determinou o número de horas do período “OFF” (4.3). Determine quantas dessas horas estão associadas com distonia e calcule a percentagem. Se não houver períodos de *OFF*, marque 0.

Instruções para o paciente [e cuidador]: Numa questão que lhe coloquei anteriormente, disse-me que normalmente tem ___ horas em “OFF” quando a sua doença de Parkinson está mal controlada. Durante estes períodos difíceis ou em “OFF”, em geral, tem câibras dolorosas ou espasmos? Do total de ___ horas deste período difícil, se somar todo o tempo em um dia quando estas câibras dolorosas ocorrem, quantas horas perfaz?

- 0: Normal: Sem distonia OU SEM PERÍODO OFF.
- 1: Discreto: ≤ 25% do tempo do período OFF.
- 2: Ligeiro: 26-50% do tempo do período OFF.
- 3: Moderado: 51-75% do tempo do período OFF.
- 4: Grave: > 75% do tempo do período OFF.

- | | |
|----------------------------------|-------|
| 1. Total Horas em OFF: | _____ |
| 2. Total Horas c/ Distonia: | _____ |
| 3. % Distonia OFF = ((2/1)*100): | _____ |

Sumário para o paciente: LER AO PACIENTE

Isto completa a minha avaliação da sua doença de Parkinson. Sei que as questões e tarefas levaram algum tempo mas pretendia ser abrangente e cobrir todas as possibilidades. Ao fazê-lo, posso ter perguntado sobre problemas que nem sequer tem, e posso ter mencionado problemas que pode nunca vir a desenvolver. Nem todos os pacientes desenvolvem todos estes problemas, mas como podem ocorrer, é importante perguntar todas as questões a cada paciente. Obrigado pelo tempo dispensado e pela atenção no preenchimento desta avaliação.

_____	_____	_____ - _____ - _____	_____
Nome do paciente ou ID do sujeito	ID do Local	(dd-mm-aaaa) Data da Avaliação	Iniciais do Investigator


Folha de pontuações da MDS UPDRS

1.A	Fonte da informação	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.3b	Rigidez – MSD	
			3.3c	Rigidez – MSE	
Parte I			3.3d	Rigidez – MID	
1.1	Disfunção cognitivo		3.3e	Rigidez – MIE	
1.2	Alucinações e psicoses		3.4a	Bater dos dedos das mãos – Mão direita	
1.3	Humor depressivo		3.4b	Bater dos dedos das mãos – Mão esquerda	
1.4	Ansiedade		3.5a	Movimentos das mãos – Mão direita	
1.5	Apatia		3.5b	Movimentos das mãos – Mão esquerda	
1.6	Aspectos da SDD		3.6a	Movimentos de Pronação- supinação – Mão dir.	
1.6a	Quem preenche o questionário	<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Cuidador <input type="checkbox"/> Paciente + Cuidador	3.6b	Movimentos de Pronação- supinação – Mão esq.	
			3.7a	Bater dos dedos dos pés – Pé direito	
1.7	Problemas de sono		3.7b	Bater dos dedos dos pés – Pé esquerdo	
1.8	Sonolência diurna		3.8a	Agilidade das pernas – Perna direita	
1.9	Dor e outras sensações		3.8b	Agilidade das pernas – Perna esquerda	
1.10	Problemas urinários		3.9	Levantar-se da cadeira	
1.11	Problemas de obstipação intestinal		3.10	Marcha	
1.12	Tonturas ao se levantar		3.11	Bloqueio na marcha (Freezing)	
1.13	Fadiga		3.12	Estabilidade postural	
Parte II			3.13	Postura	
2.1	Fala		3.14	Espontaneidade global de movimento	
2.2	Saliva e baba		3.15a	Tremor postural – Mão direita	
2.3	Mastigação e deglutição		3.15b	Tremor postural – Mão esquerda	
2.4	Tarefas para comer		3.16a	Tremor cinético – Mão direita	
2.5	Vestir		3.16b	Tremor cinético – Mão esquerda	
2.6	Higiene		3.17a	Amplitude tremor repouso – MSD	
2.7	Escrita		3.17b	Amplitude tremor repouso – MSE	
2.8	Passatempos e outras actividades		3.17c	Amplitude tremor repouso – MID	
2.9	Virar na cama		3.17d	Amplitude tremor repouso – MIE	
2.10	Tremor		3.17e	Amplitude tremor repouso – Lábio/Mandíbula	
2.11	Sair da cama, carro e cadeira baixa		3.18	Persistência do tremor de repouso	
2.12	Marcha e equilíbrio			Discinesias estiveram presentes?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
2.13	Bloqueios na marcha			Interferiram com as pontuações?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
3a	O paciente toma medicação?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		Estadiamento Hoehn e Yahr	
3b	Estado clínico do paciente	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On	Parte IV		
3c	O paciente toma Levodopa?	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	4.1	Tempo com discinesias	
3.C1	Se sim, minutos desde a última dose:		4.2	Impacto funcional das discinesias	
Parte III			4.3	Tempo em OFF	
3.1	Fala		4.4	Impacto funcional das flutuações	
3.2	Expressão facial		4.5	Complexidade das flutuações motoras	
3.3a	Rigidez – Pescoço		4.6	Distonia dolorosa do período OFF	

ANEXO E

Folder – Fadiga na doença de Parkinson


Fadiga



NA DOENÇA DE PARKINSON

Um guia para identificar
seus sintomas e preveni-los

Me. Marcelle Brandão Terra
Dra. Suhaila M. Smaili



IDENTIFICANDO

- A fadiga se refere à dificuldade em iniciar ou sustentar uma atividade voluntária;
- É um sintoma subjetivo, e cada pessoa sente de um jeito.






TIPOS DE FADIGA

- **FADIGA FÍSICA**
Envolve uma sensação de exaustão física, falta de energia e motivação, apesar de manter a capacidade de realizar as suas tarefas.
- **FADIGA MENTAL**
A fadiga mental se refere aos efeitos cognitivos experienciados durante e após um período prolongado de atividades cognitivas que requerem concentração sustentada.

SINTOMAS ASSOCIADOS

- Cansaço;
- Mal estar generalizado;
- Sono excessivo;
- Fraqueza temporária;
- Vontade de ficar isolado, quieto;
- Dificuldade de concentração, até mesmo em tarefas simples;
- Tristeza que pode evoluir para depressão;
- Ansiedade.

COMO MELHORAR A FADIGA?

1. Tome seus remédios sempre no mesmo horário - Medicamentos podem ajudar a reduzir a fadiga – consulte seu médico. 
2. Realize exercícios físicos regularmente
Exercícios do GPFIN; 
Exercícios aeróbicos (exemplo: caminhadas).
3. Tenha uma boa noite de sono 
4. Controle seu humor
• Cuidado com ansiedade e depressão. 
• Alegre-se, faça atividades que lhe dão prazer.
5. Realize atividades que envolvam concentração, raciocínio e memória
• Leitura, contas matemáticas, operações lógicas, caça-palavras. 

CUIDADOS GERAIS

1. Não espere por um CANSAÇO EXTREMO para interromper o que está fazendo.
2. Realize suas atividades mais cansativas dividindo-as em etapas.
3. Se prepare e descanse antes de realizar uma atividade muito cansativa.