



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Daniel Venturino Nassif

**Repercussão da fadiga no desempenho motor e qualidade de vida em  
pacientes com doença de Parkinson**

Rio de Janeiro

2019

Daniel Venturino Nassif

**Repercussão da fadiga no desempenho motor e qualidade de vida em pacientes com  
doença de Parkinson**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade  
do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. João Santos Pereira

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

N268 Nassif, Daniel Venturino.

Repercussão da fadiga no desempenho motor e qualidade de vida em pacientes com doença de Parkinson / Daniel Venturino Nassif. – 2018.

82 f.

Orientador: João Santos Pereira.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Parkinson, Doença de. - Teses. 2. Fadiga - Teses. 3. Qualidade de vida - Teses. 4. Apatia. 5. Desempenho Psicomotor. I. Pereira, João Santos. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.858-008.6

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira  
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Daniel Venturino Nassif

**Repercussão da fadiga no desempenho motor e qualidade de vida em pacientes com  
doença de Parkinson**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade  
do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 16 de abril de 2019.

Orientador: Prof. Dr. João Santos Pereira  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Agnaldo José Lopes  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Domenico Capone  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Denise Hack Nicaretta  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2019

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho às pessoas mais presentes em minha vida: à minha esposa, Fernanda, e aos meus pais, Ana Lúcia e Nami, por todo incentivo, compreensão, confiança e auxílio ao longo desses anos de formação e aperfeiçoamento profissional.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por ter me permitido concluir mais uma etapa da minha vida acadêmica.

Ao Prof. Dr. João Santos Pereira, por toda orientação pessoal e profissional, disponibilidade e dedicação incansável ao longo desses anos.

Ao Dr. Luiz Felipe Rocha Vasconcellos, pela troca de ideias, sendo peça fundamental na realização deste trabalho.

A Prof.<sup>a</sup> Dra. Mariana Spitz, pelo auxílio prestado durante os ambulatórios.

Aos participantes, que se disponibilizaram integralmente para ajudar na conclusão deste trabalho.

Aos residentes e secretários do ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), pela compreensão e auxílio.

A todos os funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (PGCM/UERJ), por toda disponibilidade e dedicação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio através de bolsa institucional durante a realização do curso.

A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.

*Oliver Wendell Holmes*

## RESUMO

NASSIF, Daniel Venturino. **Repercussão da fadiga no desempenho motor e qualidade de vida em pacientes com Doença de Parkinson**. 2019. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A fadiga é um sintoma com significativa prevalência na doença de Parkinson que contribui para uma pior qualidade de vida, no entanto, existem poucas informações na literatura médica sobre o assunto. Este estudo objetivou identificar a fadiga como um sintoma não motor primário em portadores de doença de Parkinson, bem como observar a sua associação com qualidade de vida e comprometimento motor. Neste sentido, foram selecionados pacientes entre 50 a 85 anos com doses estáveis da medicação antiparkinsoniana e excluídos aqueles demenciados, portadores de comorbidades clínicas ou usuários de medicações associadas à fadiga e com escala modificada de Hoehn & Yahr  $\geq 4$ . Os participantes selecionados foram submetidos a um mesmo protocolo: avaliação de comorbidades e medicamentos em uso, realização de exames laboratoriais e rastreio de sintomas depressivos, apatia e sonolência diurna excessiva, excluindo aqueles que porventura pudessem portar alguma causa secundária de fadiga. Em seguida, foram rastreados quanto à presença (FADECOM) ou não (FADSEM) de fadiga e divididos em dois grupos de acordo com os resultados das avaliações. Realizaram-se comparações entre qualidade de vida, dose equivalente de levodopa, idade, tempo de doença e comprometimento motor da doença entre os grupos. Não foi observada correlação entre a presença de fadiga e idade ( $p < 0,99$   $r = 0,00$ ), tempo de doença ( $p < 0,16$   $r = 0,20$ ), UPDRS-III ( $p < 0,16$   $r = 0,20$ ) e dose equivalente de levodopa ( $p < 0,94$ ). Entretanto, aqueles do grupo FADCOM apresentaram piores índices de qualidade de vida (PDQ-39 total) ( $p < 0,00$ ). Conclui-se que fadiga manifesta-se como fator independente, ou seja, primário, estando associada a uma pior qualidade de vida, não se observando, no entanto, relação entre a presença de fadiga, idade, gravidade dos sintomas motores e dose diária equivalente de levodopa. Assim, apesar do grande benefício dos fármacos dopaminérgicos para melhora dos sintomas motores da doença de Parkinson, possivelmente existem outros mecanismos independentes para desencadeamento de fadiga.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Fadiga. Sintomas não-motores. Qualidade de vida.

## ABSTRACT

NASSIF, Daniel Venturino. **Impact of fatigue on motor performance and quality of life in Parkinson's disease patients**. 2019. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Fatigue is a symptom with a significant prevalence in Parkinson's disease that contributes to a worse quality of life, however, there is little information in the medical literature on the subject. This study aims to identify fatigue as a primary non-motor symptom in patients with Parkinson's disease, as well as to observe its association with quality of life and motor impairment. Patients between 50 and 85 years on stable doses of anti-parkinsonian medication were selected, excluding those with dementia, clinical comorbidities or in use of fatigue-related medications, and modified Hoehn & Yahr scale  $\geq 4$ . The selected participants were submitted to the same protocol: evaluation of comorbidities and medications in use, laboratory tests and screening for depressive symptoms, apathy and excessive daytime sleepiness, excluding those with some secondary cause of fatigue. Then, they were screened for the presence (FADECOM) or not (FADSEM) of fatigue and divided into two groups according to the results of the evaluations. Comparisons were made between quality of life, levodopa equivalent daily dose, age, disease duration and motor impairment between the groups. No correlation was observed between the presence of fatigue and age ( $p < 0.99$   $r = 0.00$ ), disease duration ( $p < 0.16$   $r = 0.20$ ), UPDRS-III ( $p < 0.16$   $r = 0.20$ ) and levodopa equivalent daily dose ( $p < 0.94$ ). However, those in the FADCOM group presented worse quality of life (total PDQ-39) indexes ( $p < 0.00$ ). We concluded that fatigue is manifested as an independent factor, that is, primary, being associated with a worse quality of life, but no relation is observed between the presence of fatigue, age, severity of motor symptoms and equivalent dose of levodopa. Thus, despite the great benefit of dopaminergic drugs to ameliorate the motor symptoms of Parkinson's disease, there may be other independent mechanisms for triggering fatigue.

Keywords: Parkinson's disease. Fatigue. Non-motor symptoms. Quality of life.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Seleção, exclusões e definição da amostra total .....	26
Quadro 1 – Fatores de conversão para cálculo de DDEL .....	33
Figura 2 – Sequência de procedimentos e exclusões na FASE I com definição da amostra .....	34
Figura 3 – Demonstração da sequência dos procedimentos da experimental ou FASE II .....	35
Gráfico 1 – Porcentagem de exclusão de pacientes de acordo com o resultado de cada escala aplicada durante a FASE I do estudo .....	37
Tabela 1 – Características clínicas e resultados de avaliações por aplicação de escalas clínicas .....	38
Gráfico 2 – Porcentagem de pacientes fadigados e sem fadiga .....	38
Tabela 2 – Comparação das variáveis analisadas entre os dois grupos (teste t de <i>Student</i> ) .....	39
Gráfico 3 – Frequência de pacientes por sexo em cada grupo, com e sem fadiga .....	39
Gráfico 4 – Frequência de pacientes de acordo com a idade .....	40
Gráfico 5 – Correlação negativa entre a pontuação obtida na EGF e idade dos participantes .....	40
Gráfico 6 – Frequência de pacientes de acordo com o tempo de doença .....	41
Gráfico 7 – Correlação negativa entre a pontuação obtida na EGF e tempo de doença .....	42
Gráfico 8 – Correlação positiva entre tempo de doença e DDEL .....	43
Tabela 3 – Comparação dos resultados obtidos das escalas UPDRS-III e PDQ-39 total e domínios entre os dois grupos (teste t de <i>Student</i> ) .....	44
Gráfico 9 – Correlação negativa entre a pontuação obtida na EGF e UPDRS-III .....	44
Figura 4 – Média de índices do PDQ-39 entre os grupos FADCOM e FADSEM .....	45
Gráfico 10 – Comparação de variáveis entres os dois grupos .....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVD	Atividades de vida diária
BEE	Bem-estar emocional
DDEL	Dose diária equivalente de levodopa
DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i>
dp	Desvio padrão
DP	Doença de Parkinson
DSM	Manual Estatístico e Diagnóstico de Desordens Mentais
EA	Escala de Apatia
EGF	Escala de Gravidade de Fadiga
EM	Esclerose Múltipla
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
FADCOM	Grupo dos pacientes com fadiga
FADSEM	Grupo dos pacientes sem fadiga
GGT	Gama glutamil transferase
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
H&Y	<i>Hoehn e Yahr</i>
IDB-II	Inventário de Depressão de Beck II
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MFI	<i>Multidimensional Fatigue Inventory</i>
NST	Núcleo subtalâmico
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PDQ-39	<i>Parkinson's Disease Questionnaire-39</i>
PFS-16	<i>Parkinson's Disease Fatigue Scale</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SDE	Sonolência Diurna Excessiva
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TSH	Hormônio Estimulador da Tireoide

T4L            Tiroxina Livre  
UERJ           Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
UPDRS        *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*  
UPDRS-III    *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte III  
vs.            versus

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$/$	Dividido
$\geq$	Maior ou igual
$>$	Maior
$\times$	Vezes
$=$	Igual
$\pm$	Mais ou menos

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
1	<b>OBJETIVOS</b> .....	24
1.1	<b>Objetivos gerais</b> .....	24
1.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	24
2	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	25
2.1	<b>População e amostra</b> .....	25
2.2	<b>Critérios de inclusão</b> .....	26
2.3	<b>Critérios de exclusão</b> .....	26
2.4	<b>Instrumentos de avaliação</b> .....	27
2.4.1	<u>Mini Exame do Estado Mental</u> .....	27
2.4.2	<u>Inventário de Depressão de Beck</u> .....	28
2.4.3	<u>Escala de Sonolência de Epworth</u> .....	29
2.4.4	<u>Escala de Apatia</u> .....	29
2.4.5	<u>Escala Modificada de <i>Hoehn e Yahr</i></u> .....	29
2.4.6	<u>Escala de Gravidade de Fadiga</u> .....	30
2.4.7	<u><i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)</i></u> .....	31
2.4.8	<u>Questionário sobre Qualidade de Vida na DP – PDQ-39</u> .....	31
2.5	<b>Questões éticas da pesquisa</b> .....	32
2.6	<b>Avaliação laboratorial</b> .....	32
2.7	<b>Procedimentos</b> .....	32
3	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	36
4	<b>RESULTADOS</b> .....	37
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	46
	<b>CONCLUSÕES</b> .....	53
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	54
	<b>APÊNDICE A</b> – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	63
	<b>APÊNDICE B</b> – Questionário de Avaliação .....	65
	<b>APÊNDICE C</b> – Produção científica: 1 artigo de revisão publicado .....	66
	<b>ANEXO A</b> - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa .....	67
	<b>ANEXO B</b> – Mini Exame do Estado Mental .....	69

<b>ANEXO C</b> – Inventário de Depressão de Beck II .....	70
<b>ANEXO D</b> – Escala de Sonolência de Epworth .....	73
<b>ANEXO E</b> – Escala de Apatia .....	74
<b>ANEXO F</b> – Escala de Gravidade de Fadiga .....	75
<b>ANEXO G</b> – UPDRS III .....	76
<b>ANEXO H</b> – PDQ-39 .....	78
<b>ANEXO I</b> – Produção científica: Apresentação no Congresso Pan-Americano de Distúrbios do Movimento da <i>Movement Disorders Society</i> (volume 33, Issue S1), com ganho de bolsa para exposição do trabalho .....	80
<b>ANEXO J</b> – Produção científica: Apresentação no Congresso Brasileiro de Neurologia com publicação no suplemento da <i>Arquivos Neuropsiquiatria</i> (volume 76, Suplemento 1) .....	81
<b>ANEXO K</b> – Comprovação de submissão do segundo artigo científico – <i>Movement Disorders Society Journal</i> .....	82

## INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença de caráter progressivo que se manifesta clinicamente através de sintomas motores e não-motores com grau de incapacidade variável<sup>1</sup>. Considerada como a segunda causa dentre as doenças neurodegenerativas, é a principal causa de parkinsonismo<sup>2</sup>. Trata-se de uma condição clínica frequente em idosos, acometendo aproximadamente 1% da população acima de 65 anos<sup>3</sup>. As manifestações motoras cardinais da DP incluem bradicinesia, tremor de repouso e rigidez, estando relacionadas à degeneração de neurônios dopaminérgicos na pars compacta da substância negra determinando redução na dopamina estriatal<sup>1, 3</sup>. Apesar do diagnóstico de DP ser geralmente confirmado ao momento do aparecimento das manifestações motoras, estes achados podem ser precedidos, 20 anos ou mais, por manifestações denominadas não-motoras, tais como comprometimento do olfato, constipação, distúrbio comportamental do sono *Rapid Eye Movement* (REM), depressão e sonolência diurna excessiva, sendo que outras, tais como comprometimento cognitivo, sintomas psiquiátricos, distúrbios autonômicos, dor e fadiga podem fazer parte da doença<sup>4,5</sup>. A presença destes sintomas, incluindo a fadiga, tem chamado atenção nas últimas duas décadas para as pesquisas clínicas, já que tradicionalmente os estudos desenvolvidos focavam apenas os aspectos motores da doença.

### Conceitos Iniciais

Fadiga é um sintoma comum, sendo responsável por 5-10% dos atendimentos médicos na atenção primária<sup>6</sup>. Já entre os pacientes portadores de doenças neurológicas a prevalência de fadiga é particularmente importante na esclerose múltipla (EM), esclerose lateral amiotrófica, traumatismo cranioencefálico, acidente vascular cerebral, além de miastenia gravis e outros distúrbios neuromusculares<sup>7</sup>. Em torno de 40% dos pacientes com EM<sup>8</sup> e até um terço dos pacientes com DP<sup>9</sup> relatam a fadiga como sendo um dos sintomas mais incapacitantes, o que demonstra a importância de seu reconhecimento. Apesar disso, sua identificação clínica e relação com a doença de base pode ser por vezes difícil, já que a fadiga pode estar associada ou mesmo ser causada por transtornos neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade e apatia<sup>10</sup>.

Fadiga é um termo amplamente utilizado na prática clínica e cabe ao profissional de saúde ter conhecimento para identificar e valorizar a queixa. Embora possa ser uma resposta

normal ao exercício físico ou estresse, também pode ser sinal de alguma doença<sup>7</sup>. Neste sentido, a fadiga pode ser considerada **fisiológica** ou **patológica**<sup>11</sup>. Em indivíduos saudáveis, fadiga é uma reação fisiológica a atividade intensa e prolongada, sendo previsível e transitória, aliviando com repouso e não comprometendo as atividades diárias<sup>7</sup>. Já em pacientes com fadiga patológica, a caracterização é distinta<sup>7</sup>, com estes se referindo a fadiga como uma sensação importante de cansaço ao repouso, falta de energia que impede as atividades diárias, falta de resistência ou mesmo perda do vigor<sup>12</sup>. Jason et al.<sup>13</sup> definem fadiga como patológica quando a mesma possuir duração maior do que três meses, ser mais intensa do que a fadiga previamente percebida e comprometer às atividades diárias e qualidade de vida. Entretanto esta pode durar mais de seis meses (fadiga crônica)<sup>14</sup>, podendo se associar a transtornos emocional ou social<sup>15</sup>. Ainda não existe consenso para determinar quando se pode considerar a fadiga clinicamente significativa, sendo a utilização de escalas clínicas, com pontos de corte pré-definidos, uma prática comum<sup>16</sup>.

Sob outros aspectos a fadiga pode ser dividida em **periférica ou central**<sup>17</sup>. Fadiga periférica (objetiva ou fatigabilidade) representa perda de força muscular causada por contrações repetidas. Já a fadiga central (subjetiva) é uma percepção subjetiva descrita como sensação de cansaço, fraqueza ou exaustão que envolve domínios físicos e/ou mentais<sup>18, 19</sup>, sendo subdividida em **mental e física**<sup>20</sup>. “Fadiga física compreende uma sensação de exaustão física e falta de energia para realizar tarefas apesar da habilidade e motivação para realizá-las. A fadiga mental se refere a efeitos cognitivos vivenciados durante e após períodos prolongados de atividades com demanda cognitiva e tarefas que requeiram concentração e atividade mental sustentada”<sup>21</sup>.

Apesar de sua aparente importância epidemiológica, muitas questões fundamentais a respeito do tema ainda permanecem sem respostas, como por exemplo, sua definição<sup>16</sup>. Mesmo entre os estudos que definem fadiga existem controvérsias consideráveis<sup>22</sup>. Uma definição sugerida para fadiga subjetiva é “sensação de exaustão não explicada por efeitos de drogas ou outras patologias clínicas ou psiquiátricas, presente por um período definido e associado a outros sintomas relacionados à fadiga como redução da motivação e repouso não restaurador, ou restrição às atividades”<sup>11</sup>. A definição também pode se basear nos aspectos relacionados a este sintoma, tais como a distinção entre fadiga e sintomas relacionados (depressão, apatia e sonolência, por exemplo), distinção entre fadiga e fatigabilidade, distinção entre fadiga patológica e fisiológica, identificação do fator causal e especificação do domínio afetado<sup>16</sup>. Infelizmente, a ausência de um conceito claro compromete os avanços e conhecimento sobre o tema.

## **Epidemiologia**

A prevalência de fadiga na DP varia entre 33-70%<sup>11</sup>, sendo esta ampla variação reflexo dos aspectos das populações estudadas e as distintas metodologias utilizadas para diferentes avaliações. A primeira referência sobre o assunto foi descrita em 1967<sup>23</sup>. Em 1993, dois estudos mostraram maior prevalência deste sintoma em pacientes com DP em comparação aos controles, considerando-se a fadiga como um dos sintomas não-motores da doença. No primeiro, foi demonstrada a prevalência de fadiga, determinada através de uma escala pré-estabelecida, em quase 50% dos pacientes<sup>24</sup>. No segundo, onde havia mais pacientes com DP depressivos e fatigados do que o grupo controle, verificou-se que a fadiga estava presente mesmo em pacientes não deprimidos, ou seja, um sintoma independente. Ainda neste estudo, um terço dos casos considerava a fadiga como seu sintoma mais incapacitante<sup>9</sup>. Estudo de van Hilten et al.<sup>25</sup> mostrou que a prevalência de fadiga era superior a 40%, sendo considerada como o pior sintoma por 15% e o menos severo por 31% dos participantes, quando comparada a outros sintomas da DP. Já um estudo no Brasil demonstrou prevalência de 70% dentre os 50 pacientes com DP<sup>26</sup>, evidenciando a importância da presença desse sintoma na DP. O mesmo ocorreu posteriormente em estudo britânico, onde a fadiga foi considerada a segunda causa de sintomas não motores na DP<sup>27</sup>. Estudos multicêntricos como o PRIAMO e ELLDOPA, mostraram resultados semelhantes. No estudo PRIAMO, a fadiga foi considerada o sintoma não motor mais comum entre os 1072 pacientes avaliados<sup>28</sup>, já o ELLDOPA trial, um estudo em pacientes com diagnóstico recente de DP e sem tratamento, mostrou que fadiga é um sintoma precoce e que afeta em torno de 1/3 desses pacientes, ocorrendo pequena melhora com uso de levodopa<sup>29</sup>.

