

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MANUELINA MARIANA CAPELLARI MACRUZ BRITO

Genótipos da Apolipoproteína E em pacientes brasileiros com doença de Parkinson e sua
correlação com desempenho cognitivo avaliado pelo MoCA

Ribeirão Preto

2016

MANUELINA MARIANA CAPELLARI MACRUZ BRITO

Genótipos da Apolipoproteína E em pacientes brasileiros com doença de Parkinson e sua correlação com desempenho cognitivo avaliado pelo MoCA

Dissertação apresentada a Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto para a obtenção de
título de Mestre em Neurologia e Neurociências

Área de concentração: Doenças Crônico-
degenerativas e Imuno-mediadas do Sistema
Nervoso Central

Orientador: Prof. Dr. Vitor Tumas

Ribeirão Preto

2016

Autorizo a divulgação e reprodução total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica

Brito, Manuelina Mariana Capellari Macruz

Genótipos da Apolipoproteína E em pacientes brasileiros com doença de Parkinson e sua correlação com desempenho cognitivo avaliado pelo MoCA. - Ribeirão Preto, 2016.

24p.: il.; 30cm

Dissertação de Mestrado apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Área de concentração: Doenças Crônico-degenerativas e Imuno-mediadas do Sistema Nervoso Central.

Orientador: Tumas, Vitor.

Nome: BRITO, Manuelina Mariana Capellari Macruz

Título: Genótipos da Apolipoproteína E em pacientes brasileiros com doença de Parkinson e sua correlação com desempenho cognitivo avaliado pelo MoCA.

Dissertação apresentada a Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto para a obtenção de
título de Mestre em Neurologia e Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Vitor Tumas

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos que acreditaram em mim mais do que eu mesma.

Agradecimentos

Aos meus pais, exemplos de garra e superação.

Aos meus irmãos, que me deram suporte incondicional para tal jornada.

À minha amiga Raquel Silveira, que tanto me tolerou e comigo sobreviveu.

Ao meu orientador Prof. Dr. Vitor Tumas por sua paciência e instrução.

À todos os colegas neurologistas que participaram da coleta dos dados, sem os quais tal trabalho não seria possível.

Ao amigo Leonardo de Oliveira, que foi estatisticamente significativo para a interpretação dos dados.

A todos os funcionários do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da FMRP.

Aos Drs. Ignácio da Mata e Cyrus Zabetian, pela colaboração na análise das amostras.

Aos pacientes, fonte inesgotável de aprendizado, paciência e força.

Resumo

BRITO, M. M.C.M. **Genótipos da Apolipoproteína E em pacientes brasileiros com doença de Parkinson e sua correlação com desempenho cognitivo avaliado pelo MoCA.** 2016. **f. Tese (mestrado profissional) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2016.

Introdução: A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa cujo quadro clínico é essencialmente motor no entanto as manifestações não motoras frequentemente estão presentes e muitas vezes são negligenciadas. Dentre as manifestações não motoras o declínio cognitivo tem ganhado destaque pois causa maior morbidade e mortalidade. A prevalência da demência na doença de Parkinson (PDD) varia de acordo com a população estudada mas no momento do diagnóstico até 20% dos pacientes já apresentam algum grau de declínio cognitivo e com a evolução da doença até 80% dos pacientes apresentaram um quadro demencial associado a DP. Como a DP apresenta características sobrepostas à Doença de Alzheimer e a Apolipoproteína (ApoE) é o principal preditor de risco para desenvolvimento de demência na DA aventou-se a hipótese de que a ApoE pudesse ter relação com o risco de o paciente com DP desenvolver quadro demencial. **Objetivo:** analisar a relação entre o polimorfismo do gene ApoE com o desempenho cognitivo dos pacientes com doença de Parkinson e descrever prevalência de cada alelo do gene ApoE em uma amostra da população brasileira. **Método:** estudo transversal onde analisados 186 pacientes em seguimento nos ambulatórios especializados em Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - HCFMRP e do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, no período entre os anos de 2007 e 2014. Foi realizada a genotipagem para avaliação do alelo da ApoE apresentada e a avaliação cognitiva foi realizada através do MoCA. Para análise estatística foi utilizada regressão matemática para avaliação dos dados. **Conclusão:** nosso estudo mostrou que existe uma relação entre a presença do alelo $\epsilon 4$ e pior desempenho cognitivo em pacientes com Doença de Parkinson.

