UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E COMPORTAMENTO

BRUNA NADIELY VICTOR DA SILVA

AVALIAÇÃO DA DISAUTONOMIA NA DOENÇA DE PARKINSON

João Pessoa

2021

BRUNA NADIELY VICTOR DA SILVA

AVALIAÇÃO DA DISAUTONOMIA NA DOENÇA DE PARKINSON

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento (PPGNeC) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Natanael Antônio dos Santos

João Pessoa

2021

Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586a Silva, Bruna Nadiely Victor da.
Avaliação da disautonomia na doença de Parkinson / Bruna Nadiely Victor da Silva. - João Pessoa, 2021.
38 f. : il.

Orientação: Natanael Antônio dos Santos.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Doença de Parkinson. 2. Disautonomia. 3. Sintomas não-motores. I. Santos, Natanael Antônio dos. II. Título.

UFPB/BC CDU 616.858(043)

Elaborado por WALQUELINE DA SILVA ARAUJO - CRB-15/514

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA

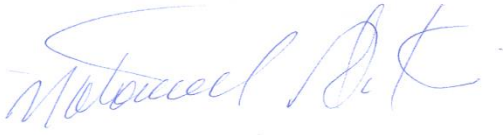
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E COMPORTAMENTO

BRUNA NADIELY VICTOR DA SILVA

AVALIAÇÃO DA DISAUTONOMIA NA DOENÇA DE PARKINSON

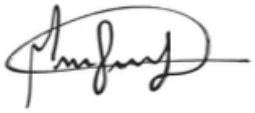
Aprovado em: 26/02/2021

Banca examinadora



Prof. Dr. Natanael Antônio dos Santos (Orientador)

Universidade Federal da Paraíba – UFPB



Profª. Drª. Mirian Graciela da Silva Stiebbe Salvadori (Membro Interno)

Universidade Federal da Paraíba – UFPB

Prof.ª Dr. Ronaldo Bezerra de Queiroz (Membro externo)

Universidade Federal da Paraíba – UFPB

DEDICATÓRIA

À Deus, que me conduziu nessa jornada e me mostrou que sou capaz de florescer em terreno fértil;

Ao meu esposo, Gustavo, pelo amor e companheirismo;

Aos meus pais, Osivaldo (in memoriam) e Ana Cleide; e meus avós, Osvaldo (in memoriam) e Margarida, por garantirem a minha educação e estimularem o meu crescimento;

Aos meus pacientes e seus familiares.

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação não seria possível sem o apoio de diversas pessoas.

Agradeço ao meu orientador, o professor Dr. Natanael Antônio dos Santos, que me acolheu em seu grupo de pesquisa, e me guiou ao longo dessa jornada, me mostrando lições sobre ciências e vida, corrigindo-me quando necessário, sem nunca me desmotivar.

Gratidão à equipe do LPNeC (Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento) pelas contribuições à minha pesquisa, em especial, a Thiago Paiva, que sempre se mostrou solícito.

Gratidão ao amigo de jornada, o neurologista Rafael Andrade, responsável pelo Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário Lauro Wanderley, pela seleção e direcionamento dos pacientes.

Agradeço às minhas amigas de faculdade, com quem tive a honra de conviver durante o mestrado, Mariana, Luana e Sheilla, cujo apoio e amizade estiveram presentes durante a jornada.

"Ao examinar uma doença, ganhamos sabedoria sobre anatomia, fisiologia e biologia. Quando examinamos a pessoa com a doença, ganhamos sabedoria sobre a vida."

Oliver Sacks

SUMÁRIO

1. LISTA DE TABELAS 9
2. LISTA DE FIGURAS 10
3. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS..... 11
4. RESUMO..... 12
5. ABSTRACT..... 13
6. APRESENTAÇÃO..... 14
7. CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO..... 15
8. CAPÍTULO II: MÉTODOS..... 20
9. CAPÍTULO III: RESULTADOS..... 23
10. CAPÍTULO IV: DISCUSSÃO..... 28
11. CAPÍTULO V: CONCLUSÃO..... 30
12. REFERÊNCIAS..... 31
13. ANEXOS..... 35
    - 13.1 ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... 35
    - 13.2 ANEXO B – Questionário sócio-demográfico e de avaliação clínica..... 37
    - 13.3 ANEXO C – Hoen-Yarh modificado..... 39
    - 13.4 ANEXO D – SCOPA-AUT.....40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados sócio-demográficos..... 23
Tabela 2 – Dados descritivos do SCOPA-AUT..... 25
Tabela 3 – Comparação entre os dados clínicos, de acordo com o estágio do Hoen-Yarh modificado..... 26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição do Hoen-Yarh modificado por frequência..... 24
Figura 2 – Frequência dos domínios acometidos..... 26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CNS – Conselho Nacional de Saúde

DA – Disfunção Autonômica

DP – Doença de Parkinson

HO – Hipotensão ortostática

H&YM – Hoen-Yarh modificado

HULW – Hospital Universitário Lauro Wanderley

LPNeC – Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNE – Sistema Nervoso Entérico

SPSS - software *Package for the Social Sciences*

UFPB – Universidade Federal da Paraíba

RESUMO

Os sintomas de disautonomia são queixas não-motoras frequentes na Doença de Parkinson (DP), mesmo nas fases precoces, com impacto negativo na qualidade de vida. Objetiva-se com o presente estudo: caracterizar o perfil de disautonomia dos indivíduos com DP atendidos no HULW; tecer comparações entre grupos de pacientes, os quais foram segregados pelo escore do *Hoen-Yarh* modificado, tempo de doença, e dose total de levodopa diária. Participaram da pesquisa 20 participantes, os quais foram submetidos à uma avaliação clínica neurológica, aplicação de questionário sócio-demográfico, *Hoen-Yarh* modificado e SCOPA-AUT. Os dados foram avaliados através do SPSS, utilizando o teste de Mann-Whitney, considerando o nível de significância $p < 0,05$. O sintoma de disautonomia mais frequente foi noctúria (90%). Os domínios mais acometidos foram: urinário e gastrintestinal, com 100% dos indivíduos relatando pelo menos um sintoma de cada, sendo que a maioria teve 04 domínios acometidos (45%). A quantidade média de sintomas presentes entre os entrevistados foi de 11,05 (4-17, desvio-padrão 0,94). A pontuação média do SCOPA-AUT foi de 21,85 (6-40, desvio-padrão de 9,06). A comparação entre grupos, de acordo com o escore do *Hoen-Yarh* modificado, mostrou diferença significativa entre os grupos com pontuação até 2 e a partir de 2,5 apenas para a dose diária total de levodopa ($U = 22,50$, $z = -2,06$, $p = ,047$). Não houve diferença estatística significativa para as variáveis: idade, tempo de doença e pontuação no SCOPA AUT. Houve diferenças significativas entre os grupos (dose de levodopa ≤ 400 mg e > 400 mg) em relação à quantidade de sintomas de Disautonomia para os sintomas ortostáticos ($U = 21$, $z = -2,189$, $p = 0,039$); gastrintestinais ($U = 13,5$, $z = -0,2731$, $p = 0,005$); e sexuais ($U = 0,5$, $z = -2,438$, $p = 0,012$). A disfunção autonômica é um problema clinicamente relevante e generalizado na DP, podendo ocorrer mesmo em fases precoces, e sem um padrão definido de acometimento, o que reforça a necessidade de pesquisar e tratar adequadamente esses sintomas não dopaminérgicos durante todo o curso da doença, proporcionando melhoria na qualidade de vida.