### **Fadiga primária e secundária: fatores de confusão**

Estudo avaliando a presença de diversos sintomas não motores como fadiga, ansiedade, sonolência diurna excessiva, depressão e sintomas sensitivos através de escalas clínicas, mostrou que 59% dos pacientes apresentavam dois ou mais destes sintomas e quase 25% quatro ou mais<sup>30</sup>. Assim, a fadiga pode estar associada a outros sintomas não motores, que podem funcionar como fatores de confusão, dificultando o diagnóstico. Além disso, fadiga também pode estar associada a comprometimento cognitivo<sup>31,32</sup>. Diante disto, os conceitos de fadiga primária e fadiga secundária foram propostos, dependendo ou não de sua associação com transtornos neuropsiquiátricos, como distúrbios do humor, apatia e sonolência

diurna excessiva, entre outros. A maioria das evidências sugere que a fadiga é uma manifestação primária da DP ao invés de secundária a outro distúrbio<sup>30</sup>.

### **Fadiga e sono**

Dentre os fatores que podem confundir o diagnóstico de fadiga, incluem-se sintomas relacionados aos distúrbios do sono, que são problemas frequentes em pacientes com DP, afetando mais de 75% desta população<sup>33</sup>. Particularmente, podemos citar a sonolência diurna excessiva (SDE), que está presente em 8-50% dos pacientes<sup>34</sup> e pode piorar com a progressão da doença<sup>35</sup>. Valko et al.<sup>36</sup>, em estudo com 88 pacientes, observaram que a prevalência de fadiga era de 59%, sonolência diurna excessiva 48% e presença dos dois sintomas associados de 35%. Na suspeita de distúrbios do sono em indivíduos com DP, poderemos procurar o diagnóstico através da história clínica, escalas apropriadas e/ou métodos neurofisiológicos<sup>37</sup>. É importante para o profissional de saúde avaliador entender que fadiga e sonolência não são sinônimos, como mostram alguns estudos a seguir, mas funcionam como fatores de indefinição no diagnóstico<sup>20</sup>. Alves et al.<sup>38</sup> mostraram que a fadiga pode ter relação com outros sintomas não motores, como depressão e SDE, mas estes nem sempre estarão associados, podendo a fadiga ocorrer de maneira isolada. Em um estudo a presença de fadiga significativa (definida por *16-item Parkinson Fatigue Scale*  $\geq 3.3$ ) foi associada a uma maior prevalência de distúrbios do sono<sup>39</sup>. Pacientes com fadiga permanecem fatigados mesmo após cochilo, o que não acontece com pacientes sonolentos, que se sentem melhor<sup>34</sup>.

### **Fadiga e depressão**

Transtorno depressivo e outros transtornos do humor são muito comuns na DP, afetando aproximadamente 50% dos pacientes<sup>40</sup>. Depressão pode ocorrer em qualquer momento durante o curso da DP<sup>41</sup>, e o seu diagnóstico é feito na presença de critérios necessários definidos pelo Diagnóstico de Desordens Mentais (DSM)-V<sup>42</sup>. Fadiga é um dos critérios diagnósticos do DSM-V para depressão e ansiedade, ambos distúrbios comuns na DP e que podem estar associados à fadiga, funcionando, portanto, como fator de confusão na identificação desta<sup>20</sup>. Friedman e Friedman<sup>9</sup> observaram que a fadiga pode se correlacionar com depressão, mas que estes sintomas são independentes. Já van Hilten et al.<sup>25</sup> demonstraram a presença de fadiga em pacientes sem depressão. Estes estudos corroboram a fadiga como um sintoma independente de depressão. Em torno de 35% dos pacientes

depressivos apresentam fadiga residual mesmo após tratamento bem-sucedido do quadro depressivo<sup>43</sup>.

### **Fadiga e apatia**

Apatia pode ser definida como um estado de redução motivacional que se manifesta por redução de comportamento direcionado a um objetivo, e que pode ser variavelmente caracterizado por redução de interesse ou emoção que não pode ser atribuído à redução do nível de consciência, comprometimento cognitivo ou aflição emocional<sup>44</sup>. Pode ser erroneamente interpretada como fadiga nos pacientes com DP<sup>44</sup>. Sua prevalência varia entre 16-48%<sup>45</sup>. Apatia também pode estar associada à depressão<sup>46</sup>. Skorvanek et al.<sup>47</sup> avaliaram 151 pacientes não demenciados com DP através de escalas clínicas e observaram que a prevalência e severidade de fadiga e apatia eram maiores em pacientes depressivos. Entretanto, fadiga, depressão e apatia podem ser sintomas independentes em pacientes com DP. Cochrane et al.<sup>48</sup> avaliaram a relação entre fadiga e apatia em pacientes com DP e observaram que a maioria dos pacientes fatigados também eram apáticos. Estudo em pacientes com DP precoce virgens de tratamento observou que dentre os sintomas não motores, a apatia possuía maior associação com fadiga e anedonia<sup>49</sup>.

### **Mensurando fadiga**

Fadiga geralmente é mensurada através de questionários, pois não existem biomarcadores específicos<sup>20</sup>. Em 2010, a *Movement Disorders Society Task Force*<sup>21</sup> avaliou escalas clínicas de classificação de fadiga subjetiva disponíveis e apreciou suas propriedades psicométricas e clínicas, bem como avaliou as evidências para suportar a utilização dessas escalas em estudos clínicos na DP. Dependendo da qualidade dos dados foram classificadas como *recommended*, *suggested* ou *listed*.

A *Escala de Gravidade de Fadiga* (EGF)<sup>50</sup> é a escala mais utilizada entre as condições associadas à fadiga e foi a única escala dentre as avaliadas a receber a classificação *recommended* da tanto para *screening* quanto para mensuração da gravidade de fadiga, sendo por isso usada em nosso estudo<sup>51</sup>. A *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI)<sup>52</sup> foi classificada como *suggested* para *screening* e *recommended* para graduação de severidade, podendo ser mais sensível do que a EGF a mudanças associadas à intervenção que porventura sejam realizadas. Outra vantagem da MFI é que ela fornece avaliação de cinco dimensões de

fadiga (geral, física, mental, atividade reduzida e motivação reduzida)<sup>53</sup>. Para *screening* duas outras escalas foram classificadas como *recommended: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale*<sup>54</sup> e a *Parkinson Fatigue Scale (PFS-16)*<sup>55</sup>. Esta última escala é a única especificamente destinada à avaliação de fadiga na DP, mas, no entanto, não parece evidenciar melhores resultados que as demais<sup>20</sup>.

As escalas acima são capazes de mensurar a fadiga subjetiva associada à DP. A fadiga objetiva (fatigabilidade) é definida como “a magnitude ou taxa de variação em um critério de desempenho em relação a um valor de referência durante a realização de uma tarefa em um determinado tempo ou medida de potência mecânica”<sup>16</sup>. Fadiga subjetiva e fatigabilidade são conceitos distintos e independentes. Lou et al.<sup>56</sup> demonstraram em pacientes com DP que decrementos objetivos na performance motora nem sempre se correlaciona com a fadiga subjetiva. Fatigabilidade pode ser mensurada na DP através da percepção de mudança da performance durante contração muscular sustentada, repetição de movimentos ou atividades cronometradas<sup>11</sup>. Fatigabilidade também pode ser induzida por tarefas cognitivas<sup>51</sup>.

## **Fisiopatologia**

Apesar de existirem informações sobre fadiga muscular, pouco se sabe sobre a fisiopatologia da fadiga central associada à DP<sup>34</sup>. A maioria das evidências sugere que a fadiga é um sintoma intrínseco aos substratos patológicos associados à DP, ou seja, é uma manifestação primária e não secundária aos transtornos do humor, distúrbios do sono ou medicamentos<sup>17</sup>. Diversas teorias são propostas, sendo algumas comentadas a seguir.

Marcadores inflamatórios como proteína C reativa e citocinas são potenciais biomarcadores para fadiga subjetiva<sup>11</sup>. Lindqvist et al.<sup>57</sup> quantificaram os níveis líquidos de marcadores inflamatórios em pacientes com DP e em um grupo controle. Os níveis elevados destes marcadores inflamatórios associaram-se a sintomas mais severos de depressão, fadiga e comprometimento cognitivo. Além disso, as doenças neuroinflamatórias e autoimunes, sabidamente associadas a níveis elevados de citocinas, também se associam a fadiga<sup>58</sup>.

Outro mecanismo fisiopatológico sugerido inclui a disfunção do sistema hipotalâmico-pituitário-adrenal ou nos níveis de testosterona. Chaudhuri e Behan<sup>19</sup> descreveram, além das alterações nos níveis de citocinas e na circuitaria associada aos núcleos da base, a disfunção do eixo hipotalâmico adrenal como mecanismo associado à fadiga. Kluger et al.<sup>16</sup> sugerem que apesar da possível associação da fadiga a lesões hipotalâmicas, o mecanismo causador pode não ser unicamente a injúria direta desta estrutura, pois esses pacientes também poderão

apresentar distúrbios endócrinos e do ritmo circadiano, que funcionarão como fator de confusão. Kenangil et al.<sup>59</sup> investigaram a relação entre níveis de testosterona, fadiga e apatia em pacientes masculinos com DP e concluíram que apesar dos pacientes com DP apresentarem níveis inferiores de testosterona livre quando comparado ao grupo controle, não houve correlação com escore da escala de severidade de fadiga.

Abe et al.<sup>60</sup> avaliaram 26 pacientes com diagnóstico clínico de DP e 26 pacientes controles após estes realizarem *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) com *technetium 99-hexamethylpropyleneamineoxime* (<sup>99m</sup>Tc-HMPAO) e serem submetidos a escalas de fadiga e depressão. Esses autores observaram correlação significativa entre presença de fadiga e redução da perfusão no lobo frontal nos pacientes com DP. Pavese et al.<sup>61</sup> utilizaram *positron emission tomography* (PET) com marcadores dopaminérgico (*18F-dopa*) e serotoninérgico (*11C-DASB N,N-dimethyl-2-[2-amino-4-cyanophenylthio] benzylamine*) para investigar a possível disfunção destes neurotransmissores na circuitaria límbica e núcleos da base em pacientes com fadiga associada a DP, sem história de depressão ou distúrbio do sono, quando comparados a pacientes com DP sem fadiga. Os pacientes fatigados, quando comparados aos não fatigados, possuíram redução significativa da ligação do <sup>11</sup>C-DASB no *putâmen*, núcleo caudado, *striatum* ventral e tálamo, bem como no cíngulo anterior, amígdala e regiões insulares. A captação de <sup>18</sup>F-dopa estriatal foi similar em ambos os grupos, mas reduzida no caudado e ínsula no grupo fatigado. Os autores concluíram que a fadiga na DP está associada à redução na função serotoninérgica nos núcleos da base e estruturas límbicas, assim como a disfunção dopaminérgica insular pode ter papel na fisiopatologia deste distúrbio.

### **Abordagem ao paciente com DP e fadiga: definição de caso**

Frente aos dados acima apresentados, a fadiga possui elevada prevalência e alto impacto na qualidade de vida dos pacientes com DP e por isso sua presença deve sempre ser buscada pelo profissional de saúde. Como já discutido, existem diversos fatores de confusão quando abordamos a queixa de fadiga. A própria interpretação de fadiga pode ser mal compreendida pelo paciente. Recentemente, Kluger et al.<sup>51</sup> propuseram critérios diagnósticos para fadiga relacionada à DP. Segundo os autores, os pacientes devem relatar redução dos níveis de energia ou percepção de aumento de esforço desproporcional às atividades desejadas ou no nível de atividade geral. Os sintomas devem ainda estar presentes-na maior parte do dia, todos ou quase todos os dias, durante o mês anterior. Quatro das seguintes características

devem estar presentes: a) sintomas são induzidos por atividades rotineiras do dia a dia; b) sintomas ocorrem com pequeno ou nenhum esforço; c) sintomas limitam o tipo, a intensidade e duração das atividades realizadas pelos pacientes; d) sintomas não são aliviados com repouso ou necessitam de repouso prolongado; e) sintomas podem surgir após tarefas cognitivas ou situações que requeiram atenção sustentada; f) evitar atividades vigorosas por receio de piorar os sintomas; g) exercício leve a moderado pode induzir piora dos sintomas durando horas a dias; h) sintomas possuem um padrão de predileção diurna, independente das atividades realizadas; e/ou i) sintomas são imprevisíveis e podem ter um início súbito. Necessariamente o paciente, por conta da fadiga, deve apresentar comprometimento clínico significativo ou prejuízo social, ocupacional ou em outras áreas funcionalmente importantes. Causas secundárias devem ser afastadas, havendo evidências, a partir da história e exame físico, que a fadiga é consequente a DP. Todavia, os autores entendem que esses critérios foram baseados em evidências indiretas e opiniões de especialistas, necessitando, portanto, de validação.

A distinção entre fadiga primária e secundária é importante. Deve-se ter em mente que nem sempre a fadiga está necessariamente associada à DP, podendo outras condições serem as responsáveis pelo sintoma. Diversas causas estão associadas à fadiga incluindo: dor crônica, doenças hematológicas, disfunção respiratória e cardíaca, hepatopatias, nefropatias, malignidades, além de doenças reumatológicas e neurológicas<sup>7, 16</sup>. Como frisado, condições neuropsiquiátricas de alta prevalência da DP devem ser diferenciadas de fadiga, como depressão, apatia e sonolência diurna excessiva<sup>16</sup>. O uso de medicações também se associa a fadiga, tais como betabloqueadores, anti-histamínicos, relaxantes muscular, benzodiazepínicos, indutores do sono e alguns antidepressivos, como inibidores da receptação de serotonina e inibidores da receptação serotonina-norepinefrina<sup>62</sup>. Exames laboratoriais podem ser solicitados para identificação de causas secundárias, incluindo hemograma completo, eletrólitos e função renal, hepática e tireoidiana. Sorologias para infecção por HIV e HCV podem ser solicitadas, assim como outros exames, na suspeita de um diagnóstico etiológico específico<sup>62</sup>.

### **Tratamento da fadiga associado à DP**

O primeiro passo é esclarecer o paciente que a fadiga faz parte dos sintomas de sua doença, sendo este um sintoma importante e comum na DP, que deve ser valorizado. O

manejo da fadiga é sintomático e diversos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos foram estudados e serão discutidos a seguir.

No estudo ELLDOPA o aumento nos níveis de fadiga, mensurados através da EGF, observados ao final de 42 semanas foi maior no grupo placebo quando comparado ao grupo em uso de levodopa<sup>29</sup>. Lou et al.<sup>56</sup> observaram redução da fadiga física, mensurada através de *finger tapping* e geração de força, com uso da levodopa. No entanto não há evidências consistentes sobre o benefício da levodopa sobre a fadiga<sup>63</sup>.

Os efeitos dos agonistas dopaminérgicos sobre a fadiga são incertos e a fadiga pode inclusive ser um efeito adverso dessa medicação<sup>64</sup>. Outro estudo mostrou que pacientes virgens de tratamento apresentavam menores níveis de fadiga após um ano de tratamento quando comparados aos valores obtidos inicialmente, sendo o benefício maior nos pacientes em uso de agonistas dopaminérgicos quando comparados aos usuários de levodopa<sup>65</sup>.

Estudo avaliando o efeito da rasagilina sobre a fadiga, pacientes que receberam 1mg por dia da medicação apresentaram níveis menores de fadiga quando comparado ao grupo placebo ao final de 12 semanas<sup>66</sup>. Em um subestudo do ADAGIO<sup>67</sup>, pacientes recebendo placebo, rasagilina 1mg por dia e rasagilina 2mg por dia foram submetidos à PFS-16 inicialmente e ao final de 36 semanas. Aqueles recebendo placebo tiveram maior progressão dos sintomas quando comparado aos demais.

O uso de estimulantes, como modafinil<sup>68,69</sup> e metilfenidato<sup>70</sup> e outras medicações como antidepressivos tricíclicos<sup>71</sup> e memantina<sup>72</sup>, também já foi avaliado por alguns estudos, não parecendo, no entanto, efetivo<sup>63</sup>. Apesar de utilizado em outras patologias neurológicas com a finalidade de tratar fadiga, ainda carecem de estudos sobre o uso da amantadina na fadiga associada a DP<sup>73</sup>. Pouco também se sabe sobre os efeitos da estimulação cerebral profunda na fadiga<sup>17</sup>.

Apesar da boa resposta a estimulação cerebral profunda (DBS) no núcleo subtalâmico (NST) bilateral na função motora da DP, seu efeito sobre a fadiga ainda é desconhecido. Estudo de pacientes com DP submetidos a DBS no núcleo subtalâmico, não mostrou alterações evidentes quanto à resposta na gravidade da fadiga, observando-se, entretanto, mudanças no grau de comprometimento da fadiga individualmente. Estas alterações foram relacionadas ao efeito da NST DBS sobre a melhoria motora e do humor<sup>74</sup>. Entretanto, em outro estudo, observou-se que fadiga pode apresentar-se com frequência após a estimulação cerebral profunda na DP, tendo impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes<sup>75</sup>.

Infelizmente, estudos com intervenções não farmacológicas em pacientes com fadiga e DP são escassos<sup>63</sup>.

Não existem *guidelines* específico para o manejo da fadiga associada à DP e diversos trabalhos concluem que não existem evidências suficientes para indicação de terapias farmacológicas e não farmacológicas<sup>63, 76, 77</sup>.

## **1 OBJETIVOS**

### **1.1 Objetivos gerais**

Identificar a presença de fadiga, sua repercussão sobre o desempenho motor e na qualidade de vida de indivíduos com doença de Parkinson.