Palavras-chave: Apolipoproteína E, Cognição e Doença de Parkinson, Demência na Doença de Parkinson, MoCA.

Abstract

BRITO, M. M.C.M. **Genótipos da Apolipoproteína E em pacientes brasileiros com doença de Parkinson e sua correlação com desempenho cognitivo avaliado pelo MoCA.** 2016. **f. Tese (mestrado profissional) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2016.

Introduction: The Parkinson's disease (DP) is a neurodegenerative disorder where clinical findings are primarily motor however non-motor manifestations are often present and are frequently neglected. Among the non-motor events cognitive decline has gained prominence because it causes increased morbidity and mortality. The prevalence of dementia in Parkinson's disease (PDD) varies depending on the population studied but at the time of diagnosis to 20% of patients already have some degree of cognitive decline and the progression of the disease up to 80% of patients demonstrated a dementia PDD. As DP has overlapping features with Alzheimer's disease and apolipoprotein (ApoE) is the main predictor of risk for developing dementia in AD the hypothesis has suggested-that the ApoE could be related to the risk of the patient with PD develop dementia. **Objective:** analyze the relationship between ApoE gene polymorphism with the cognitive performance of patients with Parkinson's disease and describe prevalence of each allele of the ApoE gene in a sample of the population. **Method:** cross-sectional study which analyzed 186 patients in follow-up in specialized of Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - HCFMRP and Hospital São Paulo of Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, between the years 2007 and 2014 was conducted genotyping for assessing the ApoE allele presented and cognitive assessment was carried out through the MoCA. Statistical analysis was used mathematical regression for data evaluation. **Conclusion:** Our study showed that there is a relationship between the presence of the allele $\epsilon 4$ and poor cognitive performance in patients with Parkinson's disease.

Keywords: Apolipoprotein E, Parkinson's Disease and cognition, Parkinsons Disease and dementia, MoCA.

Lista de abreviaturas e tabelas

Tabela 1:	Características epidemiológicas da amostra populacional do estudo.....	18
Tabela 2:	Frequência genotípica e distribuição alélica da Apolipoproteína E	18

Lista de Siglas

ApoE:	Apolipoproteína E
CCL:	Comprometimento Cognitivo Leve
DA:	Doença de Alzheimer
DP:	Doença de Parkinson
EQM:	Erro Quadrático Médio
LARGE-PD:	Latin American Research Consortium on The Genetics of Parkinson's Disease
MoCA:	Montreal Cognitive Assessment
PDD:	Demência na doença de Parkinson
UPDRS:	United Parkinson Disease Rating Scale

Sumário

Sumário

1. Introdução	11
2. Método.....	16
2.1. Participantes.....	16
2.2. Escalas	Erro! Indicador não definido.
2.3. Gene analisado	18
2.4. Análise estatística.....	18
3. Objetivo	15
4. Resultados	19
4.1. Sexo	Erro! Indicador não definido.
4.2. Anos de estudo.....	Erro! Indicador não definido.
4.3. Idade na coleta dos dados.....	Erro! Indicador não definido.
4.4. Tempo de duração da doença.....	Erro! Indicador não definido.
4.5. Anos de estudo e tempo de duração da doença	Erro! Indicador não definido.
4.6. Idade na coleta dos dados e Tempo de Duração da Doença	Erro! Indicador não definido.
4.7. Anos de estudo e Tempo de Duração da Doença	Erro! Indicador não definido.
5. Discussão	24
6. Conclusão	25
7. Referências.....	27

1. Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa cujo quadro clínico é essencialmente motor¹ sendo a combinação entre bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural os sinais cardiais para o diagnóstico. No entanto as manifestações não motoras frequentemente estão presentes e muitas vezes são negligenciadas.

Dentre as manifestações não-motoras o declínio cognitivo vem ganhando destaque nos últimos anos. A prevalência da demência na doença de Parkinson (DDP) varia de acordo com a população estudada mas no momento do diagnóstico até 20% dos pacientes já apresentam algum grau de declínio cognitivo e com a evolução da doença até 80% dos pacientes apresentam um quadro demencial associado a DP². Tais manifestações resultam em maior morbidade e mortalidade com diminuição das atividades realizadas no dia a dia, maior dependência, piora de qualidade de vida para pacientes e cuidadores e culmina em um maior número de institucionalizações^{3; 4; 5}.