Palavras-chave: Disautonomia; doença de Parkinson; sintomas não-motores

ABSTRACT

The symptoms of dysautonomia are frequent non-motor complaints in Parkinson's disease (PD). They are present even in the early stages of disease and cause a negative impacto in quality of life. The aim of study was: to chacaterize the dysautonomy profile of individuals with PD treated at University Hospital Lauro Wanderley; to make comparisions between groups of patients, which were segregated by the modified *Hoen-Yarh* score, time of disease and total daily levodopa dose. Twenty subjects participated in the research, who underwent a neurological clinical evaluation, application of a socio-demographic questionnaire, modified *Hoen-Yarh* and SCOPA-AUT. Data were evaluated through SPSS, using the Mann-Whitney test, considering the level of significancfe $p < 0.05$. The most frequent symptom of dysautonomy was nocturia (90%). The most affected domains were: urinary and gastrointestinal, with 100% of participants reporting at least one symptom of each, with the majority having 04 affected domains (45%). The average amount of symptoms presente was 11.05 (4-17, standard deviation 0.94). The average SCOPA-AUT score was 21.85 (6-40, standard deviation of 9.06). The comparison between groups, according to the modified *Hoen-Yarh* score, showed a significant difference between groups with scores up to 2,0 and from 2,5 only for the daily total levodopa ($U = 22.5$, $z = -2.06$, $p = 0.047$). There was no statistical significant difference for the variables: age, time of disease and SCOPA-AUT score. There were significant diferences between groups (levodopa dose $\leq$ 400mg and > 400 mg) for orthostatic symptoms ($U = 21$, $z = -2.189$, $p = 0.039$); gastrointestinal ($U = 13.5$, $z = -2.731$, $p = 0.012$). Autonomic dysfunction is a clinically relevant and widespread problem in PD, wich it can be presente even in early stages, and don´t have a defined pattern of involvement. And so, it's necessary to research and properly treat these non-dopaminergic symptoms throughot the course of the disease, providing improvement in quality of life.

Keywords: Disautonomy; Parkinson´s disease; non-motor symptoms.

APRESENTAÇÃO

A presença de sintomas autonômicos na Doença de Parkinson (DP) é comum, sendo descrita mesmo nos seus estágios precoces, conferindo prejuízo à qualidade de vida dos acometidos. A maioria das queixas são passíveis de tratamento, não medicamentoso e/ou medicamentoso. Desse modo, a sua caracterização deve ser rotineira, no sentido de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

O objetivo inicial do estudo era caracterizar a Disautonomia em indivíduos com DP que fazem seguimento clínico no HULW – UFPB, através de correlação entre escalas de avaliação clínica e testes neurofisiológicos (resposta simpática-cutânea e variabilidade da frequência cardíaca), comparando com indivíduos controles, pareados por idade e sexo. No entanto, a pandemia por COVID impediu a progressão da pesquisa conforme o projeto inicial, sendo modificado o esboço do estudo. Objetiva-se com o presente estudo a caracterização clínica da Disautonomia (sintomas e domínios acometidos) em indivíduos com DP que fazem seguimento no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), tecendo comparação por grupos, estabelecidos de acordo com a gravidade da doença, tempo de doença e dose diária total de levodopa.

O presente trabalho é elaborado no formato tradicional, estando disposto em cinco capítulos. No primeiro Capítulo são apresentadas as considerações teóricas sobre a Disautonomia na DP (conceito, fisiopatologia, características clínicas), objetivos, justificativa e hipóteses. No Capítulo II temos a descrição do método utilizado para o desenvolvimento da pesquisa. No Capítulo III são expostos os resultados encontrados, com gráficos e tabelas. O Capítulo IV aborda a discussão traçada em paralelo com a literatura vigente. O Capítulo V se refere às conclusões do estudo. Ao término da dissertação, será possível verificar todas as referências e alguns instrumentos utilizados.

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO

Revisão da literatura

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) mantém a homeostase interna regulando as funções cardiovascular, termorregulatória, gastrointestinal, geniturinária, exócrina e pupilar. Sua disfunção (Disautonomia) está presente em diversas patologias neurológicas, destacando as alfa-sinucleinopatias. Trata-se de um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas, caracterizadas pelo acúmulo anormal de agregados de α-sinucleína nas células da glia. Consistem na DP, Atrofia de Múltiplos Sistemas e Demência por Corpos de Lewy. Variam em prevalência, padrão de sintomas e severidade, com significativa redução na qualidade de vida, sendo a mais associada à disautonomia a Atrofia de Múltiplos Sistemas (Mendoza-Velásquez, Flores-Velásquez & Flores-Vázquez, 2019).

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando 2-3% da população mundial acima de 65 anos (Mendoza-Velásquez *et al*, 2019). É comumente definida por sintomas motores: bradicinesia, tremor, rigidez e instabilidade postural. No entanto, sintomas não-motores também compõem o quadro clínico, antes ou concomitante às manifestações motoras, ressaltando os distúrbios da olfação (hiposmia ou anosmia), sono (Distúrbio Comportamental do Sono Rem, insônia, sono fragmentado e sonolência excessiva diurna), neuropsiquiátricos (depressão, ansiedade, psicose e alterações cognitivas), bem como sintomas autonômicos (gastrointestinais, geniturinários e disfunções cardiovasculares) (Cutsforth-Gregory & Low, 2019; Barone *et al.*, 2009).

No Brasil há uma escassez dos estudos estatísticos para DP, com uma estimativa de que surjam 36 mil novos casos por ano no país, o que tende a aumentar com o aumento da expectativa de vida da população (Peternella & Marcon, 2009; Souza *et al*., 2011).

A prevalência da Disfunção Autonômica (DA) na DP varia entre 50 e 70%, sendo tradicionalmente descrita como uma característica da doença moderada a avançada, no entanto, pode estar presente nos estágios iniciais ou ainda na fase pré-motora da doença (Stankovic et al., 2019; Khoo, Yarnall, & Duncan, 2013). A disautonomia pode ser heterogênea e sua progressão não é previsível, no entanto, sua presença está associada a uma deterioração na autonomia e qualidade de vida, independentemente da duração da doença, declínio cognitivo ou gravidade dos sintomas motores (Merola *et al.*, 2018). Também é associada em redução na sobrevida em cerca de 5-10 anos (Goldstein, Holmes, & Sharabi, 2015).

Anatomicamente, o SNA periférico pode ser dividido em vias simpáticas (colinérgicas e noradrenérgicas), parassimpáticas e sistema nervoso entérico (SNE). A disfunção de um determinado componente causa sinais e sintomas característicos. A disfunção do SNE é

responsável pelo esvaziamento gástrico retardado e constipação. A insuficiência colinérgica parassimpática induz constipação, retenção urinária e disfunção erétil, enquanto a insuficiência colinérgica simpática induz a diminuição da sudorese. A insuficiência noradrenérgica simpática se apresenta como hipotensão ortostática. Portanto, na DP parece haver uma desregulação da maioria, senão de todos os componentes das redes nervosas autônomas (McCorry, 2007).

A fisiopatologia da DA é complexa, incluindo degeneração e disfunção dos núcleos que mediam as funções autonômicas, como o núcleo dorsal do vago, núcleo ambíguo e outros centros bulbares (ventrolateral rostral, ventromedial e núcleo caudal da rafe), que exercem controle sobre os neurônios pré-ganglionares simpáticos por vias descendentes. Além disso, a degeneração dos núcleos colinérgicos, monoaminérgicos e serotoninérgicos causa anormalidade dos efeitos moduladores na rede autonômica central (Chaudhuri, Healy, & Schapira, 2006).