### **1.2 Objetivos específicos**

Os objetivos específicos deste trabalho incluem:

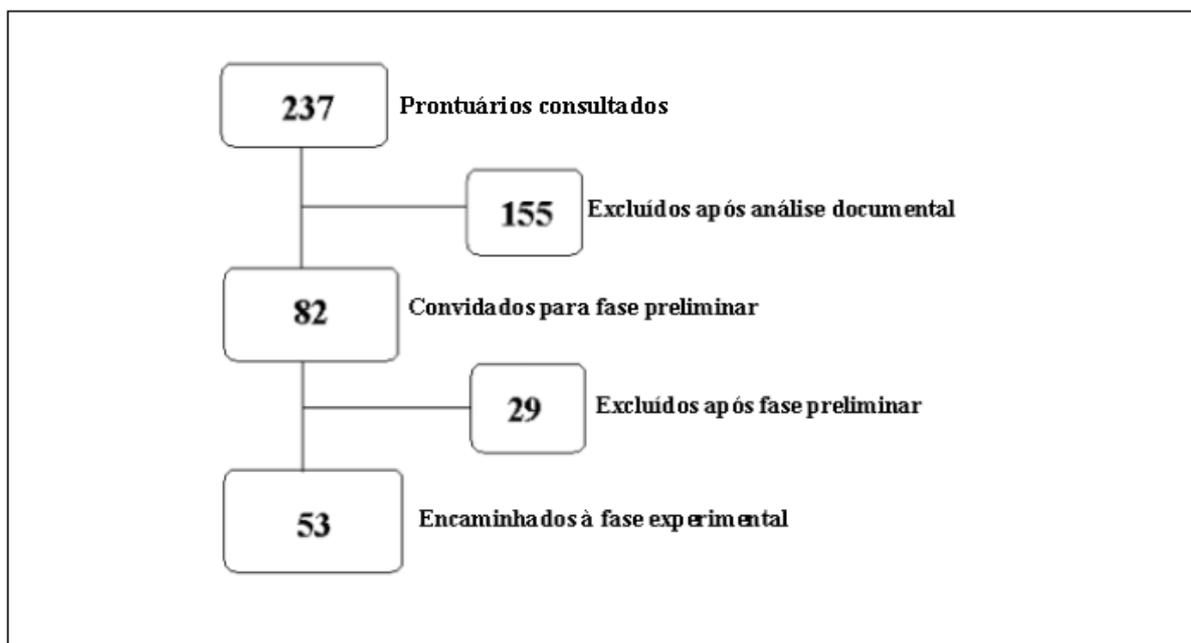
- a) verificar a presença de fadiga em indivíduos com DP através da EGF e critérios clínicos definidos;
- b) correlacionar a presença de fadiga com as características do grupo estudado, tais como sexo, tempo de doença, idade e uso da medicação antiparkinsoniana através da dose equivalente de levodopa;
- c) avaliar a severidade de fadiga nesses pacientes através de escala clínica específica;
- d) verificar se existe diferença entre os grupos de pacientes fadigados e sem fadiga em relação ao desempenho motor e qualidade de vida.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 População e amostra

De uma população de 237 indivíduos com diagnóstico clínico de DP atendidos no ambulatório de Distúrbios do Movimento/Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)/Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), através da análise documental, utilizando-se dados do prontuário médico de cada paciente, foram excluídos inicialmente 155 prontuários dos pacientes com DP de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Os pacientes dos 82 prontuários selecionados foram contatados e convidados a participar presencialmente do estudo. Todos responderam positivamente ao convite de modo voluntário, dando-se assim seguimento a fase preliminar (FASE I) do estudo, onde todos foram submetidos à anamnese e questionário de avaliação, com aplicação de escalas específicas objetivando identificar a presença de sintomas apáticos, depressivos, e sonolência, que poderiam interferir e comprometer os resultados e objetivo final do estudo, assim como a realização de exames laboratoriais. Nesta etapa do estudo, foram excluídos 29 pacientes, sendo, portanto, selecionados 53 indivíduos com DP para participar da fase experimental do estudo (FASE II), conforme descrito a seguir nos procedimentos (Figura 1).

Figura 1 – Seleção, exclusões e definição da amostra total



Fonte: O autor, 2019.

## 2.2 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão utilizados foram:

- diagnóstico de DP de acordo com os critérios do *UK Brain Bank Diagnostic of Idiopathic Parkinson Disease*;
- idade entre 50 a 85 anos;
- doses estáveis da medicação antiparkinsoniana nos últimos seis meses;
- capacidades expressivas e compressivas de linguagem preservadas.

## 2.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão utilizados foram:

- a) demência ou comprometimento cognitivo acentuado, de acordo com Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e critérios do DSM-V;
- b) alterações visuais que comprometam a deambulação e atividades de vida diária;
- c) pacientes com DP apresentando flutuações motoras e discinesias graves, que impossibilitassem realizar as atividades de vida diária;
- d) presença das seguintes comorbidades clínicas: hipotireoidismo, anemia, pneumopatia, cardiopatia, nefropatia, hepatopatia, diabetes mellitus severo, traumatismo craniano prévio com perda da consciência superior a 24 horas, acidente vascular encefálico prévio, dor crônica, osteoartrose que limite a deambulação, distúrbios hidroeletrólíticos, doenças reumatológicas, neoplasia em tratamento ou qualquer outra condição associada a fadiga;
- e) pontuação igual ou superior a 4 na escala de *Hoehn e Yahr* (H&Y) modificada;
- f) uso de medicações sabidamente associadas a fadiga, tais como hipnóticos, relaxantes muscular, betabloqueadores, anti-histamínicos, benzodiazepínicos e opioides;
- g) presença de sintomas depressivos moderados a graves quantificados pelo inventário de depressão de Beck II (IDB-II), definido por uma pontuação > 18;
- h) presença de sonolência diurna excessiva quantificada pela escala de sonolência de Epworth (ESE), definido por uma pontuação > 10;
- i) sintomas apáticos proeminentes quantificados pela escala de apatia (EA), definido por uma pontuação  $\geq 14$ .

## 2.4 Instrumentos de avaliação

### 2.4.1 Mini Exame do Estado Mental

Para a avaliação da capacidade cognitiva necessária para responder aos questionários das escalas aplicadas pelo examinador foi utilizado o Mini Exame do Estado Mental

(MEEM). Dentre os diversos instrumentos utilizados para rastreio cognitivo o MEEM é o mais conhecido. Foi originalmente concebido como instrumento para diagnóstico diferencial de pacientes psiquiátricos hospitalizados, mas atualmente é rotineiramente utilizado na prática neurológica para avaliação cognitiva<sup>78</sup>. É um teste amplamente conhecido por profissionais de saúde e é facilmente e rapidamente aplicado, avaliando os seguintes itens: orientação temporal e espacial, atenção, memória operacional, memória imediata e evocação, linguagem e habilidades visuoespaciais. Pode ser utilizado para avaliação cognitiva em pacientes com DP<sup>79</sup>. O escore máximo do exame é de 30 pontos e um resultado inferior a 24 sugere um comprometimento cognitivo<sup>80</sup>. No entanto, o MEEM sofre influência da escolaridade, existindo estudos de validação do teste na nossa população, realizados por Bertolucci et al.<sup>81</sup> e Brucki et al.<sup>82</sup>, que definiram notas de corte por escolaridade. Utilizamos o critério de pontuação proposto por Bertolucci et al.<sup>81</sup> que considera os seguintes pontos de corte: 13 para analfabetos, 18 para até 8 anos de escolaridade e 26 para acima de 8 anos de escolaridade.

#### 2.4.2 Inventário de Depressão de Beck

O IDB foi desenvolvido por Beck et al.<sup>83</sup> e é um instrumento de autoavaliação utilizado para avaliar a intensidade dos sintomas depressivos e certamente é um dos métodos mais utilizados atualmente para este fim. Esta escala foi revisada em 1996 (IDB-II) após a quarta edição do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM-IV), que modificou os critérios diagnósticos do transtorno depressivo maior.<sup>42</sup> É uma escala validada no Brasil por Gomes-Oliveira et al.<sup>84</sup> e recomendada para a avaliação de transtorno depressivo em pacientes com DP.<sup>85</sup> O IDB é composto de 21 categorias que descrevem manifestações comportamentais cognitivas, afetivas e somáticas da depressão. Cada item é composto quatro afirmações que melhor descreve os seus sintomas e cada uma varia quanto à intensidade (0 a 3). O escore final resulta da soma do resultado de cada um dos 21 itens.<sup>86</sup> Tumas et al.<sup>87</sup> sugeriram que o melhor escore de corte para o diagnóstico de depressão em pacientes com DP foi de 17/18, sendo este utilizado neste estudo.

### 2.4.3 Escala de Sonolência de Epworth

A ESE foi publicada em 1991 e é um questionário simples e rápido de autoavaliação capaz de fornecer uma medida do nível de sonolência diurna do indivíduo avaliado<sup>88</sup>. Este questionário busca avaliar a probabilidade de o paciente cochilar em oito situações. A probabilidade é graduada de 0 a 3, onde zero corresponde a nenhuma chance, um, chance pequena, dois, chance média e três, grande chance. O resultado final é a soma dos pontos obtidos em cada situação. É validada para uso no Brasil por Bertolazi et al.<sup>89</sup> e é recomendada para utilização em pacientes com DP.<sup>90</sup> Utilizando uma pontuação total >10 como ponto de corte, é possível identificar pacientes com sonolência diurna excessiva e foi o ponto de corte utilizado em nosso trabalho<sup>88</sup>.

### 2.4.4 Escala de Apatia

A EA foi publicada em 1992 por Starkstein et al.<sup>91</sup> e traduzida e validada para uso no Brasil em 2009 por Guimarães et al.<sup>92</sup> Consiste de 14 questões que buscam uma avaliação dimensional dos sintomas apáticos. Cada item permite uma pontuação de 0 a 3, de maneira que a pontuação total possível varia de 0 a 42 pontos e quanto maior a pontuação maior a gravidade. É recomendada para avaliação de sintomas apáticos em pacientes com DP.<sup>91</sup> O diagnóstico de apatia clinicamente significativa pode ser dado quando há uma pontuação igual ou acima de 14 pontos nesta escala<sup>93</sup> e foi o ponto de corte utilizado neste trabalho.

### 2.4.5 Escala Modificada de Hoehn e Yahr

A escala de H&Y foi desenvolvida em 1967 por Hoehn e Yahr e é uma ferramenta rápida e prática para estadiar a severidade da DP. Esta escala considera a forma de distribuição dos principais sintomas da DP (uni ou bilateralidade), assim como a presença ou não de instabilidade postural, graduando o nível de incapacidade do indivíduo. Em sua forma original compreende cinco estágios de classificação.<sup>94</sup> Uma versão modificada foi

desenvolvida e inclui os estágios intermediários 1.5 e 2.5.<sup>95</sup> Na escala modificada, usada neste estudo, no estágio 0 não temos sinais da doença, no estágio 1.0 temos sinais muito leve da doença com envolvimento estritamente unilateral, no estágio 1.5 temos o envolvimento unilateral e axial, no estágio 2 o envolvimento bilateral sem comprometimento de equilíbrio, no estágio 2.5 doença leve bilateral com recuperação no teste do empurrão, no estágio 3.0 doença bilateral leve a moderada com alguma instabilidade postural, mas independência física, no estágio 4.0 incapacidade importante, mas ainda capaz de deambular ou permanecer de pé sem auxílio, estágio 5.0 restrição a cadeira de rodas ou ao leito. Os indivíduos nos estágios 1 a 3 apresentam incapacidade leve a moderada, enquanto aqueles no estágio 4 e 5 incapacidade grave. Para avaliar a instabilidade postural recomenda-se o teste do empurrão, no qual o paciente é puxado pelo examinador, que se coloca por de trás do paciente, a partir dos ombros. A resposta pode ser: ausência de instabilidade postural quando há até dois passos para recuperação do equilíbrio (indivíduo se enquadra até o estágio 2), mais de dois passos, com recuperação do equilíbrio se ajuda (indivíduo se enquadra no estágio 2.5) e necessidade de auxílio pelo examinador para evitar a queda (indivíduo se enquadra no estágio 3).<sup>94,95</sup>

#### 2.4.6 Escala de Gravidade de Fadiga

A EGF é uma das principais ferramentas para mensurar este sintoma em pacientes com DP.<sup>21,96</sup> É validada em nosso meio por Valderramas et al.<sup>97</sup> para utilização em pacientes com DP, sendo constituída de 9 afirmações ou itens, podendo para cada um deste, o paciente graduar em uma pontuação de 1 a 7, onde um significa discordar completamente e sete, forte concordância. A pontuação total pode variar de 9 a 63 e quanto maior a pontuação maior a gravidade do sintoma. O valor total (soma da pontuação de cada item) foi dividido por 9 (total de itens) e o resultado obtido foi considerado o valor final. Pacientes com escore acima de 4 foram considerados portadores de fadiga clinicamente significativa.<sup>98</sup>

#### 2.4.7 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

A escala unificada de avaliação da DP, do inglês, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) foi criada em 1987 por Fahn et al.<sup>99</sup> e é amplamente utilizada para monitorar a progressão da doença e eficácia do tratamento em pacientes com DP. É composta por 42 itens, divididos em quatro partes: a) atividade mental, comportamento e humor; b) atividade de vida diária; c) avaliação motora; d) complicações do tratamento. A pontuação de cada item varia de 0 a 4 e quanto maior a pontuação, maior o comprometimento. Neste estudo, foi avaliado apenas a parte III da escala. Na parte III (itens 18 a 31 da escala) observa-se a fala, expressão facial, tremor de repouso (face, lábios, queixo, membros superiores e inferiores), tremor postural e de ação das mãos (membros superiores), rigidez (cervical e apendicular), *finger taps*, movimentos manuais de fechamento e abertura das mãos, movimentos rápidos e alternantes de supinação e pronação das mãos, movimentos de batida do calcanhar no chão, erguendo totalmente a perna, movimento de levantar-se da cadeira, avaliação postural do paciente, avaliação da estabilidade postural feita através do teste do empurrão e avaliação de bradicinesia e hipocinesia corporais. O resultado final é a soma dos valores obtidos.

#### 2.4.8 Questionário sobre Qualidade de Vida na DP – PDQ-39

O questionário sobre qualidade de vida na DP, do inglês, *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire*, ou PDQ-39 desenvolvido por Peto et al. em 1995<sup>100</sup> é um dos muitos questionários utilizados para avaliar a qualidade de vida em indivíduos com DP, sendo composto por 39 itens. Este questionário foi validado em nosso meio por Carod-Artal et al.<sup>101</sup> em 2006, sendo uma medida confiável e válida para ser utilizada. Os 39 itens são divididos em oito categorias: mobilidade (10 itens), atividade de vida diária (AVD) (6 itens), bem-estar emocional (BEE) (6 itens), estigma (4 itens), apoio social (3 itens), cognição (4 itens), comunicação (3 itens) e desconforto corporal (3 itens). As situações colocadas se referem até o mês anterior do momento do questionário pelo examinador. As opções de resposta incluem: nunca, raramente, algumas vezes, frequentemente ou sempre, tendo cada resposta uma pontuação de 0 a 4 respectivamente. A pontuação total, portanto, pode variar de 0 até 100, tendo uma baixa pontuação um indicador de melhor qualidade de vida do indivíduo com DP.

O escore total foi calculado da seguinte forma:  $100 \times (\text{soma dos escores dos pacientes nas 39 questões} / 4 \times 39)$ . A pontuação de cada domínio é resultado da seguinte equação: a soma dos escores para cada questão dividida pelo resultado da multiplicação de 4 (escore máximo para cada questão) pelo número total de questões em cada domínio. Este resultado é, por sua vez, multiplicado por 100.<sup>100</sup>

## **2.5 Questões éticas da pesquisa**

O estudo seguiu as normas instituídas na resolução número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE/UERJ sob o número 1.807.952, CAAE 57871316.9.0000.5259 (ANEXO A). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) ao início dos procedimentos da pesquisa.

## **2.6 Avaliação laboratorial**

A avaliação laboratorial teve o intuito de detectar alterações sistêmicas que pudessem estar associadas à fadiga e interferir com o resultado do estudo. Os exames solicitados foram: hemograma completo, sódio, potássio, ureia, creatinina, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), fosfatase alcalina, gama glutamil transferase (GGT), hormônio estimulador da tireoide (TSH), tiroxina livre (T4L) e glicemia. Caso fosse detectada alguma anormalidade o paciente era excluído do estudo.

## **2.7 Procedimentos**

Após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE, e assinado o TCLE pelos participantes, foi iniciado o estudo.

Na FASE I do estudo ou fase preliminar, além da análise dos aspectos clínicos, ainda são verificados os critérios de inclusão e exclusão realizados pelo pesquisador com a presença dos 82 indivíduos voluntários selecionados anteriormente através da análise de prontuários. Inicialmente foi preenchido um formulário para avaliação destes pacientes, elaborado e validado pelo pesquisador (APÊNDICE B), constando anamnese e características da doença como dados demográficos, tempo de doença, inventário medicamentoso, incluindo dose diária equivalente de levodopa (DDEL) de acordo com o cálculo do fator de conversão demonstrado no Quadro 1 e escala modificada de *Hoehn e Yahr* para estadiamento da doença.

Quadro 1 – Fatores de conversão para cálculo de DDEL

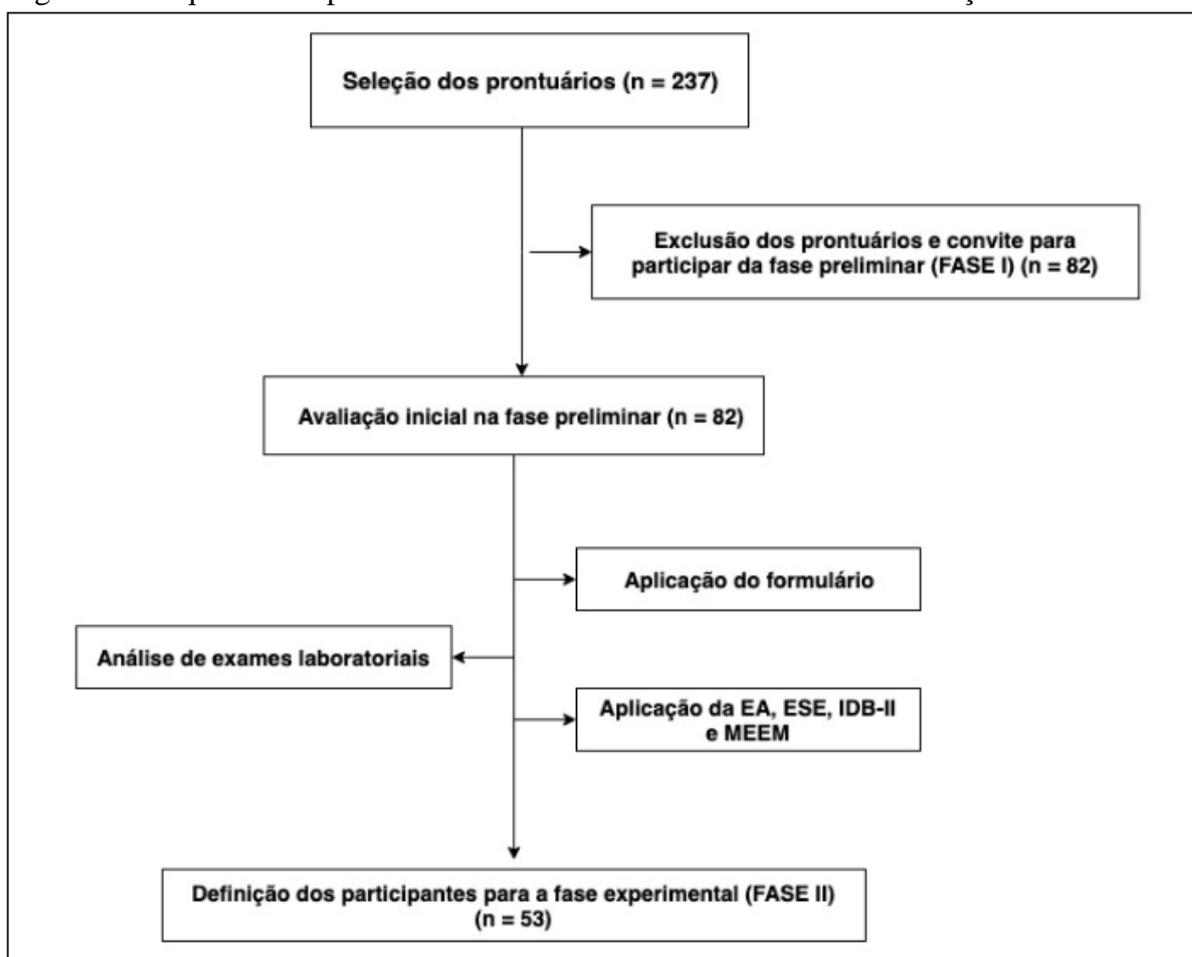
Levodopa <i>standard</i>	X 1
Levodopa de liberação lenta	X 0,75
Entacapone	Dose de levodopa x 0,33
Pramipexol	X 100
Rasagilina	X 100
Amantadina	X 1

Legenda: dose diária equivalente de levodopa (DDEL).