Vários foram os fatores de risco estudados para o desenvolvimento de DDP e os resultados ainda são por vezes conflitantes. Os mais reconhecidos até o momento são maior gravidade do parkinsonismo e comprometimento cognitivo prévio³.

O substrato neuropatológico da PDD é heterogêneo e pouco conhecido e as publicações sobre o assunto são ainda contraditórias. A associação genética é uma poderosa ferramenta para detecção de alelos que indiquem suscetibilidade mas existem muitas armadilhas a serem consideradas antes de qualquer associação ser feita.

A Doença de Alzheimer (DA) e a DP apresentam características clínicas e fisiopatológicas em comum^{6; 7}. Após alguns anos de doença o paciente com DA pode apresentar parkinsonismo e, como já vimos, os pacientes com DP apresentam um risco acumulado de desenvolver demência ao longo dos anos⁷. Ambas são caracterizadas por perda neuronal e agregação proteica e suas características clínicas de certa forma se sobrepõem⁸.

Em 1993 análises genéticas identificaram a ApoE4 como o maior fator de risco para DA⁹ e imediatamente após identificaram a ApoE2 como sendo protetora contra a doença¹⁰. Estudos posteriores confirmaram tal achado¹¹. Em termos gerais um alelo da ApoE4 desloca

a curva de risco para que a doença aconteça até 5 anos antes, e possuir duas cópias da ApoE4 desloca o aparecimento da demência para 10 anos antes. Por outro lado, possuir uma cópia do alelo ApoE2 desloca a curva de início da doença para 5 anos depois.

A apolipoproteína (ApoE) humana é uma lipoproteína de 299 aminoácidos com dois domínios estruturais. O domínio terminal N contém a região ligante ao receptor e o domínio terminal C contém a região ligante ao lipídio. O gene APOE humano é localizado no cromossomo 19q13 e codifica três grandes isoformas de ApoE: ApoE2, ApoE3 e ApoE4. As diferenças entre as três isoformas são limitadas aos aminoácidos 112 e 158 que possuem um efeito maior na estrutura e função da ApoE em nível molecular e celular, e também estão associados ao desenvolvimento de condições neuropatológicas. A ApoE4 é expressa em muitos tecidos, com maior expressão no fígado seguido do cérebro. No cérebro os astrócitos são reconhecidos como a fonte primária de ApoE embora a micróglia e os neurônios também sintetizem a proteína. No sistema nervoso central, a ApoE se liga a lipídios gerados após a degeneração neuronal e os redistribui para células que requerem lipídios para proliferação, reparo de membrana ou remielinização de novos axônios. Adicionalmente a ApoE modula a função de receptores de glutamato e a plasticidade sináptica pela regulação da reciclagem dos receptores de ApoE nos neurônios.

Várias hipóteses foram aventadas sobre a existência de alguma relação entre o gene da ApoE e a DP. Entre elas a pesquisa pela relação entre o genótipo e a idade de início dos sintomas da DP, o risco para desenvolver a doença, a chance de apresentar complicações motoras e o risco para desenvolver demência (REF). Até o momento os estudos se mostram inconclusivos sobre a existência de tais relações.

Com relação aos mecanismos envolvidos com a perda cognitiva na DP, ainda existe indefinição sobre o papel da patologia do tipo Alzheimer (placas senis e emaranhados neurofibrilares) nesse processo. Em 2012 foi demonstrado por Irwin et al¹², através de resultados de um grande coorte com pacientes seguidos longitudinalmente até a autópsia, que os fatores que mais se correlacionavam com o desenvolvimento da DDP era a gravidade da presença de corpúsculos de Lewy corticais e o genótipo ApoE4. Verificou-se também uma contribuição independente de aglomerados neurofibrilares e placas senis para o aumento do risco de DDP, mas esse efeito não se mostrou significativo em um modelo multivariado. Em

uma análise somente do grupo de pacientes com o diagnóstico de demência verificou-se que a patologia do tipo-Alzheimer podem influenciar o status cognitivo e o curso da progressão da doença¹².

Recentes estudos¹³ mostram evidências de que a ApoE pode agir na via molecular da alfa-sinucleína mediando a neurodegeneração.