De acordo com Doppler *et al.*, 2014, a disautonomia na DP ocorre em virtude do envolvimento das estruturas autonômicas periféricas, simpáticas e parassimpáticas, causando neurodegeneração com consequente disfunção. Os depósitos de alfa-sinucleína se acumulam primeiramente nos nervos periféricos, incluindo aqueles da pele e da mucosa entérica, avançando em direção ao cérebro através dos nervos vagal e olfativo e progredindo através do encéfalo (Mahlknecht *et al.*, 2018). Além disso, as drogas dopaminérgicas podem contribuir para hipotensão postural (Chaudhuri *et al.*, 2006).

Os sintomas disautonômicos decorrem de anormalidades dos sistemas cardiovasculares, sexuais, vesicais, gastrintestinais e sudomotoras, sendo as queixas mais comuns constipação, disfunção urinária e Hipotensão ortostática (Mendoza-Velásquez *et al.*, 2019).

A constipação é um dos sintomas não-motores mais comuns na DP e pode preceder o desenvolvimento da doença (Mgerkurth, Schnnitzer, & Braune, 2005). Embora haja perda severa de neurônios dopaminérgicos centrais e colônicos, a constipação não responde bem ao tratamento dopaminérgico, sugerindo que os mecanismos não dopaminérgicos também possam estar implicados (Chaudhuri *et al.*, 2006).

A hipotensão ortostática (HO) é definida como uma redução sustentada na pressão sanguínea sistólica $\geq$ 20 mmHg ou na pressão sanguínea diastólica $\geq$ 10 mmHg dentro de 3 minutos após atingir a posição ortostática. Em pacientes com DP, o tempo de queda da PA pode ser mais prolongado (até cinco minutos) (Cutsforth-Gregory *et al*., 2019). A desnervação cardíaca e extracardíaca noradrenérgica, bem como a falta de barorreflexos arteriais nas alfa-sinucleopatias, são fatores causais desse sintoma, culminando na inabilidade de manter o tônus simpático quando na posição ortostática (Jain & Goldstein, 2012).

Exames de imagem evidenciaram que os neurônios simpáticos periféricos pós-ganglionares que inervam o miocárdio são afetados funcionalmente em razão de depósitos de α-sinucleínas e por perda de fibras simpáticas. Um desses exames é a cintilografia do miocárdio com I-meta-iodo-benzil-guanidina (I-MIBG), um análogo da noradrenalida, que pode ser captado e armazenado no terminal adrenérgico cardíaco, de forma semelhante à noradrenalina. Assim, esse marcador é capaz de apontar anormalidades no terminal adrenérgico (Kaufmann & Goldstein, 2013).

A HO caracteriza-se por sintomas de tontura, pré-síncope e quedas (ocorrendo com ou sem perda da consciência). Sintomas menos comuns incluem distúrbios visuais (visão turva), fadiga, fraqueza generalizada, disfunção cognitiva, dor no pescoço ou desconforto e dispneia ortostática (Cutsforth-Gregory & Low, 2019). A HO pode afetar 30-50% dos pacientes, dos quais 16% são assintomáticos. A condição tende a aumentar com a idade e a evolução da DP (Palma & Kaufmann, 2017).

Notavelmente, episódios crônicos de hipotensão podem induzir alterações nos mecanismos de autorregulação cerebral que, em última análise, permitem que pacientes com Hipotensão ortostática neurogênica tolerem menor pressão média sem alterar sintomas (em comparação com indivíduos saudáveis). Estes achados reforçam a noção de que a presença ou ausência de sintomas ortostáticos em pacientes com DP podem não ser um indicador confiável de Hipotensão ortostática neurogênica (Goldstein, 2006).

A causa mais comum de hipotensão ortostática não neurogênica é o uso de anti-hipertensivos (por exemplo, diuréticos vasodilatadores), mas também pode ser causada por hipovolemia e insuficiência cardíaca. Muitas das medicações utilizadas na DP, como levodopa, agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoaminaoxidase e amantadina são associados com efeitos hipotensivos que podem induzir ou piorar a hipotensão ortostática. No estudo de Stankovic, pacientes com DP inicial que estavam sendo tratados com levodopa ou agonistas dopaminérgicos tinham mais problemas relacionados à disfunção cardiovascular e sintomas pupilomotores (Stankovic *et al.*, 2019).

De acordo com um estudo conduzido por Muller *et al.* (2011), mesmo entre pacientes com DP não tratados, 18% tinham sintomas relevantes de hipotensão postural. Kim *et al.* (2012) documentaram que 37% dos pacientes assintomáticos para hipotensão postural tinham o *tilt test* alterado, comprovando a DA assintomática.

A HO gera um impacto negativo na qualidade de vida, não somente em virtude de os sintomas interferirem no bem-estar, mas também por deixar os pacientes limitados em suas atividades diárias. Sua prevalência nos estudos varia de 10 a 65%. Esta condição é

frequentemente não reconhecida e subtratada entre indivíduos com DP (Cutsforth-Gregory & Low, 2019).

A disfunção urinária é um sintoma autonômico comum na DP, presente em mais da metade dos pacientes. Os sintomas urinários se dividem em duas categorias: distúrbios de armazenamento (urgência, incontinência urinária e noctúria), e distúrbios de micção (hesitação urinária, fluxo interrompido e esvaziamento vesical incompleto). Na DP, os sintomas de armazenamento são predominantes e consequência da hiperatividade do músculo detrusor (Kaufmann & Goldstein, 2013).

Objetivos

- Geral:

Objetiva-se com o presente estudo a caracterização clínica da Disautonomia (sintomas e domínios acometidos) em indivíduos com DP que fazem seguimento no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), além de caracterizar o seu perfil sócio-demográfico.

- Específicos:

Avaliação comparativa dos indivíduos em grupos, para determinar diferenças estatísticas em termos de frequência de sintomas e domínios de Disautonomia (sistemas). Serão agrupados de acordo: com a pontuação do *Hoen-Yarh* modificado (H&YM) – até 2 e a partir de 2,5; tempo de doença (até 4 anos e a partir de 5 anos); dose de levodopa (até 400mg e acima de 400mg).

Justificativa

A disautonomia é associada com uma redução na qualidade de vida dos portadores de DP, gerando sintomas, por vezes, incapacitantes, e contribuindo para aumentar o grau de dependência física dos indivíduos acometidos, desse modo, a sua caracterização em um Serviço Terciário torna-se importante para implementar medidas terapêuticas/estratégias para melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

Hipóteses

1º) Pacientes com DP leve, sem comprometimento do equilíbrio (H&YM até 2) teriam menos sintomas Disautonomia que os pacientes com Parkinson leve (com comprometimento do equilíbrio) e moderado-grave?

A presença de sintomas axiais em pacientes com DP tem sido consistentemente associado à gravidade da doença e mau prognóstico (Post *et al.*, 2011). Desse modo, os

indivíduos foram divididos em 02 grupos, de acordo com o estadiamento da doença pelo H&YM.

2º) Pacientes com menor tempo de doença (< 5 anos) teriam menos sintomas Disautonomia, que os pacientes com maior tempo de doença (≥ 5anos)?
3º) Pacientes em uso de menor dose de levodopa (≤ 400mg/dia) teriam menos Disautonomia que os pacientes que usam maior dose (> 400 mg/dia)?

CAPÍTULO II: MÉTODOS

Recrutamento dos participantes

Indivíduos com DP, que fazem seguimento no ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), foram recrutados de janeiro a março de 2020. O diagnóstico de DP foi revisto de acordo com os critérios diagnósticos do UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hugues *et al*, 1992).