Fonte: adaptado de Tomlinson et al.<sup>102</sup>

A seguir todos os participantes foram submetidos a exames laboratoriais supracitados para possível detecção de distúrbios hematológicos, metabólicos ou bioquímicos, que pudessem influenciar nos resultados. Os critérios utilizados para diagnóstico de demência foram de acordo com os do DSM-V e os critérios de pontuação do MEEM (ANEXO B), de acordo com Bertolucci et al.<sup>81</sup>, conforme escolaridade, para exclusão daqueles que não obedecessem a pontuação mínima estabelecida. O mesmo se realizou para estabelecer a exclusão pela presença de sintomas depressivos, através da aplicação do IDB-II (ANEXO C), de sonolência diurna excessiva pelo ESE (ANEXO D) e de apatia pela EA (ANEXO E). Após leitura das orientações, as escalas foram aplicadas pelo pesquisador em um mesmo ambiente, silencioso e climatizado. Visto a necessidade da aplicação da EA ao cuidador/familiar, quando este não estava presente, realizava-se a escala através de contato telefônico. Após esta etapa foi definida a composição da amostra, que seguiu o cronograma do estudo e passou a fase experimental ou FASE II (Figura 2).

Figura 2 – Sequência de procedimentos e exclusões na FASE I com definição da amostra

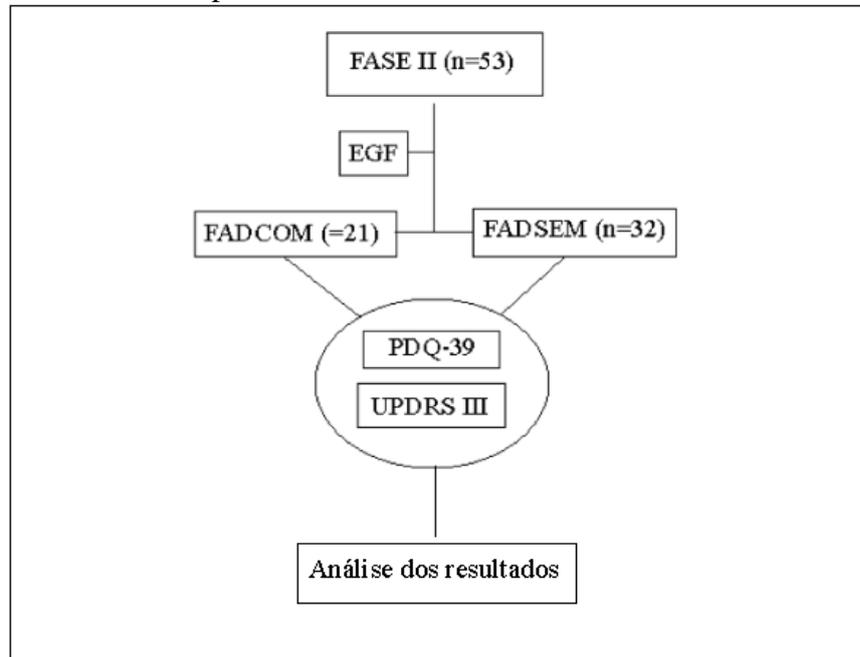


Legenda: Escala de sonolência de Epworth (ESE); escala de apatia (EA); inventário de depressão de Beck-II (IDB-II); Mini Exame do Estado Mental (MEEM).

Fonte: O autor, 2019.

Na fase experimental (FASE II) do estudo, todos os participantes foram avaliados na fase *on*, considerada após 40-60 minutos da ingestão da medicação antiparkinsoniana. Todos foram submetidos à EGF (ANEXO F), sendo aqueles com pontuação superior a quatro considerados fadigados, compondo o grupo dos pacientes com fadiga (FADCOM) e aqueles com pontuação inferior alocados no grupo dos pacientes sem fadiga (FADSEM). A seguir todos os participantes foram submetidos ao UPDRS-III (ANEXO G), a fim de avaliar o grau de comprometimento motor, e ao PDQ-39 (ANEXO H), a fim de avaliar o grau de comprometimento na qualidade de vida dos participantes de ambos os grupos para fim de comparação dos resultados (Figura 3).

Figura 3 – Demonstração da sequência dos procedimentos da experimental ou FASE II



Legenda: Escala de gravidade de fadiga (EGF); grupo de pacientes com fadiga (FADCOM); grupo de pacientes sem fadiga (FADSEM); *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte III (UPDRS-III); *Parkinson's Disease Quality 39* (PDQ-39).

Fonte: O autor, 2019.

### 3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para realizar o estudo, tomou-se uma amostra de 53 pacientes do HUPE com idade entre 50 e 82 anos, sendo 36 homens e 17 mulheres. Para este levantamento amostral, o erro é de 12 p.p., com um grau de confiança de 95%.

Na análise estatística dos resultados, são expostos a frequência, média e desvio padrão das variáveis estudadas. Para verificar se as medições da idade, tempo de doença, DDEL, escala de *Hoehn e Yahr*, UPDRS-III, EGF, MEEM, PDQ-39 são maiores, menores ou iguais dentro das categorias de fadigados e não fadigados, utilizou-se dois testes, primeiro o F de Fisher usado para identificar a igualdade das variâncias cujo resultado permite escolher o teste que mede a igualdade entre as médias, t de *Student* para variâncias iguais ou t de *Student* para variâncias diferentes. Para todos os testes adotou-se o nível de significância de 5%, ou seja, rejeita-se a Hipótese nula,  $H_0$ , quando o p-valor do teste é inferior a 5%. Abaixo a descrição das hipóteses nula e alternativa adotadas em cada teste:

Teste F de Fisher:

$H_0$ : As variâncias da variável estudada nos dois grupos são iguais

$H_1$ : As variâncias da variável estudada nos dois grupos são diferentes

Teste t-*Student*:

$H_0$ : As médias da variável estudada nos dois grupos são iguais

$H_1$ : As médias da variável estudada nos dois grupos são diferentes

Já dentre as variáveis contínuas, tempo de doença vs EGF, idade vs. EGF e tempo de doença vs. DDEL utilizou-se a correlação de Pearson. Esta técnica permite a verificação de existência de associação entre duas variáveis contínuas e quando existe, o grau e direção desta associação. Para avaliar a relação entre EGF vs sexo, variável categórica, utilizou-se o teste do qui-quadrado.

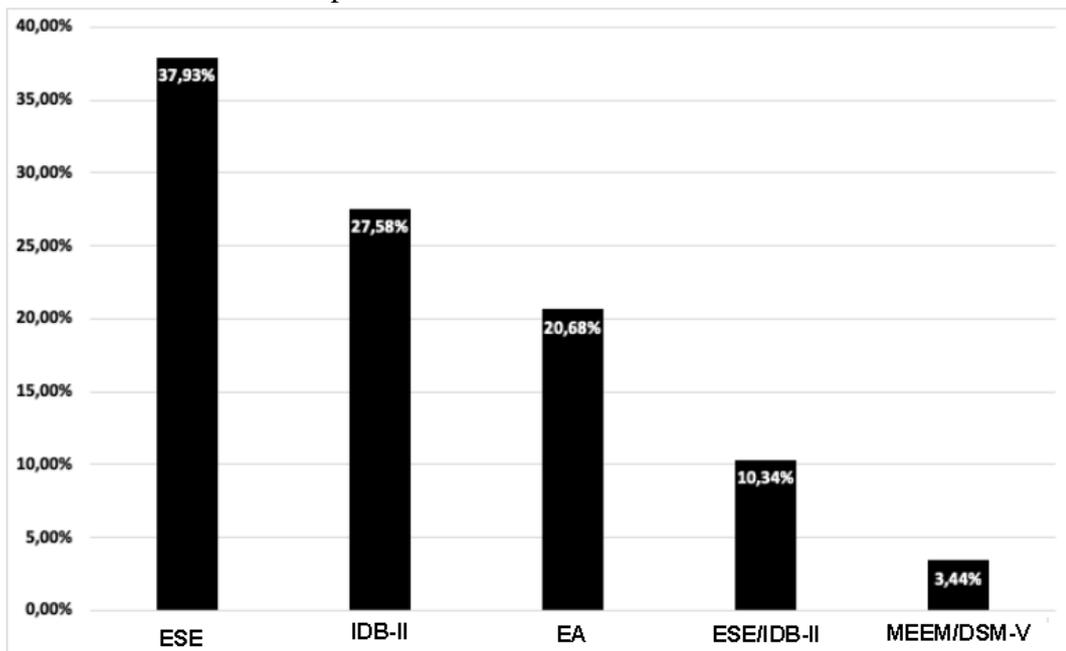
Utilizou-se os softwares SPSS versão 18 e Microsoft Excel 2010 para a confecção das análises, testes e gráficos a seguir apresentados.

## 4 RESULTADOS

De um total de 237 prontuários de indivíduos com DP, foram selecionados para a fase preliminar do estudo (FASE I), através da análise documental, 82 prontuários (34,59%). Portanto, foram excluídos inicialmente 155 prontuários de acordo com os critérios de exclusão, sendo os principais fatores associados à exclusão dos pacientes a presença comorbidades clínicas associadas a fadiga (28,98%) e uso de medicações (56,09%), particularmente benzodiazepínicos (64,01%) e betabloqueadores (34,80%).

A seguir, os pacientes selecionados participaram presencialmente desta fase e, após a aplicação das escalas de avaliação específicas (MEEM, ESE, EA, IDB-II), 29 (35,36%) foram excluídos. Dentre estes excluídos (n=29), 11 (37,93%) foram excluídos por pontuação > 10 pontos na ESE, 8 (27,58%) por pontuação > 18 no IDB II, 6 (20,68%) por pontuação  $\geq$  14 pontos, 3 (10,34%) por pontuação acima do ponto de corte na ESE e IDB II, e 1 (3,44%) diagnosticado com demência (Gráfico 1). As características clínicas e demográficas da amostra total são demonstradas na Tabela 1.

Gráfico 1 - Porcentagem de exclusão de pacientes de acordo com o resultado de cada escala aplicada durante a FASE I do estudo



Legenda: Escala de Sonolência de *Epworth* (ESE), Inventário de depressão de Beck II (IDB-II); Escala de Apatia (EA); Mini Exame do Estado Mental (MEEM); Manual Estatístico e Diagnóstico de Desordens Mentais-V (DSM-V).

Fonte: O autor, 2019.

Tabela 1 - Características clínicas e resultados de avaliações por aplicação de escalas clínicas

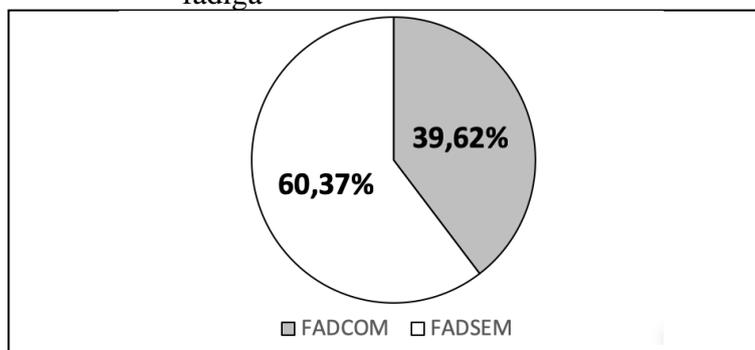
<b>Sexo</b> (Masculino: Feminino)	67,92%:32,07%
<b>Idade</b> (média±dp)	65,13 ± 7,94
<b>Tempo de doença</b>	7,45 ± 4,20
<b>DDEL</b>	714,45 ± 371,72
<b>Escala modificada de H&amp;Y</b>	2,41 ± 0,4
<b>MEEM</b>	27,28 ± 2,02
<b>UPDRS-III</b>	20,39 ± 11,74

Legenda: desvio padrão (dp); dose diária equivalente de levodopa (DDEL); *Hoehn e Yahr* (H&Y); Mini Exame do Estado Mental (MEEM); *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte III (UPDRS-III).

Fonte: O autor, 2019.

Para a fase experimental (FASE II) do estudo 53 pacientes foram selecionados e divididos em dois grupos, de acordo com a pontuação obtida na EGF: FADCOM (EGF  $\geq$  4) e FADSEM (EGF  $<$ 4). Um total de 32 (60,37%) pacientes compuseram o grupo FADSEM e 21 o grupo FADCOM, observando, portanto, uma prevalência de 39,62% de fadiga na população estudada (n=53) (Gráfico 2). Houve diferença estatisticamente significativa entre os valores obtidos através da EGF entre os dois grupos após a realização do teste t de *Student*, sendo os valores de  $5,26 \pm 0,85$  para o grupo FADCOM e  $2,31 \pm 1,00$  para o grupo FADSEM ( $p < 0,00$ ). Constituído os grupos FADCOM e FADSEM, todos os participantes foram submetidos ao UPDRS-III e PDQ-39, com propósito de se avaliar em cada grupo o grau de comprometimento motor e qualidade de vida, seguindo-se a comparação média dos resultados entre os dois grupos.

Gráfico 2 - Porcentagem de pacientes fadigados e sem fadiga



Legenda: grupo de pacientes com fadiga (FADCOM); grupo de pacientes sem fadiga (FADSEM).

Fonte: O autor, 2019.

Algumas variáveis foram consideradas na avaliação dos participantes de cada grupo (Tabela 2):

Tabela 2 – Comparação das variáveis analisadas entre os dois grupos (teste t de *Student*)

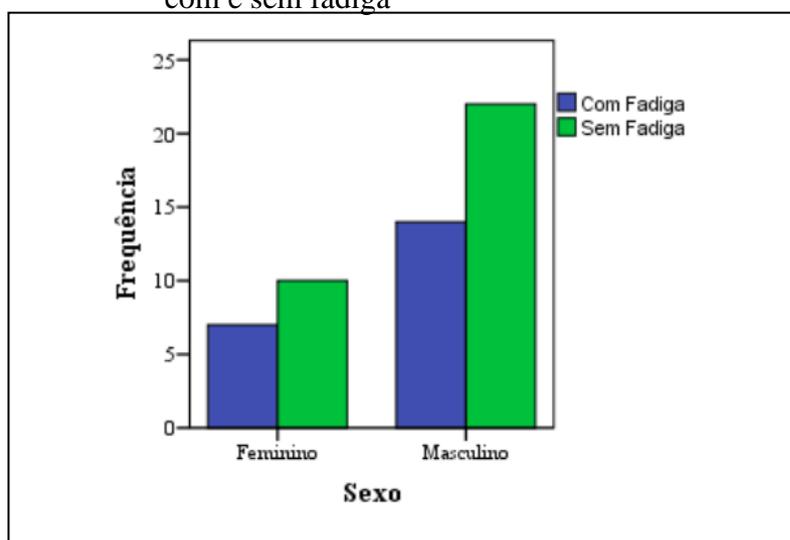
	FADSEM	FADCOM	p-valor
<b>Idade (média±dp)</b>	<b>64,75 ± 7,23</b>	<b>65,71 ± 8,72</b>	<b>&lt;0,99</b>
<b>Tempo de doença</b>	7,25 ± 3,64	7,76 ± 4,82	<0,43
<b>DDEL</b>	711,06 ± 353,66	719,61 ± 389,24	<0,94
<b>Escala de H&amp;Y Modificada</b>	2,39 ± 0,38	2,45 ± 0,41	<0,59
<b>MEEM</b>	27,41 ± 1,86	27,10 ± 2,28	<0,59

Legenda: grupo de pacientes com fadiga (FADCOM); grupo de pacientes sem fadiga (FADSEM); desvio padrão (dp); Dose diária equivalente de levodopa (DDEL); *Hoehn e Yahr* (H&Y); Mini Exame do Estado Mental (MEEM).

Fonte: O autor, 2019.

- a) **Sexo:** os participantes da FASE II do estudo foram representados em sua maioria por indivíduos do sexo masculino (67,92% vs. 32,07%). Dentre os participantes do grupo FADCOM, indivíduos do sexo masculino (n=14) representaram 66,67% vs. 33,33% da amostra (Gráfico 3). Utilizando o teste qui-quadrado, obteve-se um p-valor=0,87, aceitando-se a hipótese nula, ou seja, a proporção de fadigados e não fadigados é igual em ambos os sexos;

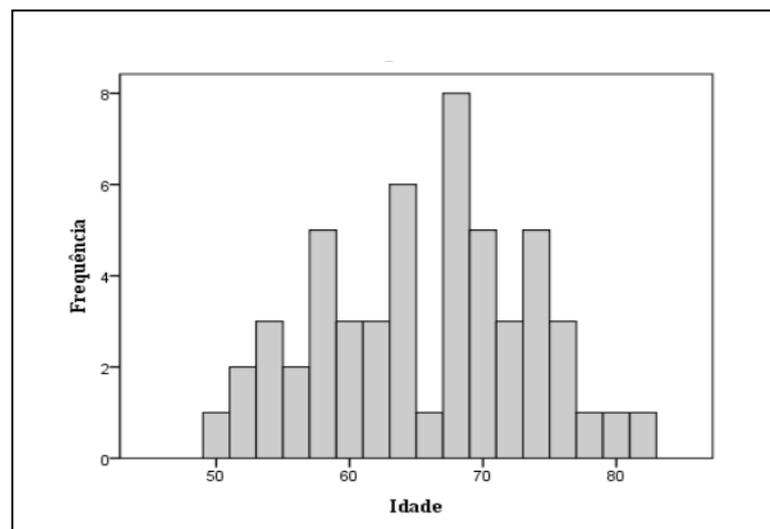
Gráfico 3 - Frequência de pacientes por sexo em cada grupo com e sem fadiga



Fonte: O autor, 2019.