Chung et. al¹⁴ analisaram paciente com DP pareados para idade, desempenho motor no UPDRS, duração da doença, doses equivalentes de medicação dopaminérgica e desempenho cognitivo. Eles demonstraram que pacientes que possuem o alelo $\epsilon 4$ da ApoE apresentam maior atrofia cortical em giro parahipocampal quando comparados com os pacientes sem tal alelo. Supõe-se assim que pacientes com o alelo $\epsilon 4$ da ApoE poderiam apresentar maior patologia do tipo-Alzheimer nessa região com atrofia.

Concluindo, há evidências de que a ApoE possa participar dos processos associados ao desenvolvimento da pera cognitiva na DP

REVISÃO SOBRE A PARTICIPAÇÃO DA APOE NA PERDA COGNITIVA DA DP

BREVE RACIONAL PARA O ESTUDO

2. Objetivos do estudo

O objetivo do presente estudo é analisar a relação entre o polimorfismo do gene ApoE com o desempenho cognitivo dos pacientes com doença de Parkinson.

Como objetivo secundário descreveremos a prevalência de cada alelo do gene ApoE em uma amostra da população.

3. Método

3.1. Participantes

Esse estudo foi realizado utilizando os dados clínicos e o material genético obtidos de participantes do estudo colaborativo e multicêntrico internacional, denominado *Latin American Research Consortium on the Genetics of Parkinson's Disease* (LARGE-PD). Esse estudo tem como objetivo principal Identificar a presença das mutações genéticas associadas à DP em amostras da população latino-americana acometidas pela doença. Para esse estudo foram recrutados e incluídos pacientes com diagnóstico de doença de Parkinson atendidos nos ambulatórios de distúrbios do movimento do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, no período entre os anos de 2007 e 2014 que aceitarem participar do estudo. O estudo foi aprovado pelos Comitês de ética das duas Instituições Brasileiras participantes e pelo CONEP. Os critérios para inclusão nesse estudo foram:

- ✓ Ter o diagnóstico clínico de doença de Parkinson segundo os critérios do banco de cérebro de Londres (REF)
- ✓ Ter mais de 18 anos

Embora não houvesse um critério de inclusão específico, a atitude dos recrutadores foi sempre a de privilegiar a inclusão de casos de DP com história familiar positiva. Trata-se portanto, de uma amostra de conveniência, inicialmente para análise transversal de aspectos genéticos e clínicos associados à DP.

Foram também colhidas amostras de sangue de indivíduos hígidos que consentiram participar e que serviram como controle para o estudo. Esses foram recrutados entre os acompanhantes dos pacientes atendidos no ambulatório e não tinham nenhuma doença neurológica ou história familiar de DP. O estudo LARGE-PD pretendia incluir o mesmo número de controles e de pacientes.

Como dissemos, além da avaliação clínica, foi realizada a coleta de sangue periférico de todos os participantes a partir da qual foi realizada a extração do DNA dos pacientes e controles no laboratório de Neurociências do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. Essas amostras de

DNA foram então enviadas ao laboratório de *Geriatric Research Education and Clinical Center* (S-182, VA Puget Sound Health Care System, 1660 South Columbian Way, Seattle, WA 98108. Fone: (206) 277-6642 fax (206) 764-2569; e-mail: nachofm@u.washington.edu) para ser analisado sob a responsabilidade do Dr. Ignacio Fernandez Mata e Dr. Cyrus Zabetian, coordenadores do estudo LARGE-PD. As amostras foram primeiramente analisadas para pesquisa das mutações mais freqüentemente descritas da doença, no gene LRRK2 e parkina, todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participação do trabalho, bem como para a coleta e guarda do material genético, com preenchimento de termo específico. e depois as amostras foram utilizadas para outras análises moleculares previstas no projeto (ANEXOS).

3.2. III - MATERIAL E MÉTODOS

3.3. Avaliação clínica

O protocolo de avaliação clínica do estudo LARGE-PD incluiu a coleta de dados demográficos e clínicos, antecedentes pessoais e familiares, um questionário sobre exposição ambiental a vários elementos (ANEXOS). Os dados específicos da doença foram obtidos através da aplicação da MDS-UPDRS, que é a nova versão proposta pela *Movement Disorders Society* da Escala Unificada de Avaliação da DP (REF). A avaliação cognitiva global foi feita com a aplicação da versão brasileira da MoCA (Montreal Cognitive Assessment) (REF).