O recrutamento iniciou após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do HULW (CAE 24825019.4.0000.5183 / Número do parecer 3.787.768).

Critérios de Elegibilidade

a) Critérios de inclusão – ser portador de DP idiopática diagnosticada por neurologista, assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A);
b) Critérios de exclusão – Ser portador de parkinsonismo atípico ou secundário, demência ou história prévia de psicose requerendo tratamento neuroléptico (de acordo com registros do prontuário), dependência de álcool ou outras drogas, possuir Diabetes Mellitus, uso de drogas alfa-adrenérgicas, uso de drogas anticolinérgicas, portador de insuficiência cardíaca.

Delineamento da Pesquisa

Trata-se de um estudo transversal, analítico e descritivo, envolvendo indivíduos com diagnóstico confirmado de DP, que foram submetidos à avaliação clínica, incluindo anamnese e exame físico neurológico, questionário sócio-demográfico e avaliação autonômica.

Materiais e Procedimentos de Coletas de Dados

a) *Questionário sócio-demográfico* - para coleta de dados como sexo, idade, etnia, procedência, estado civil, nível de instrução (Anexo B).
b) *Questionário clínico* – para coleta de dados como idade no momento do diagnóstico, tempo de evolução da doença, presença de comorbidades, e outros sintomas motores, além medicações utilizadas, dentre elas a do tratamento da DP, classificada em levodopa, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos e inibidores da MAO (Anexo B).
c) *Hoehn e Yahr modificado* – será utilizado para caracterizar o estadiamento da doença, de acordo com os sinais e sintomas apresentados. Ela é aplicada pelo pesquisador a partir da observação do quadro clínico em oito estágios: 0 (zero) para nenhum sinal da doença; 1 para doença unilateral; 1,5 para envolvimento unilateral e axial; 2 para doença

bilateral, sem comprometimento do equilíbrio; 2,5 para doença bilateral com comprometimento leve do equilíbrio; 3 para doença bilateral de leve a moderado comprometimento do equilíbrio; 4 para incapacidade grave, mas capaz de ficar em pé e andar sem ajuda e 5 para indivíduo preso a cadeira de rodas ou ao leito, necessitando de ajuda completa (Anexo C) (Hoehn & Yahr, 1967).

d) *Escala SCOPA-AUT* – Utilizada para avaliar a função autonômica. Consiste em 25 itens, dos quais três são do domínio ortostático, sete são do gastrintestinal, seis do urinário, quatro são termorregulatórios, um é pupilomotor e cinco são do domínio sexual (três para indivíduos do sexo masculino e dois para indivíduos do sexo feminino). A ocorrência de cada sintoma é pontuada como 0 (nunca), 1 (algumas vezes), 2 (regularmente), 3 (sempre) (Visser, Marinus, Stiggelbout, & Van Hilten, 2004). Quando o score total por domínio foi maior ou igual a 1 (definido como no mínimo um sintoma ocorrendo algumas vezes), o domínio autonômico foi considerado como prejudicado. Avaliado o número cumulativo de sintomas de disautonomia relatados (pelo menos um ponto para cada domínio), resultando em um número de domínio afetados para cada participante (0-6 domínios afetados), com escore variando de 0-69. (Anexo D)

Aspectos éticos

Respeitando a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), o projeto foi submetido ao Comitê de ética do HULW via Plataforma Brasil antes do início de qualquer atividade que envolva os sujeitos da pesquisa. A participação foi de forma voluntária, após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

Foi garantido sigilo de todos os dados, sendo as informações destinadas exclusivamente para a pesquisa.

Análise de Dados

Para a caracterização dos participantes foram utilizadas medidas de tendência central e medidas de dispersão. A distribuição da normalidade dos dados foi investigada usando o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Devido ao tamanho da amostra, foram utilizadas análises não-paramétricas. Os dados foram plotados em gráficos e depois analisados. As análises dos dados foram realizadas através do SPSS 26.0 (SPSS, Chicago, IL).

As comparações das variáveis entre os grupos foram realizadas pelo teste U de Mann-Whitney (ou teste da média da soma dos postos de Mann-Whitney), sendo as variáveis SCOPA AUT, score total e por domínio. Valores de *p* abaixo de 0,05 foram considerados significativos.

Para a comparação por grupos, o valor estabelecido para divisão de acordo com a dose total diária de levodopa, e tempo de doença foram as suas respectivas medianas, 400 mg/dia e cinco anos.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

De janeiro à março de 2020, foram recrutados 27 indivíduos portadores de DP em acompanhamento no HULW. Destes, sete foram removidos da amostra devido aos critérios de exclusão: um com suspeita clínica de Parkinsonismo atípico, três tinham Diabetes Mellitus, um usava anticolinérgico, dois tinham Diabetes Mellitus e usavam anticolinérgicos.

Dos 20 pacientes avaliados, 65% dos foram do sexo masculino e 35% do sexo feminino. Suas idades variavam entre 43 a 81, (média de 65,55; desvio-padrão de 10,90). Destes, 50% eram casados, 20% viúvo, 10% solteiro e 10% divorciado. Em relação à religião, 75% eram católicos, 20% protestante e 5% espírita. Quanto à procedência, os principais municípios de procedência dos participantes eram João Pessoa (70%), Santa Rita (10%), Conde (5%), Cuité de Mamanguape (5%), Mamanguape (5%) e Pilar (5%). Os dados sócio-demográficos são descritos na tabela 1.

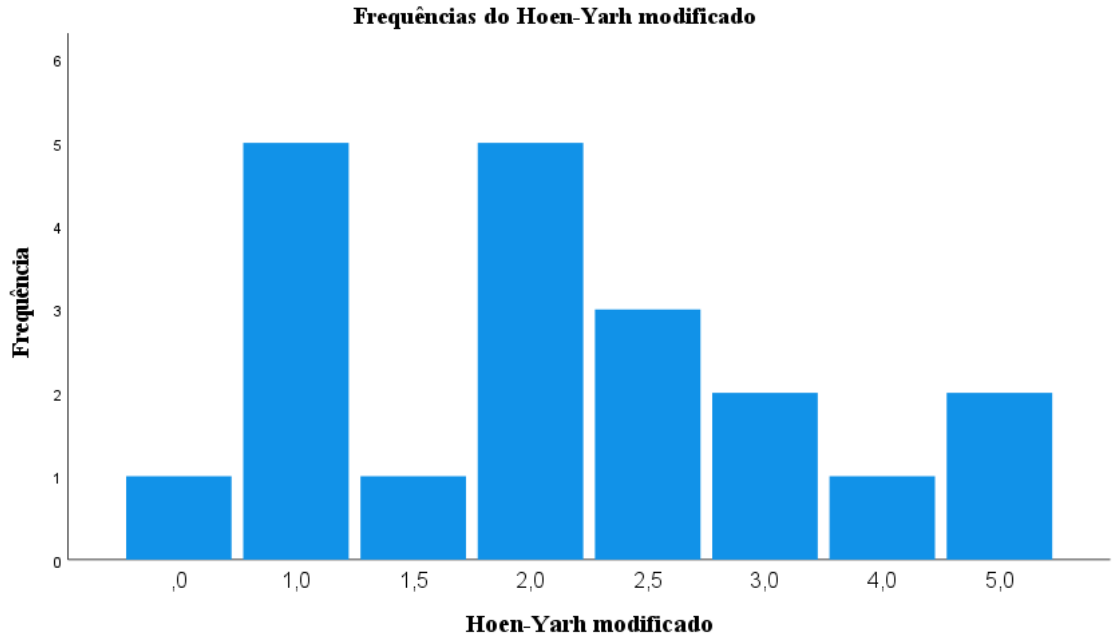
Tabela 1 – Dados sociodemográficos

Variável	Frequência	Porcentagem
Sexo		
Masculino	13	65%
Feminino	7	35%
Idade		
Até 65	8	40%
> 65 anos	12	60%
Estado civil	20	
Casado	10	50%
Viúvo	4	20%
Solteiro	2	10%
Divorciado	2	10%
Outro	2	10%
Cor		
Pardo	11	55%
Branco	7	35%
Amarelo	2	10%
Religião		
Católica	15	75%
Protestante	4	20%
Espírita	1	5%
Grau de escolaridade		
Analfabeto	2	10%
Alfabetizado	1	5%
Ensino fundamental incompleto	7	35%
Ensino fundamental completo	1	5%
Ensino médio	7	35%
Ensino superior	2	10%
Procedência		
João Pessoa	14	70%