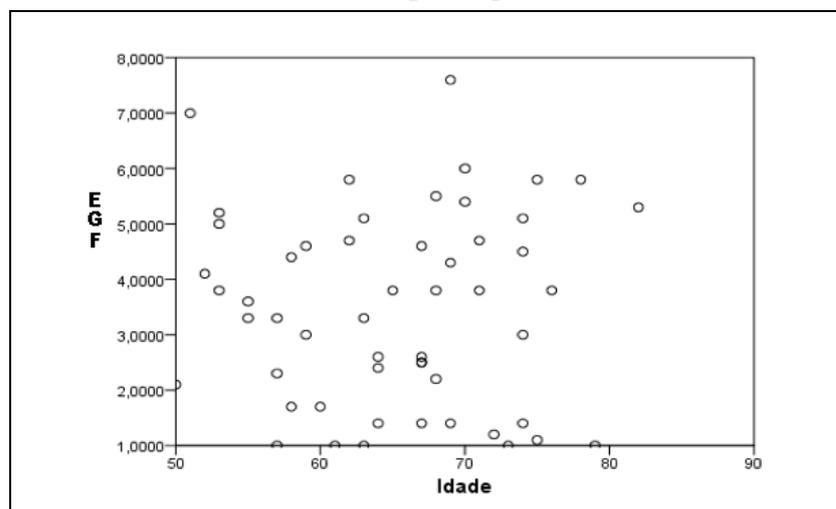
- b) **Idade:** a média de idade  $\pm$  dp dos indivíduos da FASE II foi de  $65,13 \pm 7,94$  anos, compreendendo indivíduos entre 50 a 82 anos. A frequência de pacientes de acordo com a idade é mostrada no Gráfico 4. Através da realização teste t de *Student*, observamos média de idade semelhantes entre os grupos FADCOM e FADSEM, sendo os valores  $65,71 \pm 8,72$  e  $64,75 \pm 7,23$  respectivamente ( $p < 0,67$ ). Houve uma correlação negativa entre as variáveis idade vs presença de fadiga, na correlação de Pearson ( $p < 0,99$   $r = 0,00$ ), mostrada no Gráfico 5;

Gráfico 4 - Frequência de pacientes de acordo com a idade



Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 5 – Correlação negativa entre a pontuação obtida na EGF e idade dos participantes

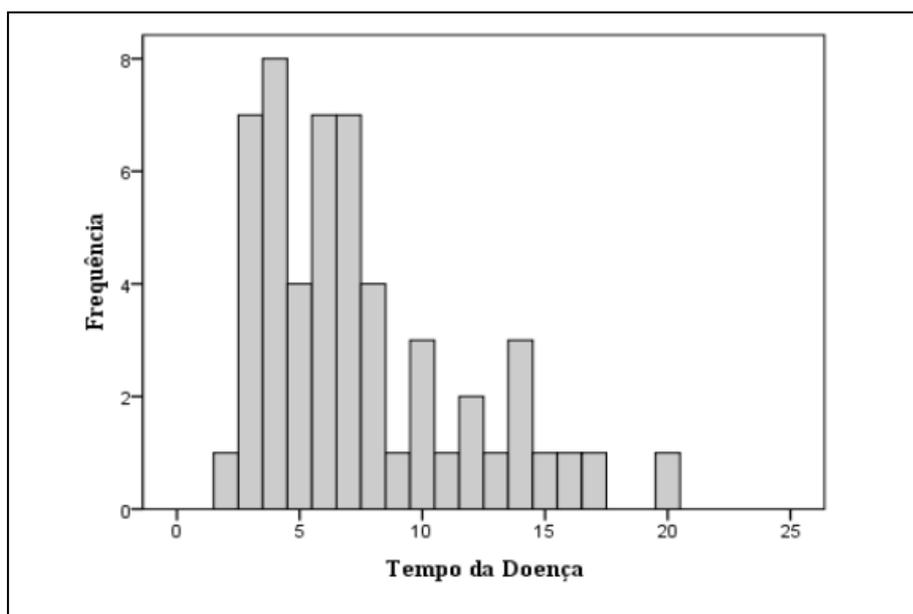


Legenda: escala de gravidade de fadiga (EGF).

Fonte: O autor, 2019.

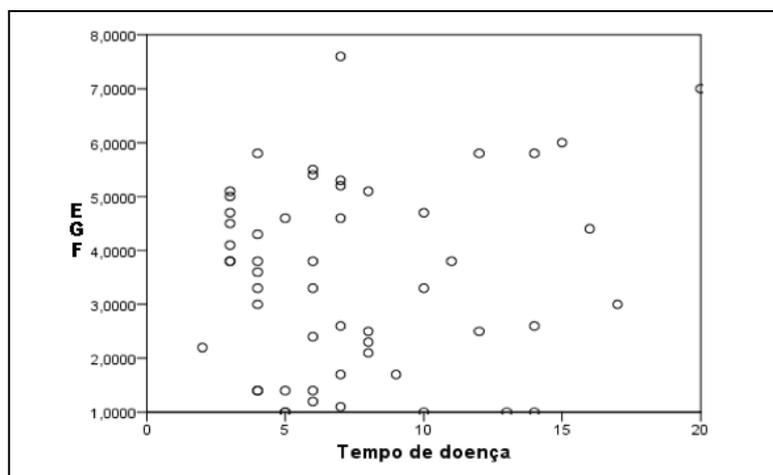
- c) **Tempo de doença:** O tempo mínimo e máximo de doença foi de 2 a 20 anos, respectivamente, no entanto, metade dos pacientes tem até 6 anos de doença, e somente 25% deles possuem mais de 10 anos com a doença. O tempo médio  $\pm$  dp dos indivíduos da FASE II foi de  $7,45 \pm 4,20$  anos. A frequência de pacientes de acordo com o tempo de doença é mostrada no Gráfico 6. Não houve diferença estatisticamente significativa ao se compararem o tempo de doença dos participantes dos grupos FADCOM ( $7,76 \pm 4,82$ ) e FADSEM ( $7,25 \pm 3,64$ ) ( $p < 0,67$ ), através do test t de *Student*. Houve correlação negativa entre a pontuação obtida na EGF e tempo de doença ( $p < 0,43$   $r = 0,11$ ), mostrado no Gráfico 7;

Gráfico 6 - Frequência de pacientes de acordo com o tempo de doença



Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 7 – Correlação negativa entre a pontuação obtida na EGF e tempo de doença

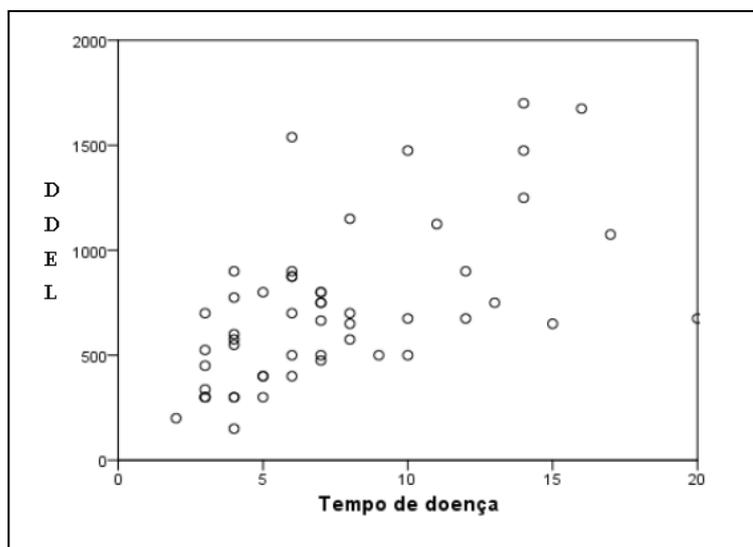


Legenda: escala de gravidade de fadiga (EGF).

Fonte: O autor, 2019.

- d) **Dose diária equivalente de levodopa:** a DDEL média  $\pm$  dp dos indivíduos da FASE II foi de  $714,45 \pm 371,72$ . Já comparando a DDEL dos participantes do grupo FADCOM ( $719,61 \pm 389,24$ ) e FADSEM ( $711,06 \pm 353,66$ ) não houve diferença estatisticamente significativa através do test t de *Student* ( $p < 0,94$ ). Comparando os pacientes em relação ao seu tempo de doença e DDEL, os pacientes com 10 anos ou mais com a doença têm quase do dobro de DDEL do que os acometidos pela doença com menos de 10 anos, de fato, há uma correlação positiva entre essas duas variáveis, com valor de 0,59 na correlação de Pearson e significativa no nível de 1% (Gráfico 8);

Gráfico 8 – Correlação positiva entre tempo de doença e DDEL



Legenda: dose diária equivalente de levodopa (DDEL).  
Fonte: O autor, 2019.

- e) **Escala de Hoehn e Yahr Modificada:** a pontuação média da escala de H&Y modificada obtida entre os participantes da FASE II foi de  $2,41 \pm 0,4$ . Comparando entre os dois grupos, FADCOM  $2,45 \pm 0,41$  e FADSEM  $2,39 \pm 0,38$ , também não houve diferença estatisticamente significativa após a realização do test t de *Student* ( $p < 0,59$ );
- f) **Mini Exame do Estado Mental:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre a pontuação média obtida no grupo FADCOM ( $27,10 \pm 2,28$ ) comparada ao grupo FADSEM ( $27,41 \pm 1,86$ ) após a realização do teste t de *Student* ( $p < 0,59$ ).

A pontuação média da escala UPDRS-III de todos participantes foi de  $20,39 \pm 11,74$ . Já as pontuações médias de cada grupo (FADCOM e FADSEM) são apresentadas na Tabela 3. Ao se realizar a comparação através da análise estatística pelo método t de *Student* dos resultados encontrados entre os grupos, esses valores não evidenciaram diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,36$ ). A correlação negativa entre a pontuação obtida na EGF e UPDRS-III é mostrada no Gráfico 9. O mesmo é mostrado para os resultados da comparação do PDQ-39 total e seus domínios, com exceção a estigma, entre FADCOM e FADSEM (Tabela 3).

Tabela 3 – Comparação dos resultados obtidos das escalas UPDRS-III e PDQ-39 total e domínios entre os dois grupos (teste t de Student)

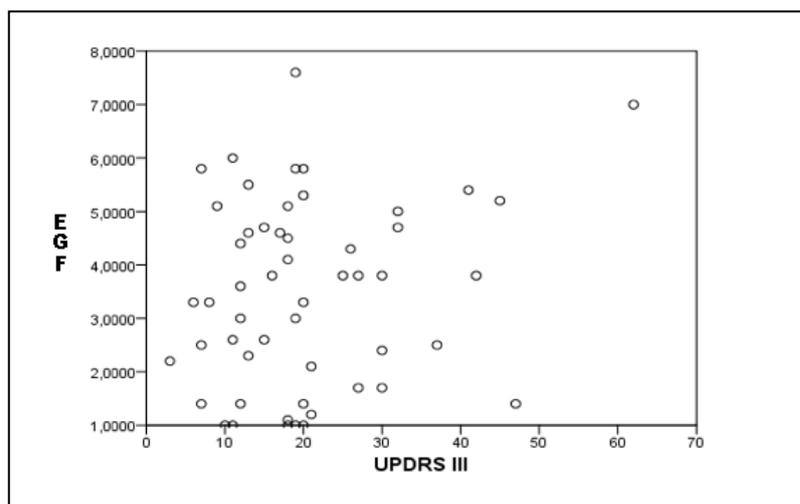
	FADSEM	FADCOM	p-valor
<b>UPDRS-III</b> (média±dp)	19,18 ± 10,34	22,23 ± 13,14	<0,36
<b>PDQ-39 Total</b>	18,11 ± 13,21	32,87 ± 12,71	<0,00*
<b>Mobilidade</b>	17,73 ± 19,03	36,54 ± 24,05	<0,00*
<b>Atividades de vida diária</b>	22,52 ± 20,69	37,30 ± 23,23	<0,02*
<b>Bem-estar emocional</b>	19,92 ± 14,57	33,13 ± 20,67	<0,01*
<b>Estigma</b>	16,01 ± 23,43	22,91 ± 19,22	<0,28
<b>Suporte Social</b>	7,81 ± 14,11	20,23 ± 19,51	<0,02*
<b>Cognição</b>	12,85 ± 15,41	30,65 ± 14,92	<0,00*
<b>Comunicação</b>	8,62 ± 12,56	20,23 ± 16,77	<0,01*
<b>Desconforto Corporal</b>	36,19 ± 23,71	52,77 ± 22,76	<0,02*

Legenda: grupo de pacientes com fadiga (FADCOM); grupo de pacientes sem fadiga (FADSEM); desvio padrão (dp); *Unified Parkinson's Disease Rating Scale III* (UPDRS-III); *Parkinson's Disease Quality 39* (PDQ-39).

Nota: \*diferença estatisticamente significativa.

Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 9 – Correlação negativa entre a pontuação obtida na EGF e UPDRS-III

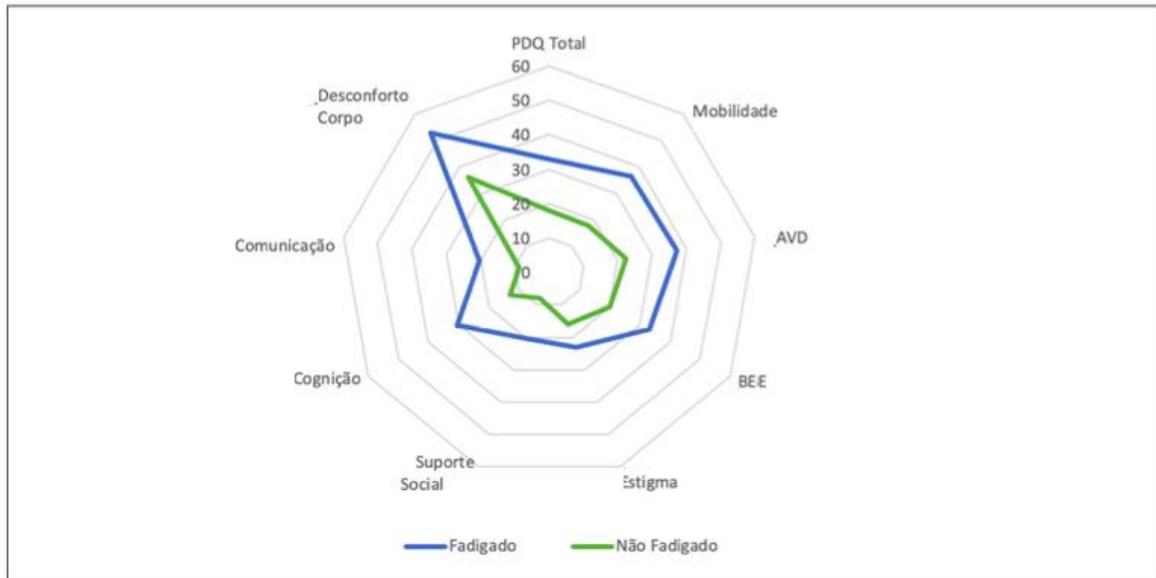


Legenda: escala de gravidade de fadiga (EGF); *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte III (UPDRS-III).

Fonte: O autor, 2019.

Os resultados das pontuações por domínios do PDQ-39 obtidos da escala nos participantes com e sem fadiga estão ilustrados na Figura 4 para melhor visualização.

Figura 4 – Média de índices do PDQ-39 entre os grupos FADCOM e FADSEM

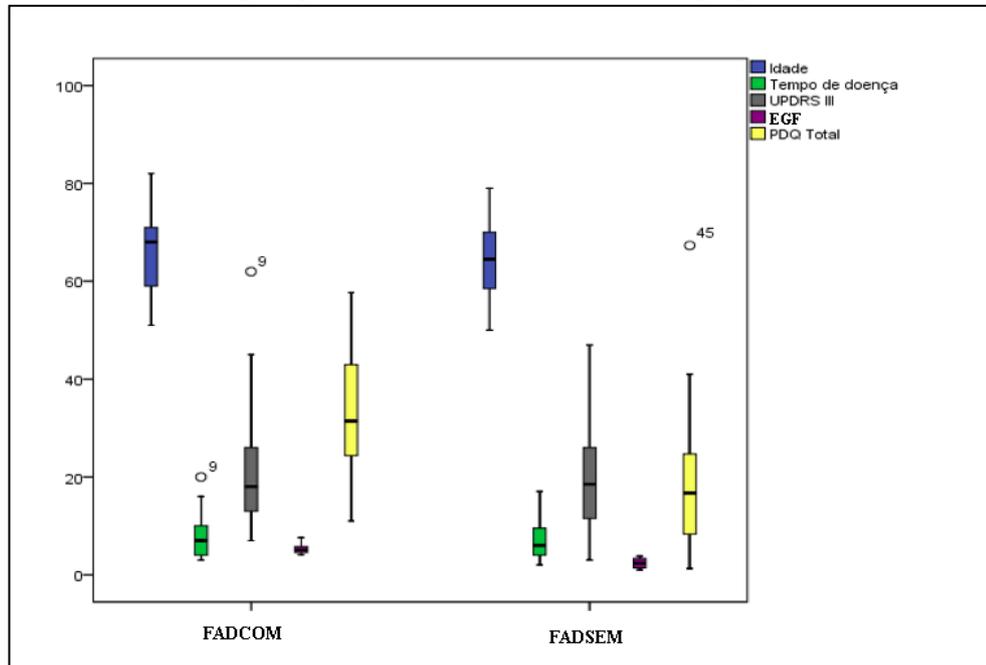


Legenda: *Parkinson's Disease Quality 39* (PDQ-39); grupo de pacientes com fadiga (FADCOM); grupo de pacientes sem fadiga (FADSEM).

Fonte: O autor, 2019.

O Gráfico 10 compara as variáveis de cada grupo, FADCOM e FADSEM, incluindo idade, tempo de doença, UPDRS-III e PDQ-39 total.

Gráfico 10 – Comparação de variáveis entres os dois grupos



Legenda: Grupo de pacientes com fadiga (FADCOM); grupo de pacientes sem fadiga (FADSEM); *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte III (UPDRS-III); Escala de gravidade de fadiga (EGF); *Parkinson's Disease Quality 39* (PDQ-39).

Fonte: O autor, 2019.

## 5 DISCUSSÃO

A fadiga é um sintoma comum, incapacitante e pouco estudado na DP. Somente em 2016 critérios mais objetivos foram determinados pela *Movement Disorders Society* para a identificação deste sintoma em pacientes com DP.<sup>11</sup>

Os pacientes foram selecionados de maneira aleatória durante o comparecimento para consulta ambulatorial de rotina. No presente foram excluídos 77,63% dos indivíduos inicialmente selecionados (n=237), sendo a maior parte durante a análise documental do estudo, que antecedeu a primeira fase (FASE I). Este dado relaciona-se ao fato de termos adotado critérios de exclusão rigorosos. Diversas comorbidades e medicações associadas a fadiga estão frequentemente presentes no perfil populacional estudado, em sua totalidade pacientes acima de 50 anos de idade.

Depressão, apatia e sonolência diurna excessiva, considerados possíveis fatores de confusão, também possuem elevada prevalência em pacientes com DP, o que também contribuiu significativamente para a redução da amostra durante a FASE I do estudo. De acordo com dados da literatura, até 35% dos pacientes apresentam sintomas depressivos, tendo 17% destes o diagnóstico depressão maior.<sup>103</sup> Em nosso estudo, utilizando o IDB II, encontramos 13,41% dos pacientes com esses sintomas depressivos. A prevalência estimada de apatia varia amplamente na literatura, entre 17-60%<sup>44</sup>, comparado a 7,31% da nossa amostra, rastreado através da EA. Até 50% dos pacientes com DP podem ter SDE<sup>25</sup>, comparado a 16,86% observado em nossa amostra, rastreado através da ESE. É importante frisar que antes de serem submetidos às escalas clínicas na busca dos sintomas descritos, os pacientes foram triados quanto a possibilidade de fatores secundários causadores de fadiga que também podem se associar a apatia, depressão e SDE, o que diferiu dos estudos que estimaram a prevalência destes sintomas e levaram as diferenças estatísticas observadas. Até o presente momento, particularmente após a publicação em 2016 das recomendações para definição de caso, não identificamos estudos com critérios de exclusão semelhantes, tendo a maioria dos trabalhos mantido a associação de fadiga com os outros sintomas não-motores descritos.