Todos os pacientes foram avaliados por neurologistas com treinamento especializado em distúrbios do movimento. Além disso, esses profissionais foram previamente treinados e estavam familiarizados com a aplicação do protocolo e das escalas utilizadas. Como a aplicação do MoCA foi realizada por diferentes avaliadores ao longo dos anos de coleta de dados, todas as folhas de teste foram revisadas, e quando necessário, pontuadas novamente por um avaliador único, que é o primeiro autor desse estudo (M.M.C.M.B.)

Todos os pacientes tiveram o diagnóstico de DP checados pelo preenchimento dos critérios diagnósticos do Banco de Cérebro de Londres¹. A duração da doença foi calculada pela

diferença entre a idade que o paciente e/ou familiares referiram início, de pelo menos um, dos sintomas cardinais e a idade na aplicação do protocolo.

3.4. Análise molecular

O DNA genômico foi então extraído do sangue periférico no Laboratório de Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. O material genético foi devidamente armazenado e enviado posteriormente a Seattle, onde a análise genética foi realizada no laboratório do Dr. Cyrus Zabetian da Universidade de Washington com recursos obtidos junto a *Parkinson's disease Foundation* para financiamento do projeto LARGE-PD.

Para esse projeto, foi realizada a genotipagem do gene ApoE rs429358 e rs7412 que define $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. A genotipagem foi realizada com ensaios comercialmente disponíveis na *BioMark HD System (Fluidigm Corporation)*.

3.5. Análise estatística

Os dados demográficos e clínicos principais da amostra foram apresentados de maneira descritiva. O teste de normalidade dos dados foi feito utilizando-se do teste de Kolmogorov-Smirnov. A determinação das correlações entre as variáveis ordinais e os escores no MoCA foram feitos utilizando o coeficiente de correlação de Spearman. A comparação entre os escores no MoCA segundo o gênero foi feita através da aplicação do teste t.

Os indivíduos da amostra foram divididos em dois grupos, um grupo em que os pacientes possuíam pelo menos um alelo $\epsilon 4$ e o outro grupo de pacientes sem o alelo. Para análise da possível existência de diferenças entre esses 2 grupos em relação à: distribuição dos sexos, os anos de escolaridade, a duração da doença, a idade, e o escore cognitivo no MoCA, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

4. Resultados

Foram avaliados e incluídos inicialmente 282 pacientes com DP no estudo LARGE-PD. Desse total foi realizada a genotipagem da ApoE em 228 pacientes cujo DNA foi enviado para análise no laboratório em Seattle. Desse total, foram excluídos da análise final os dados de 42 pacientes por causa de protocolos perdidos ou incompletos. Assim, foram excluídos: 22 protocolos em que não constava o resultado da aplicação do MoCA, 16 protocolos que não foram localizados e 4 protocolos que foram excluídos porque o escore do MoCA estava incompleto por vários motivos: em um paciente porque o tremor era incapacitante, noutro porque o paciente era amaurótico, em outro porque o paciente estava sem seus óculos e alegava não conseguir enxergar direito, e em um pelo paciente por não ter concluído o teste sem um motivo descrito. Ao final, foram incluídos para análise os dados de um total de 186 pacientes, que foram então analisados.

As características demográficas e clínicas da amostra dos 186 pacientes com DP incluídos na análise desse estudo estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de 186 pacientes com doença de Parkinson avaliados

Número de participantes	186	
	N (%)	
Sexo masculino	110 (60%)	
Anos de estudo	0 -- 3 anos	41(22%)
	4 -- 8 anos	66 (35,5%)
	8 --11 anos	45(24,2%)
	≥12 anos	34 (18,3%)
	MÉDIA(DP)	
Duração da doença (anos)	9,37 (5,94)	
Idade na coleta do material (anos)	59,83 (11,97)	
Idade de início de sintomas (anos)	50,46 (12,98)	
Escore total da MDS-UPDRS	62,5 (DP)	
Escore motor da MDS-UPDRS	32,5 (DP)	
Escala de Hoehn & Yahr	2,27 (DP)	

A frequência genotípica e distribuição alélica dos genótipos da ApoE observados nos pacientes dessa amostra estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Frequência genotípica e distribuição alélica da Apolipoproteína E em uma amostra de 186 pacientes com doença de Parkinson

Genótipo ϵ	N	%
2.2	1	< 1
2.3	15	8
2.4	1	< 1
3.3	134	72
3.4	32	17,2
4.4	3	1,6
Alelos ϵ		
2	18	4,8
3	315	84,7
4	39	10,5

O genótipo mais comum foi o $\epsilon 3.3$ (72%) e o alelo mais prevalente é o $\epsilon 3$ (84,7%). O alelo $\epsilon 4$ estava presente em apenas 36 pacientes (19% do total de pacientes).