Santa Rita	2	10%
Conde	1	5%
Cuité de Mamanguape	1	5%
Mamanguape	1	5%
Pilar	1	5%

Cerca de 25% dos participantes avaliados pontuaram na escala *Hoen-Yarh* modificado 1,0; 25% pontuaram 2,0; 15% pontuaram 2,5. Os escores 3 e 5 tiveram, cada, 10% dos participantes. Por sua vez, os escores 0; 1,5 e 4 tiveram, cada, 5% dos participantes (Figura 1).

Figura 1 – Distribuição do Hoen-Yarh modificado por frequência



O sintoma de disautonomia mais frequente foi noctúria (90%), seguido por esforço ao evacuar (75%), polaciúria (70%), constipação intestinal (60%) e intolerância ao frio (60%). Os sintomas menos frequentes foram incontinência fecal (5%), desmaio (10%), ressecamento vaginal e dificuldade em atingir um orgasmo para mulheres (14,3% cada) e ter tomado medicamentos para distúrbio de ereção nos homens (15,4%) (tabela 2).

Tabela 2 – Dados descritivos do SCOPA AUT

	Frequência	Porcentagem	Média do score	Desvio-padrão
1. Dificuldade para engolir ou engasgo	10	50%	0,8	0,951
2. Sialorreia	11	55%	0,95	0,945
3. Disfagia	5	25%	0,3	0,571
4. Sensação de plenitude gástrica	8	40%	0,95	1,234
5. Constipação intestinal	12	60%	1,5	1,395
6. Esforço ao evacuar	15	75%	1,8	1,322
7. Incontinência fecal	1	5%	0,15	0,671

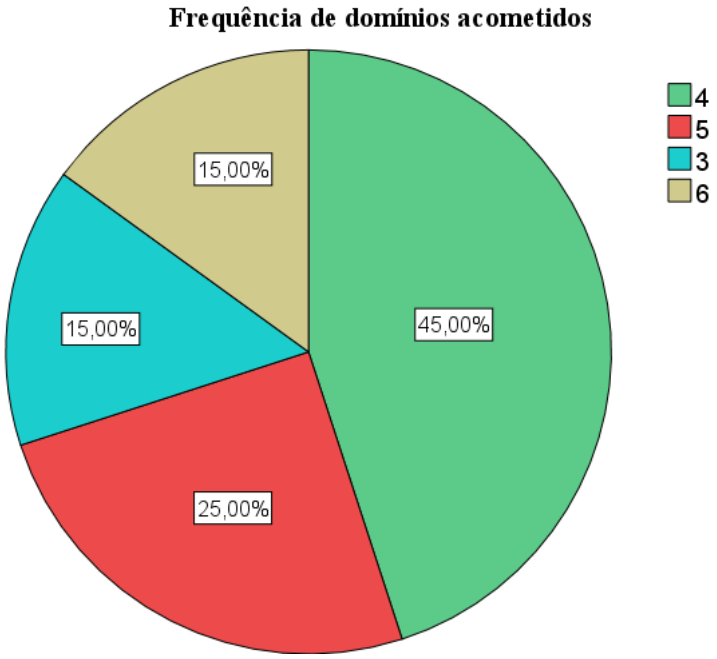
8. Dificuldade em reter a urina	11	55%	1,25	1,251
9. Incontinência urinária	10	50%	0,65	0,813
10. Sensação de resíduo pós-miccional	11	55%	0,9	1,071
11. Jato urinário fraco	11	55%	0,95	1,05
12. Nova diurese dentro de 2 horas da anterior	14	70%	1,3	1,129
13. Noctúria	18	90%	2,55	0,99
14. Tontura ou escurecimento da visão ao levantar-se	8	40%	0,8	1,152
15. Tontura após ficar parado por algum tempo	11	55%	0,85	0,1
16. Desmaio nos últimos seis meses	2	10%	0,1	0,308
17. Transpiração excessiva durante o dia	9	45%	1,05	1,317
18. Transpiração excessiva durante a noite	11	55%	1,11	1,165
19. Sensibilidade à luz	9	45%	0,95	1,191
20. Intolerância ao frio	12	60%	1,05	1,099
21. Intolerância ao calor	11	55%	0,75	1,07
22. Impotência sexual	5	38,5%	1,92	0,862
23. Dificuldade na ejaculação	4	30,8%	2,00	0,816
23a. Tomar medicamentos para um distúrbio de ereção	2	15,4%	2,15	0,689
24. Ressecamento vaginal	1	14,3%	1,71	1,380
25. Dificuldade em atingir um orgasmo	1	14,3%	1,71	1,380

Nota: Para os quesitos 22, 23 e 23a foram considerados 13 indivíduos (sexo masculino). Para os quesitos 24 e 25 foram considerados 7 indivíduos (sexo feminino).

A média da quantidade de sintomas presentes entre os entrevistados foi de 11,05 (4-17, desvio-padrão 0,94). A média da pontuação do SCOPA-AUT foi de 21,85 (6-40, desvio-padrão de 9,06).

Os domínios mais acometidos foram: urinário e gastrintestinal, com 100% dos indivíduos relatando pelo menos um sintoma de cada, sendo que a maioria teve 04 domínios acometidos (45% dos entrevistados) (figura 2). 95% dos indivíduos tinham comprometimento de pelo menos um sintoma termorregulatório, 65% do domínio ortostático, 40% pupilar, e 35% sexual.

Figura 2 – Frequência dos domínios acometidos (sistemas)



A comparação entre grupos, de acordo com o estágio da doença, usando os escores do *Hoen-Yarh* modificado ocorreu utilizando as seguintes variáveis: tempo de início dos sintomas, dose total de levodopa, pontuação no SCOPA AUT, quantidade de sintomas e domínios (Tabela 3). Os resultados do teste *Mann-Whitney* mostraram diferenças significativas entre o grupo H&YM até 2 (mediana = 400) e o grupo H&YM a partir de 2,5 (mediana = 700) apenas para a dose total de levodopa (U = 22,50, z = -2,06, p = 0,047).