Buscando identificar a fadiga como um sintoma não motor primário, encontramos uma prevalência deste sintoma em 39,62% dos participantes. Dados de prevalência estimada de fadiga em pacientes com DP variam na literatura, entre 33-58%<sup>104</sup>, fato este associado a distintos critérios de seleção e avaliação da população estudada, bem como a definição de

fadiga, ainda problemática na literatura. Em 2014, Stocchi et al.<sup>39</sup> identificaram a presença de fadiga em um terço da população estudada. Neste trabalho foram excluídos pacientes com comorbidades clínicas associadas à fadiga, no entanto, uso de medicamentos não foi considerado um critério de exclusão. Ainda em 2014, Skorvanek et al.<sup>47</sup> identificaram fadiga em 30% dos pacientes quando aqueles com apatia e depressão foram excluídos. Em uma revisão sistemática recente, Siciliano et al.<sup>104</sup> observaram uma prevalência de fadiga de 50%. Em nosso estudo, além de demonstrar a prevalência de fadiga dentro de um cenário como poucos fatores de confusão, identificamos fadiga como um fator independente de outros sintomas. Apesar disso, nossos resultados não se afastaram da média de prevalência encontrada em outros estudos.

Sendo a doença mais prevalente em pacientes do sexo masculino e termos selecionado a amostra de maneira aleatória, tivemos um maior predomínio de participantes do sexo masculino (36:17, 67,92% vs 32,07%). Esta proporção se manteve próxima dentro dos grupos FADCOM e FADSEM, 66,67%:33,33% e 68,75%:31,25%, respectivamente. Wooten et al.<sup>105</sup> destacaram uma maior incidência de DP em homens, com risco relativo de 1,5 vezes maior de desenvolver a doença. Os autores destacam que este maior risco possivelmente se atribui a exposição tóxica, traumatismo craniano, neuroproteção pelo estrogênio, disfunção mitocondrial ou fatores de risco genéticos ligados ao X. De Lau e Breteler<sup>106</sup> sugerem que o sexo masculino é fator de risco para a doença, com uma razão homem-mulher de 3:2. Quando buscamos avaliar a relação entre sexo e presença de fadiga, não a encontramos, dado este que está acordo com a meta-análise recente Siciliano et al. que não observaram relação entre sexo e fadiga.<sup>104</sup>

Analisando outra característica demográfica dos pacientes, neste estudo observamos que os mesmos nos dois grupos em análise apresentaram médias de idade iguais. Como já frisado algumas vezes neste trabalho, a fadiga é um sintoma não-motor independente que pode inclusive anteceder os sintomas motores, entendemos, portanto, que fazendo parte do processo fisiopatológico da doença, que pode ocorrer ampla faixa etária, não necessariamente haverá interreferência da idade do indivíduo no surgimento da fadiga quando esta avaliada isoladamente, sem fatores secundários. Sabidamente com o avançar da idade podem surgir condições crônicas que cursam com fadiga e as quais os autores deste trabalho buscaram excluir. Estudos na literatura que correlacionam média de idade e presença de fadiga apresentam resultados variados, no entanto não há grande discrepância de idade, mesmo quando esta é superior entre os fadigados. Stocchi et al.<sup>39</sup> observaram pequena diferença entre a média de idade ( $68,0 \pm 9,2$  vs  $66,3 \pm 8,7$  anos;  $p=0,044$ ) em pacientes fadigados quando

comparado àqueles não fadigados, o mesmo sendo observado por Siciliano et al.<sup>104</sup>, através de revisão sistemática por meta-análise, que observou média de idade 1.7 anos superior (IC 95% 0.77-2.12). Já Alves et al.<sup>38</sup> não observaram diferença estatisticamente significativa na média de idade entre fadigados e não fadigados ( $74,2 \pm 7,9$  vs  $72,6 \pm 8,8$ ;  $p=0,216$ ).

Apesar da DP notoriamente se associar a uma pior qualidade de vida, a presença dos sintomas não-motores a potencializam de maneira negativa, lembrando que de maneira geral, os pacientes com DP apresentam mais de um desses sintomas. Existem diversas escalas que podem ser utilizadas para determinar sintomas relacionados a qualidade de vida e neste estudo optamos pela utilização da PDQ-39, escala de ampla utilização e validada em nosso meio. Utilizando variadas escalas, diversos estudos comprovaram a pior qualidade de vida em pacientes fadigados.<sup>107-109</sup> Stocchi et al.<sup>39</sup> e Miwa et al.<sup>108</sup> mostraram, através da pontuação total do PDQ-39, pior qualidade de vida em fadigados. Sciliano et al.<sup>104</sup> também identificaram pior qualidade de vida através de revisão sistemática. Em outro estudo, Okuma et al.<sup>107</sup> mostrou que pacientes fadigados apresentavam maior pontuação da totalidade do PDQ-39, bem como nos seguintes domínios: bem-estar emocional e mobilidade. Os autores não excluíram pacientes com quadro depressivo. Nosso estudo mostrou que os fadigados apresentaram maior pontuação total no PDQ-39, bem como em todos os domínios avaliados, com exceção a estigma.

Apesar da maior pontuação no domínio mobilidade, os pacientes apresentaram médias semelhantes na escala de H&Y e UPDRS-III. Isto denota que, apesar de não se associar claramente a dificuldade motora objetiva, a fadiga sabidamente pode interferir com a realização de atividades do dia a dia, sendo a própria necessidade de esforço extra para realização de tarefas, inclusive mentais, um componente da sua definição como sintoma. De maneira semelhante, as questões relacionadas à AVD também avaliam funções básicas do dia a dia, com maior enfoque a capacidade motora para realização destas tarefas. Entendemos a maior pontuação neste domínio da mesma maneira como no domínio mobilidade, ou seja, fadiga subjetiva interferindo em atividades cotidianas destes pacientes.

A pontuação relacionada ao BEE também foi superior no grupo FADCOM. As perguntas desta parte do PDQ-39 questionam ao paciente em sua maior parte, mas não em totalidade, sobre sintomas relacionados a quadros depressivos ou ansiosos. Apesar da notória associação entre fadiga, ansiedade e depressão em diversos trabalhos<sup>9,34,36,41,47</sup>, a primeira inclusive sendo considerada critério para diagnóstico das duas últimas, nosso estudo buscou através do IDB-II, excluir aqueles que apresentassem sintomas depressivos moderados ou acentuados. A pontuação média do IDB-II do grupo FADCOM foi de  $11,00 \pm 3,77$  (incluiu

pacientes dentro da faixa normal e sintomas depressivos leves) comparada a  $6,59 \pm 3,61$  no FADSEM, ainda sim considerada baixa e incapaz de diagnosticar depressão maior. A pior pontuação deste grupo pode estar associada a maior presença de sintomas depressivos leves, ainda que esta pontuação fora notoriamente baixa no IDB-II e possivelmente incapaz de estar associada à fadiga, visto a relação de gravidade diretamente proporcional entre as duas condições<sup>36,47,57</sup>; ou mesmo não ter relação causal, visto que encontramos pacientes fadigados com valores dentro da normalidade do IDB-II no grupo FADCOM e a presença de perguntas dentro deste domínio que não possuem relação com distúrbios do humor. Não se pode afastar a possibilidade da fadiga, sabidamente um sintoma incapacitante, estar associada ao aparecimento de sintomas depressivos, ainda que estes não sejam expressados robustamente no IDB-II. Um conceito interessante e recente de fenótipo não-motor dos pacientes com DP, indicou a existência de um fenótipo serotoninérgico, no qual há predomínio da patologia relacionada a doença em áreas límbicas envolvidas em vias serotoninérgicas. Estes pacientes teriam como sintomas não-motores predominantes, fadiga, depressão, ansiedade e dor, fortalecendo a ideia da associação entre esses sintomas e a maior pontuação do grupo FADCOM<sup>110</sup>.

Pacientes do grupo FADCOM também apresentaram maiores queixas relacionadas ao domínio suporte social, questionário relacionado ao suporte e relação com familiares e amigos, ou seja, entendemos não haver relação entre a ausência de suporte social e a presença de fadiga.

Pacientes com DP possuem um risco quase seis vezes maior que indivíduos hígidos da mesma idade de desenvolverem demência<sup>111</sup>, que ocorre em torno de 40-80% dessa população<sup>34,112</sup>. Em um estudo populacional de pacientes com DP a incidência cumulativa de demência aumentou conforme aumento da idade e tempo de doença<sup>112</sup>. Em nosso estudo a média de idade e o tempo de doença foram de  $65,13 \pm 7,94$  e  $7,45 \pm 4,20$  anos respectivamente, o que talvez possa justificar a baixa prevalência de demência em nossa amostra. Alguns trabalhos recentes buscaram correlacionar a presença de fadiga com comprometimento cognitivo. Evidências de envolvimento dos núcleos da base e córtex frontal mesial como contribuintes para o surgimento de fadiga despertaram o interesse no estudo desta associação, visto a função cognitiva desempenhada por estas estruturas do sistema nervoso central<sup>17</sup>. Se a maior demanda cognitiva contribui para fadiga ou se a fadiga resulta em déficit cognitivo ainda é incerto. Alves et al.<sup>38</sup>, em um estudo longitudinal, observaram a relação entre aumento das queixas de fadiga e queda na pontuação do MEEM. Em nosso estudo, utilizamos o MEEM para rastreio de comprometimento cognitivo com objetivo

principal de afastar aqueles que, porventura, pudessem ter a avaliação, dos diversos sintomas, prejudicada, visto a extensa quantidade de escalas clínicas utilizadas. Kluger et al.<sup>32</sup>, utilizando testes neuropsicológicos, associaram fadiga com comprometimento cognitivo, particularmente disfunção visuoespacial. A pontuação média do MEEM semelhante entre os grupos FADCOM e FADSEM não pode afastar a presença de comprometimento cognitivo em qualquer um desses grupos, visto a utilização de apenas este teste de rastreio e a baixa sensibilidade na detecção pelo MEEM de disfunção executiva. Para definir a relação entre a maiores queixas cognitivas no grupo FADCOM, seria necessária uma avaliação cognitiva mais aprofundada, o que foge do objetivo deste trabalho.

Mais de 70% dos pacientes com DP cursam com diversas alterações na voz e na fala ao longo do curso da doença o que impacta negativamente na habilidade de comunicação social<sup>112</sup>. Em um estudo nacional, Lirani-Silva et al.<sup>114</sup> mostraram que disartria se associa a uma pior qualidade de vida em indivíduos com DP. Alguns autores correlacionaram positivamente gravidade da disartria com comprometimento cognitivo e depressão, que podem ter relação com fadiga.<sup>115</sup> Em nosso estudo, pacientes do grupo FADCOM apresentam maior pontuação no domínio comunicação do PDQ-39. Não existem trabalhos relacionando fadiga e disartria. Makashay et al.<sup>116</sup> falharam em comprovar a maior presença de fatigabilidade (fadiga objetiva) em indivíduos com DP quando comparados a controle. Em nosso estudo não foi feita avaliação formal do comprometimento da fala, sendo este superficialmente avaliado no UPDRS-III, item 18, sendo, portanto, possível, mesmo que ao acaso, que os pacientes do grupo FADCOM tivessem maior comprometimento da fala e isso contribuísse para uma pior qualidade de vida.

No domínio desconforto corporal, composto por três perguntas, o questionário busca obter informações a respeito de câimbras, dores e desconforto corporal agravado por frio e/ou calor. No nosso estudo, os pacientes fadigados apresentam pontuação significativamente maior comparado àqueles não fadigados. Por fugir do objetivo do trabalho, não foi feita avaliação direcionada a busca da existência de dor nestes pacientes, que de acordo com a literatura está presente em 56% dos pacientes com DP.<sup>117</sup> Poucos estudos na literatura correlacionam dor e fadiga. Em um estudo sueco, Rosqvist et al.<sup>118</sup> identificaram que dor e fadiga se associam a uma pior satisfação com a vida. Utilizando uma escala que avalia severidade dos sintomas não-motores, Defazio et al.<sup>119</sup> identificaram correlação positiva entre dor e distúrbios do humor e sono/fadiga. Nesta escala utilizada, perguntas relacionadas à fadiga e SDE se interpõem. Covington<sup>120</sup> identificou a associação entre dor crônica e fadiga. Além de apresentarem processos fisiopatológicos em comum, como discutido acima, Marras e

Chaudhuri<sup>121</sup> caracterizaram o fenótipo dominado por fadiga, ansiedade e dor. Mais uma vez, é possível, portanto, que esses pacientes fadigados do nosso estudo se encaixem neste fenótipo.

Quando comparado o tempo de doença entre os dois grupos, obtivemos médias semelhantes, ou seja, a presença de fadiga independe do tempo de doença. Trabalhos inclusive apontam fadiga como sintoma pré-motor<sup>9,11,20,29</sup>. Alguns trabalhos mostram confirmaram a precocidade do surgimento de fadiga. Ongre et al.<sup>65</sup> mostraram que fadiga é um sintoma comum e precoce em indivíduos com DP. Schifitto et al.<sup>29</sup> também observaram, em um braço do estudo ELLDOPA, a precocidade de fadiga em indivíduos com DP precoce e virgens de tratamento. Apesar de controverso em outras literaturas, este mesmo estudo aponta progressão da fadiga de acordo com a progressão da doença.

Ponto chave no entendimento de fadiga como sintoma subjetivo, diferenciando de fatigabilidade, mensurável de maneira objetiva, identificamos médias semelhantes de comprometimento motor, através do UPDRS-III, nos dois grupos, FADCOM e FADSEM ( $22,23 \pm 13,14$  vs  $19,18 \pm 10,34$ ;  $p=0,37$ ). De maneira semelhante, observamos a mesma média na escala de H&Y ( $2,45 \pm 0,41$  vs  $2,39 \pm 0,38$ ;  $p<0,59$ ). Como discutido acima, fadiga ocorre de maneira imprevisível ao longo da doença, podendo aparecer na fase que antecede os sintomas motores, ou seja, não há relação de gravidade motora da doença e presença de fadiga. É importante frisar também que em outras patologias que envolvem o sistema nervoso central, como o AVC, mesmo que não levem à incapacidade motora, também podem se associar a fadiga.<sup>16</sup> Além disso, estudos de neuroimagem mostram que fadiga se associa ao envolvimento de áreas extraestriatais não dopaminérgicas<sup>60,61</sup>. No entanto, alguns trabalhos mostraram maior pontuação no UPDRS TOTAL em pacientes fadigados.<sup>29</sup> Na recente revisão sistemática de Siciliano et al.<sup>104</sup>, os autores encontraram mínima diferença entre o UPDRS-III e H&Y, ambas superior em fadigados, mas possivelmente sem relevância clínica.

Até o presente momento, não encontramos na literatura pesquisada tratamento eficaz para o controle de fadiga em pacientes com DP. Estudos apontam vias não-dopaminérgicas como relacionadas a presença de fadiga<sup>60,61</sup>, particularmente vias serotoninérgicas<sup>61</sup>. Como comentamos, a comparação e interação entre os estudos que utilizaram drogas dopaminérgicas é problemática, visto a heterogeneidade metodológica utilizada (medidas de desfecho, duração do tratamento, definição de fadiga, controle de variáveis e fatores de confusão). Isto também vale para outras variáveis analisadas. Em nosso estudo todos os fármacos antiparkinsonianos foram permitidos, não havendo restrição a dose ou tipo de droga e como resultado a DDEL dos grupos foi similar, sugerindo não haver relação entre

medicações dopaminérgicas e fadiga. Também não observamos predomínio de nenhum fármaco entre os grupos.

Dentre as limitações do estudo, consideramos o tamanho da amostra, ressaltando os rigorosos critérios de exclusão utilizados e a semelhança dos resultados obtidos em acordo com a literatura mais atual, a possibilidade da interferência negativa de outros sintomas não-motores, não mensurados, na qualidade de vida dos pacientes, o predomínio amplo de indivíduos do sexo masculino, não podendo descartar a possibilidade de interferência hormonal de acordo com o sexo do indivíduo na presença ou agravamento da fadiga e a utilização de medidas subjetivas para determinação de fadiga, como o uso da EGF, frisando no entanto que não dispomos até o momento de medidas objetivas ou qualquer outro método para identificação deste sintoma.

## CONCLUSÕES

A fadiga pode ser considerada uma manifestação primária da DP, ou seja, independente de fatores secundários. Neste estudo, a prevalência em torno de 40% pode justificar a importância de sua identificação por profissionais de saúde que lidam com esta doença.

Neste estudo os indivíduos com DP fadigados mostraram piores índices de qualidade de vida, não se identificando, entretanto, relação de fadiga com idade, sexo, tempo de doença, estadiamento da doença ou comprometimento motor. Pelos critérios clínicos atuais tem-se grande dificuldade em diferenciar a presença de fadiga e a progressão ou agravamento dos sintomas motores, lembrando que sua identificação precisa torna-se fundamental para que não haja interpretação equivocada das queixas desses pacientes e se estabeleça tratamento inadequado.

Deve-se estar atento aos sintomas previstos na identificação da fadiga para que se possa estabelecer uma conduta adequada, tanto para o diagnóstico, como para a terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013.
2. Nutt JG, Wooten GF. Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2005;353(10):1021-7.
3. Ali K, Morris HR. Parkinson's disease: chameleons and mimics. *Pract Neurol*. 2015; 15(1): 14-25.
4. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008;15(1):14-20.
5. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896-912.
6. Nijrolder I, van der Windt DA, van der Horst HE. Prognosis of fatigue and functioning in primary care: a 1-year follow-up study. *Ann Fam Med*. 2008;6(6):519-27.
7. Finsterer J, Mahjoub SZ. Fatigue in healthy and diseased individuals. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014;31(5):562-75.
8. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler*. 2003;9(3):219-27.
9. Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology*. 1993;43(10):2016-8.
10. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord*. 2011;26(6):1022-31.
11. Friedman JH, Beck JC, Chou KL, Clark G, Fagundes CP, Goetz CG, et al. Fatigue in Parkinson's disease: report from a multidisciplinary symposium. *NPJ Parkinsons Dis*. 2016;2.
12. Davis MP, Walsh D. Mechanisms of fatigue. *J Support Oncol*. 2010;8(4):164-74.
13. Jason LA, Evans M, Brown M, Porter N. What is fatigue? Pathological and nonpathological fatigue. *PM R*. 2010;2(5):327-31.
14. Tanaka M, Watanabe Y. Supraspinal regulation of physical fatigue. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(1):727-34.
15. Bower JE. Fatigue, brain, behavior, and immunity: summary of the 2012 Named Series on fatigue. *Brain Behav Immun*. 2012;26(8):1220-3.
16. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. 2013;80(4):409-16.