A análise da distribuição dos dados segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov não mostrou uma distribuição normal da maioria das variáveis, assim, as análises posteriores foram realizadas utilizando-se de testes não-paramétricos.

Foi realizada uma análise de correlação entre os principais dados clínicos ordinais reconhecidamente associados à performance no MoCA aplicando-se o coeficiente de correlação de Spearman: anos de estudo, duração da doença e idade.

Os resultados das correlações estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Análise de correlação entre as variáveis analisadas com o coeficiente de correlação de Spearman na amostra de 186 pacientes com DP

	Anos de estudo	Tempo de doença	Idade	Escore no MoCA
Anos de estudo	1	-0,18* 0,01	-0,33* 0,0001	0,58* 0,0001
Tempo de doença		1	0,10 0,16	-0,26* 0,0001
Idade			1	-0,31* 0,0001
Escore no MoCA				1

* $p < 0,05$

Essa análise mostrou que há uma correlação estatisticamente significativa nessa amostra entre os escores no MoCA com os anos de estudo ($cc=0,58$, $p=0,0001$), com o tempo de duração da doença ($cc=-0,26$, $p=0,0001$) e a idade do paciente ($cc=-0,31$, $p=0,0001$).

Para avaliar a existência de uma possível interferência do sexo na performance cognitiva e os escores do MoCA, foi aplicado o teste t, que não mostrou a existência de diferença significativa nos escores do MoCA segundo o sexo dos pacientes ($p=0,53$)

Para análise dessa amostra os pacientes foram classificados segundo o genótipo da ApoE em portadores ou não de pelo menos 1 alelo E4.

A análise descritiva dos 2 grupos com e sem alelos E4 está apresentada na Tabela 4. Os grupos foram comparados utilizando o teste do Qui-quadrado para a variável nominal (sexo) e o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para as variáveis ordinais.

	sem ApoE4	com ApoE4	p
n	150	36	
Sexo M/F	87/63	23/13	0,52
	mediana (min-max)	mediana (min-max)	
idade	60 (29-90)	57 (39-79)	0,20
anos de estudo	6,0 (0-23)	5,0 (1-17)	0,52
Tempo de doença (anos)	8,0 (1-35)	7,5 (1-31)	0,49
Escore no MoCA	21 (7-29)	22 (8-30)	0,20

Nessa amostra não foi observada nenhuma diferença significativa entre os grupos com e sem o alelo E4 em relação aos fatores que poderiam interferir com os escores do MoCA, que seriam: idade, anos de estudo e tempo de doença.

A análise dos escores do MoCA nos grupos com e sem o alelo E4 não revelou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,20$). No gráfico 1 está representado abaixo na forma de *box-plot* os escores do Moca nesses 2 grupos. O gráfico até sugere que os escores no MoCA foram melhores no grupo que possui o alelo E4 em relação ao que não possui, embora não haja diferença estatística significativa.