Tabela 3 – Comparação entre os dados clínicos, de acordo com o estágio do Hoen-Yarh modificado

	Até 2	A partir de 2,5
Idade (DP)	61,67 (10,87)	71,38 (8,43)
Sexo (%)		
Masculino	6 (50)	6 (75)
Feminino	5 (50)	2 (25)
Início dos sintomas, anos (DP)	4,58 (2,27)	5,75 (2,49)
Tempo do diagnóstico (DP)	3,67 (2,74)	5,13 (2,47)
Dose total de levodopa, mg (DP)	404,17 (215,80)	625,00 (237,54)
SCOPA AUT (DP)	19,84 (8,29)	24,89 (9,87)
Total de sintomas presentes (DP)	10,58 (3,99)	11,75 (3,53)
Total de domínios acometidos (DP)	4,50 (0,90)	4,25 (1,03)

Não houve diferenças estatísticas significativas entres os grupos (H&YM até 2,0 e H&YM a partir de 2,5) em relação à quantidade de sintomas de disautonomia para nenhum dos domínios, a saber: sintomas gastrointestinais (U = 25,50, z = -1,62, p = 0,115); sintomas urinários (U = 42,50, z = -0,24, p = 0,817); sintomas ortostáticos (U = 24,50, z = -1,74, p = 0,097); sintomas termorregulatórios (U = 38,50, z = -0,80, p = 0,588); sintomas pupilomotores (U = 44, z = -0,14, p = ,938); sintomas sexuais (U = 8, z = -0,24, p = 0,909).

Não houve diferenças estatísticas significativas entres os grupos (tempo de doença < 5 anos e ≥ 5 anos) em relação à quantidade de sintomas de disautonomia para nenhum dos domínios, a saber: sintomas gastrointestinais (U = 25,00, z = -1,91, p = 0,67); sintomas urinários (U = 41,50, z = -0,621, p = 0,552); sintomas ortostáticos (U = 45,00, z = 0,359, p = 0,766); sintomas termorregulatórios (U = 38,50, z = -0,87, p = 0,412); sintomas pupilomotores (U = 40, z = -0,837, p = 0,503); sintomas sexuais (U = 9,5, z = -1,043, p = 0,329).

Houve diferenças significativas entre os grupos (dose de levodopa ≤ 400 mg e > 400 mg) em relação à quantidade de sintomas de Disautonomia para os sintomas ortostáticos (U = 21, z = -2,189, p = 0,039); gastrintestinais (U = 13,5, z = -0,2731, p = 0,005); e sexuais (U = 0,5, z = -2,438, p = 0,012).

CAPÍTULO IV: DISCUSSÃO

A morbidade decorrente da disautonomia na DP, e a possibilidade de controle sintomático motivaram a sua caracterização nos indivíduos em seguimento no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do HULW – UFPB.

Os sintomas mais prevalentes encontrados foram noctúria (90%), esforço ao evacuar (75%), polaciúria (70%), constipação intestinal (60%) e intolerância ao frio (60%). Os domínios mais comprometidos foram urinários e gastrintestinais (100% cada).

Tal comportamento é descrito na literatura. Em um estudo longitudinal conduzido por Stankovic *et al* (2019), onde 135 indivíduos com DP leve foram avaliados (base), os domínios mais acometidos foram gastrintestinal (84%) e urinário (83). Os pacientes com DP leve apresentaram um score SCOPA-AUT maior que controles não saudáveis, sendo o sintoma de disautonomia mais frequente a noctúria (38,3%), seguido de constipação (30,8%) e esforço para evacuar (29%). Tontura na posição ortostática (16,8%) e hiperidrose durante o dia (13,1%) foram os sintomas mais frequentes de Hipotensão ortostática e diminuição da termorregulação, respectivamente. Homens e mulheres não diferiram em termos de sintomas autonômicos, incluindo disfunção sexual. A análise longitudinal em até três anos evidenciou que 100% dos pacientes apresentava disfunção autonômica em um domínio do SCOPA-AUT, e 79,1% dos pacientes apresentavam disfunção autonômica de pelo menos dois domínios.

Por sua vez, Strano *et al*. (2016) evidenciaram que os sintomas mais prevalentes incluem hipotensão ortostática, incontinência urinária e fecal, disfunção erétil em homens, disfunção sudomotora.

No atual estudo não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de sintomas autonômicos, domínios acometidos, ou escore total do SCOPA-AUT, a depender da gravidade ou tempo da doença (pela escala Hoen-Yarh modificado).

Magerkurth *et al.,* 2005, através de um estudo com questionário para investigar função autonômica em 141 pacientes com DP e 50 controles saudáveis pareados por idade, foi observado que a prevalência de hipotensão ortostática, bexiga neurogênica, disfunção erétil e hiperidrose, foi significativamente maior que os controles. Assim como observado no presente estudo, não houve correlação entre prevalência e número dos sintomas autonômicos com duração e gravidade da doença.

Leclair-Visonneau *et al* (2018), através de um estudo prospectivo com 45 pacientes com DP idiopática para investigação de disautonomia por meio de questionários e testes funcionais, concluíram que os sinais e sintomas disautonômicos foram distribuídos de forma heterogênea entre os pacientes, sugerindo assim que a progressão da disfunção autonômica segue uma

progressão errática em vez de gradual. A presença de comprometimento motor axial não teve correlação com nenhuma das queixas ou disfunções autonômicas. Também não encontrou correlações entre o SCOPA-AUT, idade e duração da doença. Tais achados são compatíveis com os encontrados no atual estudo.

Contrariamente, Kim, Kim & Koh (2014), através de um estudo transversal com 66 pacientes com PD avaliados por escalas e testes complementares de função autonômica concluíram que a DA não é comum nos estágios precoces, mas aumenta em severidade para aqueles com um estágio do H&YM mais alto, com mais comprometimento dos domínios cardiovagais e sudomotores.

Em uma avaliação longitudinal, Merola *et al.* (2017) relataram um aumento de 20% na gravidade da disautonomia ao longo de 12 meses em indivíduos com Doença de Parkinson em diferentes estágios motores e com duração da doença variando de 01 a 26 anos, influenciando significativamente as atividades da vida diária e a qualidade de vida.

No presente estudo foi observado uma diferença estatística significativa entre os pacientes que usavam dose diária total de levodopa ≤ 400 mg e > 400mg. Os primeiros tiveram uma quantidade menor de sintomas de Disautonomia para os domínios cardiovasculares, gastrintestinais e sexuais.

Stankovic *et al* (2019) encontraram que os indivíduos com dosagens mais altas de levodopa, tiveram um risco aumentado de disfunção autonômica (principalmente cardiovascular), após 03 anos da doença. Após esse período, 100% dos pacientes tiveram pelo menos um domínio do SCOPA-AUT alterado, sendo as disfunções urinárias e gastrintestinais (81,4% e 79,1%, respectivamente) as mais frequentes.

CAPÍTULO V: CONCLUSÃO

A disfunção autonômica é um problema clinicamente relevante e generalizado na DP, o que reforça a necessidade de pesquisar e tratar adequadamente esses sintomas não dopaminérgicos durante todo o curso da doença. A constipação e as alterações urinárias, queixas mais frequentes relatadas pelos participantes do estudo, são passíveis de tratamento, com consequente possibilidade de melhorar a qualidade de vida dos acometidos.

Dentre as limitações do atual estudo temos o fato da avaliação da disautonomia se restringir a um questionário com dependência de recordação dos sintomas, o que pode levar a uma subestimação da frequência dos sintomas. Outro aspecto é o tamanho pequeno da amostra de pacientes com DP. Outras limitações incluem potenciais viés de seleção do centro terciário, onde pacientes em estágios mais avançados da doença fazem seguimento.

No entanto, o objetivo do estudo foi caracterizar os sintomas de disautonomia em indivíduos com DP. Os dados são importantes, pois permitem uma análise transversal dos pacientes, e, a partir daí, traçar estratégias para controle dos sintomas, muitas vezes não relatados, por acreditar que não tem ligação com a Doença de Parkinson e, assim, contribuir para melhoria de qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello T. P., et al. (2009, Aug). The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 15; 24(11):1641-9.

2. Chaudhuri K. R., Healy D. G., Schapira A.H., National Institute for Clinical Excellence. (2006, Mar) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 5(3):235-45.