17. Kostić VS, Tomić A, Ječmenica-Lukić M. The Pathophysiology of Fatigue in Parkinson's Disease and its Pragmatic Management. *Mov Dis Clin Pract.* 2016; 3(4):323-30.
18. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci.* 2000;179(S1-2):34-42.
19. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004;363(9413):978-88.
20. Friedman JH, Abrantes A, Sweet LH. Fatigue in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(13):1999-2007.
21. 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. *Mov Disord.* 2010;25(7):805-22.
22. Enoka RM, Duchateau J. Muscle fatigue: what, why and how it influences muscle function. *J Physiol.* 2008;586(pt 1):11-23.
23. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427-42.
24. van Hilten JJ, Hoogland G, van der Velde EA, Middelkoop HA, Kerkhof GA, Roos RA. Diurnal effects of motor activity and fatigue in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(8):874-7.
25. van Hilten JJ, Weggeman M, van der Velde EA, Kerkhof GA, van Dijk JG, Roos RA. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 1993;5(3):235-44.
26. Goulart FO, Godke BA, Borges V, Azevedo-Silva SMC, Mendes MF, Cendoroglo MS, et al. Fatigue in a cohort of geriatric patients with and without Parkinson's disease. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(8):771-5.
27. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord.* 2010;25(15):2493-500.
28. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(11):1641-9.
29. Schifitto G, Friedman JH, Oakes D, Shulman L, Comella CL, Marek K, et al. Fatigue in levodopa-naive subjects with Parkinson disease. *Neurology.* 2008;71(7):481-5.
30. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001;16(3):507-10.

31. 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. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(11):1135-9.
32. Kluger BM, Pedersen KF, Tysnes OB, Ongre SO, Oygarden B, Herlofson K. Is fatigue associated with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;37:87-91.
33. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1990;5(4):280-5.
34. Friedman JH, Brown RG, Comella C, Garber CE, Krupp LB, Lou JS, et al. Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*. 2007;22(3):297-308.
35. Diederich NJ, Vaillant M, Mancuso G, Lyen P, Tiete J. Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients. *Sleep Med*. 2005;6(4):313-8.
36. 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.
37. Hogl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2010;25(16):2704-16.
38. Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology*. 2004;63(10):1908-11.
39. 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.
40. Dooneief G, Mirabello E, Bell K, Marder K, Stern Y, Mayeux R. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1992;49(3):305-7.
41. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22 Suppl 1:S119-22.
42. Tolentino JC, Schmidt SL. DSM-5 Criteria and Depression Severity: implications for Clinical Practice. *Front Psychiatry*. 2018;9:450.
43. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, Alpert JE, Pava JA, Worthington JJ, et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(4):221-5.

44. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015; 14(5):518-31.
45. García-Ramos R, Villanueva C, del Val J, Matías-Guío J. Apatía en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2009;25(1):45-50.
46. Kirsch-Darrow L, Marsiske M, Okun MS, Bauer R, Bowers D. Apathy and depression: separate factors in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17(6):1058-66.
47. Skorvanek M, Gdovinova Z, Rosenberger J, Saeedian RG, Nagyova I, Groothoff JW, et al. The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2015;131(2):80-7.
48. Cochrane GD, Rizvi S, Abrantes AM, Crabtree B, Cahill J, Friedman JH. The association between fatigue and apathy in patients with either Parkinson's disease or multiple sclerosis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(9):1093-5.
49. Dujardin K, Langlois C, Plomhause L, Carette AS, Delliaux M, Duhamel A, et al. Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: relationship with other non-motor symptoms. *Mov Disord.* 2014;29(14):1796-801.
50. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3.
51. 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. *Mov Disord.* 2016;31(5):625-31.
52. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39(3):315-25.
53. Lin JM, Brimmer DJ, Maloney EM, Nyarko E, Belue R, Reeves WC. Further validation of the Multidimensional Fatigue Inventory in a US adult population sample. *Popul Health Metr.* 2009;7:18.
54. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(5):811-9.
55. Brown RG, Dittner A, Findley L, Wessely SC. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(1):49-55.
56. Lou JS, Kearns G, Benice T, Oken B, Sexton G, Nutt J. Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mov Disord.* 2003;18(10):1108-14.

57. 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;33:183-9.
58. Morris G, Berk M, Walder K, Maes M. Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses. *BMC Med*. 2015;13:28.
59. Kenangil G, Orken DN, Ur E, Forta H, Celik M. The relation of testosterone levels with fatigue and apathy in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(5):412-4.
60. Abe K, Takanashi M, Yanagihara T. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol*. 2000;12(3):103-6.
61. 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.
62. Wright J, O'Connor KM. Fatigue. *Med Clin North Am*. 2014;98(3):597-608.
63. Elbers RG, Verhoef J, van Wegen EE, Berendse HW, Kwakkel G. Interventions for fatigue in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD010925.
64. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(6):713-20.
65. Ongre SO, Larsen JP, Tysnes OB, Herlofson K. Fatigue in early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *Eur J Neurol*. 2017;24(1):105-11.
66. Lim TT, Kluger BM, Rodriguez RL, Malaty IA, Palacio R Jr, Ojo OO, et al. Rasagiline for the symptomatic treatment of fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(13):1825-30.
67. Stocchi F, investigators A. Benefits of treatment with rasagiline for fatigue symptoms in patients with early Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2014;21:357-60.
68. Lou JS, Dimitrova DM, Park BS, Johnson SC, Eaton R, Arnold G, et al. Using modafinil to treat fatigue in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(6):305-10.
69. Tyne HL, Taylor J, Baker GA, Steiger MJ. Modafinil for Parkinson's disease fatigue. *J Neurol*. 2010;257(3):452-6.
70. Mendonca DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2007;22(14):2070-6.
71. Rios Romenets S, Creti L, Fichten C, Bailes S, Libman E, Pelletier A, et al. Doxepin and cognitive behavioural therapy for insomnia in patients with Parkinson's disease - a randomized study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(7):670-5.

72. Ondo WG, Shinawi L, Davidson A, Lai D. Memantine for non-motor features of Parkinson's disease: a double-blind placebo controlled exploratory pilot trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(3):156-9.
73. Mulero-Carrillo P, Cortijo-García E, Marco-Llorente J. Abordaje terapeutico de los sintomas no motores de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2012;54 (Supl 5):S89-95.
74. Chou KL, Persad CC, Patil PG. Change in fatigue after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18(5):510-3.
75. Kluger BM, Parra V, Jacobson C, Garvan CW, Rodriguez RL, Fernandez HH, et al. The prevalence of fatigue following deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease and association with quality of life. *Parkinsons Dis.* 2012;2012:769506.
76. Elbers RG, Berendse HW, Kwakkel G. Treatment of Fatigue in Parkinson Disease. *JAMA* 2016;315(21):2340-1.
77. 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.
78. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
79. Lessig S, Nie D, Xu R, Corey-Bloom J. Changes on brief cognitive instruments over time in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(9):1125-8.
80. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(9):922-35.
81. Bertolucci PHF, Brucki S, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1994;52(1): 1-7.
82. Brucki S, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2003;61(3B):777-81.
83. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
84. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo NF, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(4):389-94.
85. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007;22(8):1077-92.

86. Giavoni A, Melo GF, Parente I, Dantas G. Elaboração e validação da Escala de Depressão para Idosos. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(5):975-82.
87. Tumas V, Rodrigues GGR, Farias TLA, Crippa JAS. The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: a comparative study among the UPDRS, the geriatric depression scale and the Beck depression inventory. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2008;66(2a):152-6.
88. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
89. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J bras pneumol*. 2009;35(9):877-83.
90. Högl B, Seppi K, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Niedermüller U, et al. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord*. 2003;18(3):319-23.
91. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4(2):134-9.
92. Guimarães HC, Fialho PPA, Carvalho VA, Santos EL, Caramelli P. Brazilian caregiver version of the Apathy Scale. *Dement neuropsychol*. 2009;3(4):321-6.
93. Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Dorrego F, Starkstein SE. Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology*. 1999;52(7):1403-7.
94. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
95. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology*. 1990;40(10):1529-34.
96. Chong R, Albor L, Wakade C, Morgan J. The dimensionality of fatigue in Parkinson's Disease. *J Transl Med*. 2018;16(1):192.
97. Valderramas S, Feres AC, Melo A. Reliability and validity study of a Brazilian-Portuguese version of the fatigue severity scale in Parkinson's disease patients. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2012;70(7):497-500.
98. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale: Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1121-3.
99. Fahn S, Marsden CD, Calne DBE. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan; 1997. v. 2, p. 153-63.

100. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res.* 1995;4(3):241–8.
101. Carod- Artal FJ, Vargas AP, Martinez- Martin P. Determinants of quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(10):1408-15.
102. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25(15):2649-53.
103. Zahra G, Zahinoor I. A practical approach to detection and treatment of depression in Parkinson disease and dementia. *Neurol Clin Pract.* 2017;7(2):128-40.
104. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, De Micco R, Tedeschi G, Tessitore A. Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta- analysis. *Mov Disord.* 2018; 33(11):1712-23.
105. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(4):637-9.
106. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5(6):525-35.
107. Okuma Y, Kamei S, Morita A, Yoshii F, Yamamoto T, Hashimoto S, et al. Fatigue in Japanese patients with Parkinson's disease: a study using Parkinson Fatigue Scale. *Mov Disord.* 2009;24(13):1977-83.
108. Miwa H, Miwa T. Fatigue in patients with Parkinson's disease: impact on quality of life. *Intern Med.* 2011;50(15):1553-8.
109. Dogan VB, Koksall 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.
110. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22 Suppl 1:S41–6.
111. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology.* 2008;70(13): 1017–22.
112. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease. An 8 year prospective study. *Arch Neurol.* 2003;60(3):387–92.
113. Pinto S, Cardoso R, Sadat J, Guimarães I, Mercier C, Santos H, et al. Dysarthria in individuals with Parkinson's disease: a protocol for a binational, cross-sectional, case-controlled study in French and European Portuguese (FraLusoPark). *BMJ Open.* 2016; 6(11):e012885.

114. Lirani-Silva C, Mourão LF, Gobbi LTB. Disartria e Qualidade de Vida em idosos neurologicamente sadios e pacientes com doença de Parkinson. *CoDAS*. 2015; 27(3):248-54.
115. Miller N, Noble E, Jones D, Allcock L, Burn DJ. How do I sound to me? Perceived changes in communication in Parkinson's disease. *Clin Rehabil*. 2008;22(1):14–22.
116. Makashay MJ, Cannard KR, Solomon NP. Speech-related fatigue and fatigability in Parkinson's disease. *Clin Linguist Phon*. 2014;29(1):27-45.
117. Defazio G, Gigante A, Mancino P, Tinazzi M. The epidemiology of pain in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2013;120(4):583-6.
118. Rosqvist K, Hagell P, Odin P, Ekström H, Iwarsson S, Nilsson MH. Factors associated with life satisfaction in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(1):64–71.
119. Defazio G, Antonini A, Tinazzi M, Gigante AF, Pietracupa, S, Pellicciari S, et al. Relationship between pain and motor and non- motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2017;24(7):974-80.
120. Covington EC. Depression and chronic fatigue in the patient with chronic pain. *Primary Care*. 1991;18(2):341–58.
121. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord*. 2016;31(8):1095-102.

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) para participar voluntariamente do estudo intitulado **“Repercussão da fadiga no desempenho motor e qualidade de vida na Doença de Parkinson”**, a ser realizado no Setor de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ, sob responsabilidade do Dr. Daniel Venturino Nassif, com orientação e coordenação do Prof. Dr. João Santos Pereira, que tem como objetivo identificar a presença de fadiga e avaliar sua repercussão sobre as atividades motoras diárias e a qualidade de vida em indivíduos com doença de Parkinson (DP).

Apesar de esta doença ser classificada como uma desordem primária do movimento e caracterizada por sintomas como rigidez muscular, bradicinesia (lentidão dos movimentos) e tremor de repouso, a presença outros sintomas denominados não motores, como a fadiga, são parte integrante da DP. A fadiga é um sintoma bastante comum nesta doença, podendo estar relacionada à dificuldade para realizar atividades diárias e piora da qualidade de vida. Sua identificação poderá ser realizada através da avaliação dos sintomas e utilização de critérios predefinidos. Assim, em uma pré-seleção, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, serão selecionados aqueles participantes que satisfaçam os mesmos. Após esta etapa, os selecionados serão submetidos à avaliação clínica através da história da doença, exame neurológico e aplicadas escalas de avaliação específicas, para verificar a presença de sintomas depressivos, apatia e/ou sonolência excessiva, fatores estes que podem interferir nos resultados obtidos. Para uma terceira etapa serão selecionados aqueles indivíduos que não apresentem alterações nas avaliações que impossibilitem a continuidade do estudo. Nesta fase todos participantes constituirão a amostra do estudo e serão submetidos a avaliações finais do desempenho motor através das escalas UPDRSIII, PDQ-39 de qualidade de vida e de fadiga, com o intuito de identificar a presença ou não de fadiga e analisar seu impacto na qualidade de vida.

Seu compromisso será manter a regularidade da medicação prescrita e comparecer às consultas e exames agendados, na hora e data marcadas, o que, infelizmente, se não ocorrer implicará em desligamento do estudo.

Como os procedimentos empregados são não invasivos, os riscos serão inexistentes ou mínimos. Caberá aos pesquisadores responsáveis, o acompanhamento neurológico durante todas as etapas do estudo, assim como contato com os familiares e reuniões para orientação e qualquer esclarecimento sobre este assunto durante e ao término da pesquisa. Qualquer dano

pessoal que porventura possa vir a ocorrer, comprovadamente pelo procedimento proposto, nos responsabilizará pelo acompanhamento médico na instituição. Caso tenha alguma consideração ou dúvida poderá entrar em contato com Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

O sigilo e a confidencialidade das informações obtidas pelo estudo serão preservados, assim como, não será revelada a identidade dos participantes ou de seus responsáveis. Os resultados serão fornecidos a cada participante e os registros e imagens disponíveis serão disponibilizados pelo participante para o uso unicamente da pesquisa, com fins científicos para publicações e apresentações em congressos.

Sua participação ou da pessoa sob sua responsabilidade neste estudo é voluntária, sem qualquer ônus ou benefício financeiro, podendo se recusar a participar ou se afastar do mesmo a qualquer momento durante sua realização, sem qualquer penalidade, prejuízo ou perda no atendimento e acompanhamento no Serviço de Neurologia. Após ter lido o termo de consentimento e ter sido esclarecido(a) verbalmente sobre os detalhes da pesquisa, declaro que entendi e concordo voluntariamente, sem qualquer tipo de coação, em participar deste estudo, autorizando a divulgação dos resultados.

Rio de Janeiro,                    de                    de 2016.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante                    Assinatura                    do                    \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Data                    participante

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Nome do acompanhante/testemunha                    Assinatura do acompanhante/testemunha  
Data

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Nome do Pesquisador                    Assinatura                    do                    pesquisador  
Data

### **CONTATO COM OS PESQUISADORES**

Hospital Universitário Pedro Ernesto

Av. 28 de Setembro, 87– 2º andar –Serviço de Neurologia – Vila Isabel-RJ.

TEL: 2868-8130 / 2868-8131

**APÊNDICE B – Questionário de Avaliação**

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_ Tempo de doença: \_\_\_\_\_  
 Cor/Sexo: \_\_\_\_/\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_  
 Medicamentos em uso: \_\_\_\_\_  
 Anti-DP em uso: \_\_\_\_\_

Medicação estável > 6 meses? ( ) SIM ( ) NÃO Tempo de início de tratamento: \_\_\_\_\_

**COMORBIDADES:**

( ) ICC ( ) DM ( ) DPOC ( ) DRC ( ) Hipotireoidismo ( ) Cirrose Hepática ( ) AVC Prévio  
 ( ) TCE prévio ( ) Nefropatia ( ) Pneumopatia ( ) HAS ( ) Outras: \_\_\_\_\_

**EXAMES LABORATORIAIS:**

Hb/Ht: \_\_\_\_/\_\_\_\_ TSH/T4L: \_\_\_\_/\_\_\_\_ Cr: \_\_\_\_\_ Glicemia: \_\_\_\_\_ TGO/TGP: \_\_\_\_/\_\_\_\_

**HOEHN & YAHR MODIFICADO:**

Estágio 0	Nenhum sinal da doença
Estágio 1	Doença unilateral
Estágio 1,5	Envolvimento unilateral e axial
Estágio 2	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio
Estágio 2,5	Doença bilateral leve, com recuperação no "teste do empurrão"
Estágio 3	Doença bilateral leve a moderada; Alguma instabilidade postural ou Capacidade de viver independente
Estágio 4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda
Estágio 5	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda

MEEM: \_\_\_\_\_ Epworth (>10): \_\_\_\_\_ IDB II: \_\_\_\_\_ Apatia (≥14): \_\_\_\_\_

UPDRS III: \_\_\_\_\_ FSS (>4): \_\_\_\_\_ PDQ-39: \_\_\_\_\_

**PENDÊNCIAS:**

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_

DATA DE RETORNO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

APÊNDICE C – Produção científica: 1 artigo de revisão publicado

PSYCHOGERIATRICS

The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society

doi:10.1111/psyg.12302

PSYCHOGERIATRICS 2018

REVIEW ARTICLE

## Fatigue in Parkinson's disease: concepts and clinical approach

Daniel V. NASSIF  and João S. PEREIRA

Department of Neurology, Pedro Ernesto University Hospital, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

*Correspondence:* Prof. João Santos Pereira MD PhD, Movement Disorders Sector/Neurology/HUPE/UERJ – Av. 28 de Setembro, 77 – 20550-031 Rio de Janeiro RJ – Brazil. Email: jspereira.md@uol.com.br

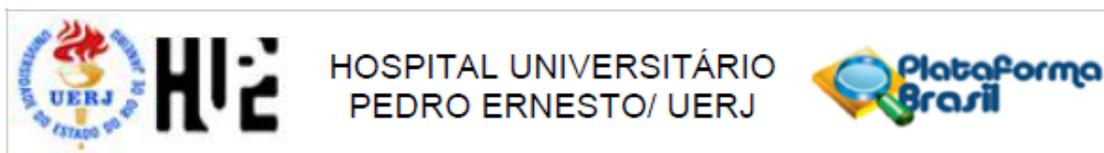
*Disclosure:* The authors have no conflicts of interest to declare.

*Received 4 May 2017; revision received 25 July 2017; accepted 30 July 2017.*

**Key words:** *apathy, depression, excessive daytime sleepiness, fatigue, Parkinson's disease.*

### Abstract

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurological disorder characterized by a large number of motor and non-motor features. Fatigue is one of the most common and most disabling symptoms among patients with PD, and it has a significant impact on their quality of life. Although fatigue has been recognized for a long time, its pathophysiology remains poorly understood, and there is no evidence to support any therapeutic approach in PD patients. Expert consensus on case definition and diagnostic criteria for PD-related fatigue have been recently published, and although they still need to be adequately validated, they provide a great step forward in the study of fatigue. The goal of this article is to provide relevant information for the identification and management of patients with fatigue.

**ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Repercussão da fadiga no desempenho motor e qualidade de vida na Doença de Parkinson

**Pesquisador:** Daniel Venturino Nassif

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 57871316.9.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.807.952

**Apresentação do Projeto:**

O projeto já havia sido avaliado pelo CEP que solicitou alterações no campo de assinaturas do TCLE

**Objetivo da Pesquisa:**

O projeto está apresenta todas informações necessárias para avaliação ética.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Foram avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos eminentes ao participante de pesquisa envolvido.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa está estruturada bem como referencial teórico e metodológico detalhado e explicitado, demonstrando aprofundamento e conhecimento necessários para sua realização. As referências estão adequadas e a pesquisa é exequível.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

os termos de apresentação compulsória já haviam sido submetidos adequadamente a este CEP. O campo de assinaturas do TCLE foi adequadamente modificado de forma a permitir a entrada do nome, assinatura e data dessa assinatura de todos os participantes.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA", clicar na opção da ramificação (pequeno triangulo no entroncamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S<sup>a</sup>., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_751647.pdf	06/10/2016 22:15:58		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.docx	06/10/2016 22:15:39	Daniel Venturino Nassif	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	04/07/2016 18:14:51	Daniel Venturino Nassif	Aceito
Folha de Rosto	Folharostro.pdf	04/07/2016 17:58:19	Daniel Venturino Nassif	Aceito
Outros	vinc.pdf	01/07/2016 15:00:52	Daniel Venturino Nassif	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 31 de Outubro de 2016

Assinado por:  
**WILLE OIGMAN**  
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br

## ANEXO B – Mini Exame do Estado Mental

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Escolaridade (anos): \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

**Orientação Temporal** (dê 1 ponto para cada resposta correta):

Que dia é hoje?

Em que dia da semana estamos?

Em que mês estamos?

Em que ano estamos?

Qual a hora aproximada? (considerar a variação de mais ou menos 1 hora)

**Orientação Espacial:** (dê 1 ponto para cada resposta correta):

Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala - pergunte apontando para o chão)

Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo)

Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima?

Em que cidade nós estamos?

Em que estado nós estamos?

**Memória Imediata:** (dê 1 ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até 3 vezes para o aprendizado, se houver erros):

(conclusão)

Eu vou dizer 3 palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo

**Atenção e Cálculo:** (considere 1 ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga.

Considere correto se o examinando espontaneamente se auto-corrige):

Subtração de 7 seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65).

**Memória de Evocação:** pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir (considere 1 ponto para cada resultado correto):

**Nomeação:** peça para o sujeito nomear um relógio e uma caneta (considere 1 ponto para cada resultado correto): \_\_\_\_\_

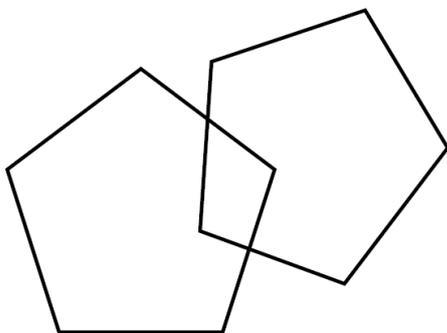
**Repetição:** peça para que o sujeito repita a frase “*Nem aqui, nem ali, nem lá.*” (considere 1 ponto somente se a repetição for perfeita): \_\_\_\_\_

**Comando:** pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto) \_\_\_\_\_

**Leitura:** mostre a frase escrita “*Feche os olhos*” e peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado (1 ponto): \_\_\_\_\_

**Frase:** Peça ao indivíduo para escrever uma frase (1 ponto): \_\_\_\_\_

**Cópia do desenho:** (1 ponto): \_\_\_\_\_



**Total:** \_\_\_\_\_

## ANEXO C – Inventário de Depressão de Beck II

**Instruções:** Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Por favor, leia cada uma delas cuidadosamente. Depois, escolha uma frase de cada grupo, a que melhor descreva o modo como você tem se sentido **nas últimas DUAS SEMANAS**, incluindo o dia de hoje. Marque um "X" em volta do número (0,1,2 ou 3) correspondente a afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação lhe parecer apropriada dentro de um grupo, marque aquela com maior pontuação. Verifique se não marcou mais de uma afirmação por grupo, incluindo o item 16 (alterações no padrão do sono) e o item 18 (alterações do apetite).

### 1

- 0 Não me sinto triste
- 1 Eu me sinto triste
- 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto  
(continua)
- 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar

### 2

- 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro
- 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro
- 2 Acho que nada tenho a esperar
- 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar

### 3

- 0 Não me sinto um fracasso
- 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum
- 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos
- 3 Acho que como pessoa, sou um completo fracasso

### 4

- 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes
- 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes
- 2 Não encontro um prazer real em mais nada
- 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo

### 5

- 0 Não me sinto especialmente culpado
- 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo
- 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo
- 3 Eu me sinto sempre culpado

### 6

- 0 Não acho que esteja sendo punido
- 1 Acho que posso ser punido
- 2 Creio que vou ser punido
- 3 Acho que estou sendo punido

**7**

- 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo
- 1 Estou decepcionado comigo mesmo
- 2 Estou enojado de mim
- 3 Eu me odeio

**8**

- 0 Não me sinto de qualquer modo pior do que os outros
- 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros
- 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas
- 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece

**9**

- 0 Não tenho quaisquer ideias de me matar
- 1 Tenho ideias de me matar, mas não executaria
- 2 Gostaria de me matar
- 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade

**10**

- 0 Não choro mais do que o habitual
- 1 Choro agora mais do que costumava
- 2 Agora, choro o tempo todo
- 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que eu queira

**11**

- 0 Não fico mais irritado agora do que já fui
- 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava
- 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo
- 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar

**12**

- 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas
- 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar
- 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
- 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

**13**

- 0 Tomo decisões tão bem quanto antes
- 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava
- 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes
- 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões

**14**

- 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes
- 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo
- 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo
- 3 Acredito que pareço feio

**15**

- 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes
- 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa
- 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa
- 3 Não consigo fazer qualquer trabalho

**16**

- 0 Consigo dormir tão bem quanto o habitual
- 1 Não durmo tão bem quanto costumava
- 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir
- 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir

**17**

- 0 Não fico mais cansado do que o habitual
- 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava
- 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa
- 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa

**18**

- 0 Meu apetite não está pior do que o habitual
- 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser
- 2 Meu apetite é muito pior agora
- 3 Absolutamente não tenho mais apetite

**19**

- 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente
- 1 Perdi mais do que dois quilos e meio
- 2 Perdi mais do que cinco quilos
- 3 Perdi mais do que sete quilos

**20**

- 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual
- 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação
- 2 Estou muito preocupado com sintomas físicos e é difícil pensar em outra coisa
- 3 Estou tão preocupado com meus sintomas físicos que não consigo pensar em outra coisa

**21**

- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo
- 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava
- 2 Estou muito menos interessado por sexo agora
- 3 Perdi completamente o interesse pelo sexo

**ANEXO D** – Escala de Sonolência de Epworth

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Prontuário:** \_\_\_\_\_

**Idade:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

O quanto é provável que você **cochile ou adormeça** nas seguintes situações, em vez de apenas se sentir cansado/a? Isso se refere a seu modo de vida habitual nos últimos tempos. Mesmo se você não fez algumas destas coisas recentemente, tente pensar em como elas teriam afetado você.

0 = Nunca cochilaria

1 = Pequena chance de cochilar

2 = Chance média de cochilar

3 = Grande chance de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

**TOTAL:** \_\_\_\_\_

## ANEXO E – Escala de Apatia

Paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

1. Ele(a) está interessado em aprender coisas novas?	(3) de jeito nenhum	(2) um pouco	(1) mais ou menos	(0) muito
2. Há alguma coisa que interesse ele(a)?	(3) de jeito nenhum	(2) um pouco	(1) mais ou menos	(0) muito
3. Ele(a) aparenta estar preocupado(a) com sua condição?	(3) de jeito nenhum	(2) um pouco	(1) mais ou menos	(0) muito
4. Ele(a) se esforça nas coisas que faz?	(3) de jeito nenhum	(2) um pouco	(1) mais ou menos	(0) muito
5. Ele(a) está sempre procurando alguma coisa para fazer?	(3) de jeito nenhum	(2) um pouco	(1) mais ou menos	(0) muito
6. Ele(a) tem planos ou metas para o futuro?	(3) de jeito nenhum	(2) um pouco	(1) mais ou menos	(0) muito
7. Ele(a) tem motivação?	(3) de jeito nenhum	(2) um pouco	(1) mais ou menos	(0) muito
8. Ele(a) tem disposição para as atividades diárias?	(3) de jeito nenhum	(2) um pouco	(1) mais ou menos	(0) muito
9. Alguém tem que dizer a ele(a) o que fazer a cada dia?	(0) de jeito nenhum	(1) um pouco	(2) mais ou menos	(3) muito
10. Ele(a) está indiferente as coisas?	(0) de jeito nenhum	(1) um pouco	(2) mais ou menos	(3) muito
11. Ele(a) está despreocupado(a) com muitas das coisas?	(0) de jeito nenhum	(1) um pouco	(2) mais ou menos	(3) muito
12. Ele(a) necessita de um empurrão para iniciar as coisas?	(0) de jeito nenhum	(1) um pouco	(2) mais ou menos	(3) muito
13. Ele(a) aparenta estar nem feliz nem triste, simplesmente no meio termo?	(0) de jeito nenhum	(1) um pouco	(2) mais ou menos	(3) muito
14. Você o(a) considera apático(a)?	(0) de jeito nenhum	(1) um pouco	(2) mais ou menos	(3) muito

## ANEXO F – Escala de Gravidade de Fadiga

### Instruções:

“Farei agora 9 afirmações. Você deverá dar uma nota de 1 a 7, onde 1 significa que você discorda completamente e 7 significa que você concorda plenamente com a afirmação. Lembre-se que estas afirmações se referem às suas últimas duas semanas.”

1. Minha motivação é menor quando eu estou fatigado.	1	2	3	4	5	6	7
2. Exercícios me deixam fatigado.	1	2	3	4	5	6	7
3. Eu estou facilmente fatigado.	1	2	3	4	5	6	7
4. A fadiga interfere com o meu desempenho.	1	2	3	4	5	6	7
5. A fadiga causa problemas frequentes para mim.	1	2	3	4	5	6	7
6. Minha fadiga impede um desempenho físico constante.	1	2	3	4	5	6	7
7. A fadiga interfere com a execução de certas obrigações e responsabilidades.	1	2	3	4	5	6	7
8. A fadiga é um dos três sintomas mais incapacitantes que eu tenho.	1	2	3	4	5	6	7
9. A fadiga interfere no meu trabalho, na minha família ou na minha vida social.	1	2	3	4	5	6	7

## ANEXO G – UPDRS-III

### 18. Fala

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

### 19. Expressão Facial

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

### 20. Tremor de repouso

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

*Face, lábios e queixo:*

*Mão direita:*

*Mão esquerda:*

*Pé direito:*

*Pé esquerdo:*

### 21. Tremor postural e de ação das mãos

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

*Direita:*

*Esquerda:*

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

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

*Pescoço:*

*Superior direita:*

*Superior esquerda:*

*Inferior direita:*

*Inferior esquerda:*

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

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

*Direita:*

*Esquerda:*

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

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

*Direita:*

*Esquerda:*

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

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

*Direita:*

*Esquerda:*

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

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

*Direita:*

*Esquerda:*

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

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

#### **28. Postura**

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

(conclusão)

#### **29. Marcha**

0. Normal
1. Caminha lentamente, pode ter marcha arrastada com passos curtos, mas sem festinação (acelerando os passos) ou propulsão.
2. Caminha com dificuldade, mas requer pouca ou nenhuma assistência; pode ter alguma festinação, passos curtos ou propulsão.
3. Severo distúrbio da marcha, necessitando auxílio.
4. Não pode caminhar, mesmo com auxílio.

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

0. Normal
1. Retropulsão, mas volta à posição original sem auxílio.
2. Ausência de resposta postural, podendo cair se não for amparado pelo examinador.
3. Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente.
4. Não consegue parar sem auxílio.

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

0. Sem.
  1. Mínima lentificação, dando ao movimento um caráter “deliberado”; poderia ser normal para algumas pessoas. Possivelmente amplitude reduzida.
  2. Leve grau de lentificação e pobreza dos movimentos que é definitivamente anormal. Alternativamente, alguma redução da amplitude.
  3. Moderada lentificação, pobreza ou diminuição da amplitude dos movimentos.
  4. Marcada lentificação, pobreza ou diminuição da amplitude dos movimentos.
-

## ANEXO H – PDQ-39

Devido à doença de Parkinson, quantas vezes, durante o mês passado você...

<i>PDQ 39</i>	Nunca	Raramente	Algumas Vezes	Frequentemente	Sempre
<b>MOBILIDADE</b>					
Teve dificuldade para realizar atividades de lazer as quais gosta?					
Teve dificuldade para cuidar da casa?					
Teve dificuldades para carregar sacolas?					
Teve problemas para andar aproximadamente 1 km?					
Teve problemas para andar aproximadamente 100 m?					
Teve problemas para andar pela casa com a facilidade que gostaria?					
Teve dificuldade para andar em lugares públicos?					
Precisou de alguma pessoa para acompanhá-lo ao sair de casa?					
Teve medo ou preocupação de cair em público?					
Ficou em casa mais tempo que gostaria?					
<b>ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA</b>					
Teve dificuldade para tomar banho?					
Teve dificuldade para vestir-se?					
Teve dificuldade com botões ou cadarços?					
Teve dificuldade para escrever claramente?					
Teve dificuldade para cortar a comida?					
Teve dificuldade para beber sem derramar?					
<b>BEM ESTAR EMOCIONAL</b>					
Sentiu-se depressivo?					
Sentiu-se isolado e sozinho?					
Sentiu-se triste ou chorou?					

Sentiu-se magoado?					
Sentiu-se ansioso?					
Sentiu-se preocupado com o futuro?					
<b>ESTIGMA</b>					
	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>Algumas Vezes</b>	<b>Frequentemente</b>	<b>Sempre</b>
Sentiu que tinha que esconder a doença para outras pessoas?					
Evitou situações que envolviam comer ou beber em público?					
Sentiu-se envergonhado em público?					
Sentiu-se preocupado com a reação de outras pessoas em relação a você?					
<b>SUPORTE SOCIAL</b>					
Teve problemas no relacionamento com pessoas próximas?					
Recebeu apoio que precisava do seu conjugue ou parceiro?					
Recebeu apoio que precisava da família e amigos íntimos?					
<b>COGNIÇÃO</b>					
Adormeceu inesperadamente durante o dia?					
Teve problemas de concentração?					
Teve falta de memória?					
Teve pesadelos ou alucinações?					
<b>COMUNICAÇÃO</b>					
Teve dificuldade para falar?					
Sentiu que não podia comunicar-se efetivamente?					
Sentiu-se ignorado pelas pessoas					
<b>DESCONFORTO CORPORAL</b>					
Teve câibras musculares doloridas ou espasmos?					
Teve dores nas articulações ou no corpo?					
Sentiu-se desconfortável no frio ou no calor?					

**ANEXO I** – Produção científica: Apresentação no Congresso Pan-Americano de Distúrbios do Movimento da *Movement Disorders Society* (volume 33, Issue S1), com ganho de bolsa para exposição do trabalho.



**Volume 33, Issue S1**  
**Special Issue: Abstracts of the 2nd  
Pan American Parkinson's Disease  
and Movement Disorders Congress**

Pages: S1-S122  
June 2018

**219** Prevalence of Fatigue in Parkinson's Disease Patients

*Daniel Nassif, Joao Pereira (Nova Friburgo, Brazil)*

ANEXO J - Produção científica: Apresentação no Congresso Brasileiro de Neurologia com publicação no suplemento da Arquivos Neuropsiquiatria (volume 76, Suplemento 1)

PO 0342

**PREVALENCE OF FATIGUE IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS**

Nassif DV<sup>1</sup>; Pereira JS<sup>1</sup>; Viana AIC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UERJ

\* E-mail: ivoneviana@yahoo.com.br

**Introduction:** Fatigue is one of the most common and most disabling symptoms among patients with Parkinson's disease (PD) and has a significant impact on their quality of life.

**Objective:** Identify the presence of fatigue in a population of PD patients after excluding symptoms that may resemble fatigue, like apathy, depression, excessive daytime sleepiness and clinical comorbidities. **Methods:** We evaluated 132 PD patients with age between 50-80 years-old. Laboratory tests requested to screen secondary causes of fatigue included complete blood count, B12, electrolytes and renal, hepatic and thyroid functions. We excluded those with Hoehn & Yahr scale stage  $\geq 4$ , dementia, clinical comorbidities and/or drugs use associated with fatigue. The remaining patients were evaluated for excessive daytime sleepiness (Epworth scale  $\geq 10$  points), apathy (Apathy scale  $\geq 14$  points) and/or depression symptoms (Beck Depression Inventory II  $\geq 19$  points) and the presence of any of these symptoms was also considered an exclusion criteria. We submitted the remaining patients to Fatigue Severity Scale (FSS), to de-

termine fatigue prevalence. **Results:** With the proposed exclusion criteria, we eliminated 102 patients. All 30 remaining patients were submitted to FSS and those with  $\geq 4$  points were considered fatigued, of these 12 patients (9,09%) had this cutoff. Among fatigued patients 8 were male, mean age was  $66,58 \pm 0,85$  (mean $\pm$ SD) years, disease duration was  $6,62 \pm 5,83$  years, Hoehn-Yahr Scale stage was  $1,79 \pm 0,75$ , UPDRS III was  $21,91 \pm 14,38$ , Levodopa equivalent dose was  $477 \pm 239$  and Total PDQ-39 was  $31,78 \pm 13,38$ . **Conclusion:** Fatigue is an independent PD symptom and despite the therapeutic limitation, it should be recognized and the complaint should be valued. A more accurate evaluation of this disorder, identifying the main symptoms that act as confounding factors, such as apathy, depression and EDS, as well as of treatable causes can change the outcome.

## ANEXO K – Comprovação de submissão do segundo artigo científico – *Movement Disorders Society Journal*

### Submission Confirmation



Thank you for your submission

---

<b>Submitted to</b>	Movement Disorders
<b>Manuscript ID</b>	MDS-19-0367
<b>Title</b>	Prevalence of fatigue in Parkinson's disease and its association with poor quality of life.
<b>Authors</b>	Nassif, Daniel Pereira, João
<b>Date Submitted</b>	19-Mar-2019

---

#### Movement Disorders

Movement Disorders - Paper submitted: MDS-19-0367

Para: danielvnassif@hotmail.com,

Responder A: mdjedoffice@gmail.com

Caixa de Entrada - Hotmail 14:02



19-Mar-2019

Dear Dr Nassif:

Your manuscript entitled "Prevalence of fatigue in Parkinson's disease and its association with poor quality of life." has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Movement Disorders.

Your manuscript ID is MDS-19-0367. Please mention this manuscript ID in all future correspondence or when calling the Movement Disorders editorial office:

For submissions, direct questions to: Julie Nash, Managing Editor, Movement Disorders, email: [julie@jeditorial.com](mailto:julie@jeditorial.com)

Thank you for submitting your manuscript to Movement Disorders.

Sincerely,

Movement Disorders Editorial Office