3. Cutsforth-Gregory, J. K., Low, P. A. (2019). Neurogenic Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease: A Primer. *Neurol Ther* 8; 307–324.

4. Doppler, K., Ebert, S., Üçeyler, N., Trenkwalder, C., Ebentheuer, J., et al. (2014). Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathologica*, v. 128, n. 1, p. 99–109.

5. Fereshtehnejad, S-M., Romenets, S. R., Anang, J. B. M.; Latreille, V., Gagnon, J. F., Postuma, R. B. (2015, Aug). New clinical subtypes of parkinson disease and their longitudinal progression: a prospective cohort comparison with other phenotypes. *JAMA Neurology*, v. 72, n. 8, p. 863-73.

6. Goldstein, D. S. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. (2006). *Clinical Autonomic Research*, v. 16, n. 1, p. 46–54.

7. Goldstein D. S, Holmes C., Sharabi Y., Wu T. (2015, Nov). Survival in synucleinopathies: A prospective cohort study. *Neurology*. 3;85(18):1554-61.

8. Hoehn, M. M.; Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, v. 17, n. 5, p. 427–427.

9. Hughes, A. S.; Kilford, D. L. L. (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases, *J. Neurol*, 55 (1992) 181–184.

10. Jain, S., Goldstein, D. S. (2012) Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: From pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiology of Disease*, v. 46, n. 3, p. 572–580, 2012.

11. Kaufmann, H., & Goldstein, D. S. (2013). Autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 259–278.

12. Khoo, T. K., Yarnall, A. J, Duncan, G. W., Coleman, S., O'Brien J. T., Brooks D. J., et al. (2013, Jan). The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, 15;80(3):276-81.

13. Kim, J. S., Oh, Y. S., Lee, K. S., Kim, Y. I., Yang, D. W., & Goldstein, D. S. (2012). Association of cognitive dysfunction with neurocirculatory abnormalities in early Parkinson disease. *Neurology*, *79*(13), 1323–1331.

14. Kim, Byung-Jo K., Seong-Beom, K., Park K-W. (2014). Autonomic dysfunction according to disease progression in Parkinson's disease, *Parkinsonism & Related Disorders*, Volume 20, Issue 3, Pages 303-307.

15. Leclair-Visonneau, L., Magy, L., Volteau, C, Clairembault, T., Dily S.D., et al. (2018). Heterogeneous pattern of autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 265**,** 933–941.

16. Magerkurth, C., Schnitzer, R., Braune, S. (2005, Apr). Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clinical Autonomic Research*, 15(2):76-82.

17. Mahlknecht, P., Gasperi, A., Djamshidian, A., Kiechl, S., Stockner, H., et al. (2018). Performance of the Movement Disorders Society criteria for prodromal Parkinson's disease: A population-based 10-year study: MDS Criteria Performance for Prodromal PD. *Movement Disorders*, v. 33, n. 3, p. 405–413.

18. McCorry LK. (2007). Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ*. 2007;71(4):78.

19. Mendoza-Velásquez, J. J., Flores-Vázquez, J. F., Barrón-Velázquez, E. (2019).Autonomic

Dysfunction in α-Synucleinopathies. *Frontiers in Neurology*, v. 10, p. 363.

20. Merola A., Romagnolo A., Rosso M., Suri R., Berndt Z., Maule S., Lopiano L., Espay A. J. (2018, Mar). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Movement Disorders*, 33(3):391-397.

21. Merola, A., Romagnolo, A., Rosso, M.; et al. (2016). Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: Does it matter if asymptomatic? *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 33, p. 65–71.

22. Müller B., Larsen J. P., Wentzel-Larsen T., Skeie G. O., Tysnes O. B., Parkwest Study Group. (2011, Jan). Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. *Movement Disorders*, 26(1):65-72.

23. Palma, J. A., Kaufmann H. (2017, May) Epidemiology, diagnosis and management of neurogenic orthostatic hypotension. *Movement Disorders Clinical Practice,* 4(3):298-308.

24. Peternella, F. M. N.; Marcon, S. S. (2009). Descobrindo a Doença de Parkinson: impacto para o parkinsoniano e seu familiar. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, v. 62, n. 1, p. 25-31.

25. Post, B., Muslimovic D., Geloven N. V., Speelman, J. D., Schmand, B., et al. (2011, Feb) Progression and prognostic factors of motor impairment, disability and quality of life in newly diagnosed Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(3):449-456.

26. Souza, C. F. M., Almeida, H. C. P., Sousa, J. B., Costa, P. H., Silveira, Y. S. S, Bezerra, J. C. L. (2011) A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: uma revisão de literatura. *Revista de Neurociências*, Maringá, v. 4, n. 19, p. 718-723.

27. Stanković I., Petrović I., Pekmezović T., Marković V., Stojković T., Dragašević-Mišković N., et al. (2019, Sep). Longitudinal assessment of autonomic dysfunction in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disorders*, 66:74-79.

28. Strano, S., Fanciulli, A., Rizzo, M., Marinelli, P., Palange, P., et al. (2016). Cardiovascular dysfunction in untreated Parkinson's disease: A multi-modality assessment. *Journal of the*

Neurological Sciences, v. 370, p. 251–255.

29. Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., Van Hilten, J. J. (2004). Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Movement Disorders*, v. 19, n. 11, p. 1306–1312.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Apresentação: Este texto pode eventualmente apresentar palavras ou frases não conhecidas por você. Caso isso aconteça, por favor, diga-nos para que possamos esclarecer suas dúvidas. Este projeto de pesquisa foi elaborado para avaliar os sintomas da Doença de Parkinson caracterizados como Disautonomia, visando assim, uma melhoria no seu tratamento e na sua qualidade de vida. Está sendo desenvolvido pela mestranda Bruna Nadiely Victor da Silva, sob orientação do Professor Natanael Antônio dos Santos, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e do Comportamento.

Título da pesquisa: Avaliação Neurofisiológica da Disautonomia em Pacientes com Doença de Parkinson leve

Objetivos: Avaliar a Disautonomia na Doença de Parkinson, fase inicial, por meio de Eletroneuromiografia (Variabilidade da Frequência Cardíaca, Resposta simpático-cutânea), comparando com escalas de avaliação clínica.

Procedimentos:
- Aplicação de questionário sócio-demográfico, de avaliação clínica, escalas de Hoehn e Yarh, escala SCOPA-AUT: para detalhamento da Doença de Parkinson e avaliar a presença de sintomas de Disautonomia, no Hospital Universtário Lauro Wanderley.
- Realização de eletroneuromiografia para avaliação de Disautonomia: Acontecerá no período da tarde, no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley, com uma duração entre 30 minutos-1 hora. Você deve ir vestido com roupas confortáveis. No dia do exame não poderá: realizar exercícios físicos, comer em grande quantidade, fumar, tomar café, refrigerante ou comer chocolate. Pode ser necessário que não tome alguns remédios horas antes do exame. Você ficará deitado em uma maca, e serão colocados alguns eletrodos (adesivos) no seu tórax para monitorar a sua frequência cardíaca. Posteriormente, você será orientado a fazer umas respirações profundas, soprar contra a sua mão e, por fim, levantar-se. Posteriormente, serão aplicados uns estímulos na sua fronte.

Riscos e Benefícios: Para a realização da eletroneuromiografia serão aplicados estímulos elétricos com intensidade de 25mA em região supraorbitária, que são ligeiramente dolorosos, mas suportáveis. Essa intensidade da corrente não é capaz de causar quaisquer danos ao corpo, incluindo cérebro e nervos, bem como queimaduras. Pode ser solicitado que não utilizem alguma (s) medicação (ões) de uso contínuo no dia da avaliação, desde que não traga riscos à sua saúde, com o objetivo de encontrar uma avaliação mais fidedigna.

Efeitos Adversos: Em caso de algum problema que venha a apresentar, relacionado com a pesquisa, terá direito a assistência médica gratuita e imediata, que será prestada pelo Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (Dra. Bruna Nadiely).
Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley, Rua Tabelião Stanislau Eloy, 585, Castelo Branco, João Pessoa, Paraíba, CEP: 58050-585.

Ressarcimento: Não será feito nenhum pagamento para participar da pesquisa. Toda assistência oferecida aqui será gratuita e livre de ônus/custos para você. A participação será de livre e espontânea vontade.

Confiabilidade da Pesquisa: Os resultados da pesquisa serão divulgados sem a identificação dos participantes e os protocolos serão arquivados por cinco anos no Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento (LPNeC) da UFPB, de acordo com as exigências da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que trata sobre a bioética.
Para tanto, solicitamos, além da sua participação voluntária durante a pesquisa, sua autorização para

apresentar e publicar os resultados deste estudo em eventos e revistas científicas. Por ocasião da publicação dos resultados, bem como no processo de avaliação, seu nome será mantido em sigilo.

Em caso de dúvidas, favor entrar em contato com:

a) Pesquisador Responsável: Bruna Nadiely Victor da Silva
Telefone: (83) 99833-3123
(83) 99929-5669
e-mail: nadiely.bruna@gmail.com

b) Comitê de ética do Hospital Universitário Lauro Wanderley
Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW)2 andar, Cidade Universitária, bairro Castelo Branco. Cidade: João Pessoa – PB. CEP 58059-900. Campus I
e-mal: comitedeetica.hulw2018@gmail.com
Telefone: 32160-7964

Consentimento pós-esclarecido:

Eu, _____, declaro estar ciente e informado (a) sobre os procedimentos de realização da pesquisa, conforme explicitados acima, e aceito participar voluntariamente da mesma

---

Assinatura do Participante da Pesquisa

Observação: se analfabeto, acrescentar o polegar direito

Assinatura da Testemunha

Assinatura do Pesquisador Responsável

ANEXO B - QUESTIONÁRIO DE PERFIL SÓCIO-DEMOGRÁFICO E CLÍNICO

a) Dados sócio-demográficos

Nome:_____
Idade:_____ Data de nascimento: _____
Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino
Naturalidade: _____
Endereço: _____
Telefone: _____
Cor/etnia: ( ) Branca ( ) Parda ( ) Negra ( ) Amarela ( ) Indígena ( ) Não sabe ou não quer responder
Estado civil: ( ) Solteiro ( ) Casado ( ) Viúvo ( ) Divorciado ( ) União estável ( ) Não sei ou não quero responder
Religião: ( ) Não ( ) Sim. Qual? _____
Nível de escolaridade: ( ) Analfabeto ( ) Sabe ler e escrever ( ) Ensino fundamental incompleto ( ) Ensino Fundamental completo ( ) Ensino Médio incompleto ( ) Ensino Médio completo ( ) Ensino Superior Incompleto ( ) Ensino Superior Completo ( ) Pós-graduação ( ) Não sabe ou não quer responder

b) Dados clínicos

Início dos Sintomas Motores: _____
Diagnóstico da Doença de Parkinson:_____
Idade no momento do Diagnóstico: _____
Tempo de evolução da Doença: _____
Presença de Sintomas Não-motores:

Distúrbio Comportamental do Sono Rem: ( ) Não ( ) Sim. Tempo: _____

Constipação: ( ) Não ( ) Sim
Hiposmia/Anosmia: ( ) Não ( ) Sim. Tempo: _____
Alteração de Memória: ( ) Não ( ) Sim
T. depressivo: ( ) Não ( ) Sim
T. ansiedade: ( ) Não ( ) Sim
Apatia: ( ) Não ( ) Sim
Alucinações: ( ) ( ) Sim

Comorbidades: ( ) HAS ( ) Diabetes Mellitus ( ) Dislipidemia ( ) Uso de marca-passo ou CDI ( ) Insuficiência Cardíaca ( ) Arritmia Cardíaca ( ) Etilismo ( ) Outro. Qual?

_____

Medicações de uso contínuo:

Medicação	Horários

Reabilitação: ( ) Fisioterapia ( ) Fonoterapia ( ) Terapia ocupacional

ANEXO C — Escala de Hoehn & Yarh modificada

Escala de Hoehn & Yarh Modificada
0 – Nenhum sinal da doença
1 – Doença unilateral
1,5 – Doença unilateral e axial
2 – Doença bilateral e sem déficit no equilíbrio
2,5 – Doença bilateral leve, com recuperação no teste do empurrão
3 – Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; capacidade de viver independentemente
4 – Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar e permanecer em pé sem ajuda
5 – Confinado a cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda

ANEXO D - SCOPA-AUT

Para todas as perguntas, considere a frequência dos sintomas no mês passado e responda: nunca, às vezes, regularmente ou sempre. Em alguns quesitos, opções adicionais de resposta serão necessárias. As questões relativas à medicação têm as opções de resposta: não e sim.

	Nunca	Algumas vezes	Regularmente	Sempre
	0	1	2	3
1. Você teve dificuldade de engolir ou engasgou?				
2. A saliva escorreu da sua boca?				
3. A comida ficou presa na garganta?				
4. Você sentiu que estava cheio muito rapidamente?				
5. A constipação é um bloqueio do intestino, uma condição na qual alguém tem um ritmo intestinal de duas vezes por semana ou menos. Você teve problemas com prisão de ventre?				
6. Você teve que se esforçar muito para passar as fezes?				
7. Você teve perda involuntária de fezes?				
8. Você teve dificuldade em reter a urina? (Extra: usa cateter?)				
9. Você teve perda involuntária de urina? (Extra: usa cateter?)				
10. Você teve a sensação de que, após urinar, sua bexiga não estava completamente vazia?				
11. O jato de urina foi fraco? (Extra: usa cateter?)				
12. Você teve que urinar novamente dentro de 2 horas do tempo anterior? Extra: usa cateter?)				
13. Você teve que passar a urinar à noite? Extra: usa cateter?)				
14. Quando se levantou, você teve a sensação de ficar tonto ou não conseguir mais ver direito ou não conseguir pensar com clareza?				
15. Você ficou tonto depois de ficar parado por algum tempo?				
16. Você desmaiou nos últimos 06 meses?				
17. Você transpirou excessivamente durante o dia?				
18. Você transpirou excessivamente durante a noite?				
19. Você teve sensibilidade à luz?				
20. Com que frequência você teve problemas para tolerar o frio				
21. Com que frequência você teve problemas para tolerar o calor?				
As três perguntas a seguir são apenas para homens				
22. Você teve impotência sexual? (incapaz de ter ou manter uma ereção) Extra: não aplicável				
23. Com que frequência você não conseguiu ejacular?				
23a. No mês passado, você tomou medicamentos para um distúrbio de ereção? (Em caso afirmativo, qual medicamento?)				
As duas perguntas a seguir são apenas para mulheres:				
24. No mês passado, sua vagina estava muito seca durante a atividade sexual? (Extra: não aplicável)				
25. No mês passado, você teve dificuldade em atingir um orgasmo				
As seguintes perguntas são para todos:				
26. No mês passado, você usou medicamentos para: a) prisão de ventre? Problemas urinários? Pressão sanguínea? De outros sintomas (não; sim)				