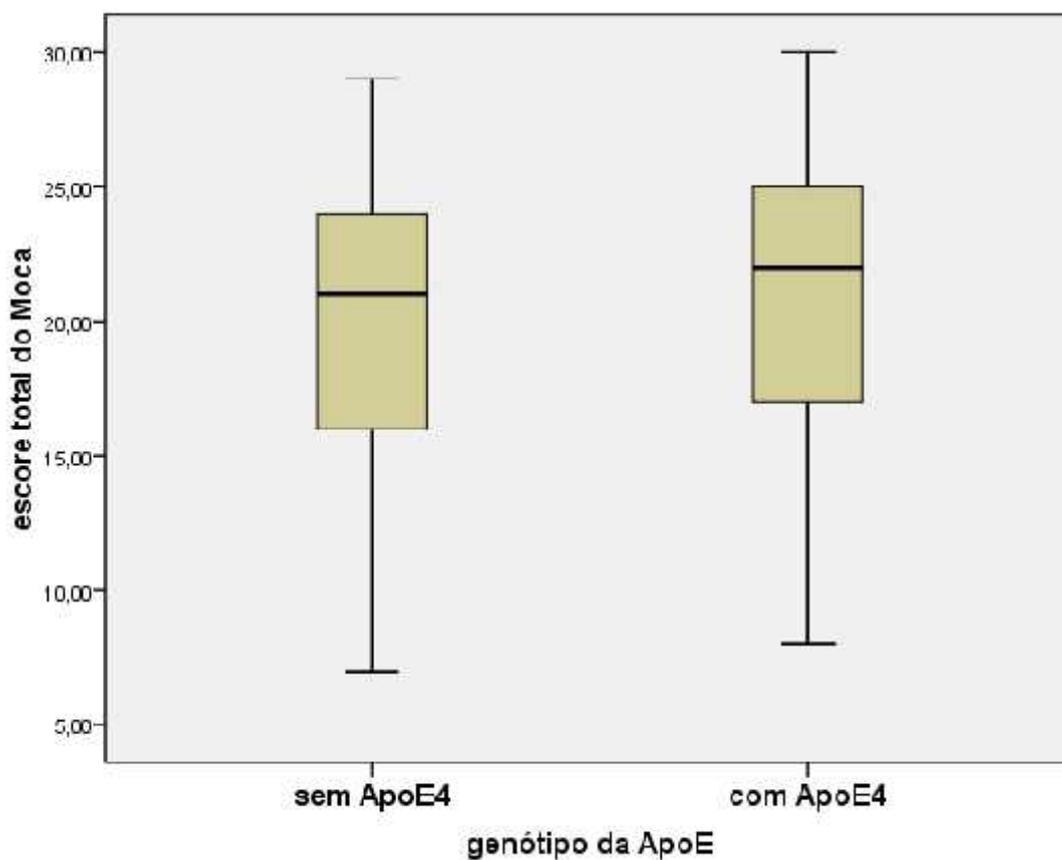


Figura 1. Gráfico *box-plot* mostrando os valores nos escores no MoCA em pacientes com DP sem e com o alelo E4 da ApoE (ApoE4). O teste não-paramétrico de Mann-Whitney não revelou diferença significativa entre os grupos ($p=0,20$).

5. Discussão

Esse estudo analisou uma amostra de 186 pacientes com diagnóstico de DP que faz parte de um projeto mais amplo, multicêntrico internacional, e que tem o objetivo de analisar aspectos genéticos associados à DP. Essa amostra de pacientes brasileiros apresenta um predomínio relativo de pacientes do sexo masculino, como seria esperado para a distribuição pelo gênero segundo os dados epidemiológicos existentes. Na literatura em geral, descreve-se para a DP uma relação aproximada de casos do sexo masculino/feminino de 3:2¹⁵. A média de idade de início de sintomas da DP nessa amostra foi de 50 anos, o que é um pouco abaixo daquela esperada normalmente. Isso seria explicado pelo fato que o recrutamento dos pacientes foi de certa forma dirigido para priorizar a inclusão de pacientes com história familiar de DP, o que certamente influenciou nessa variável, já que de maneira geral os pacientes com formas hereditárias da doença tendem a apresentar uma idade de início mais precoce para os sintomas. Outra explicação seria que os hospitais onde os pacientes foram recrutados são locais de atendimento terciário, de referência, onde se espera encontrar mais casos de início precoce ou juvenil. A maioria dos pacientes foi classificada como na fase intermediária da doença, sendo que a maioria dos pacientes estariam no estágio 2 ou 3 da doença segundo a escala de Hoehn e Yahr.

A frequência genotípica e a distribuição alélica da Apolipoproteína E em nossa amostra foram semelhantes à descrita para a população brasileira idosa sem diagnóstico de DP^{18; 19} e à descrita em publicações sobre o assunto em outras populações do mundo^{8; 20; 21}. A única diferença observada é que em nossa amostra a proporção do genótipo homozigoto E3.E3 foi maior que os outros descritos mas a relação dos demais genótipos não se altera. O número de pacientes apresentando o genótipo E4 foi muito pequeno, constituindo um grupo com um total de apenas 36 pacientes. Esse fato é certamente um dos limitantes para a análise que realizamos

O principal achado do nosso estudo foi a observação de que o fato do paciente possuir pelo menos um alelo E4 não está associado na nossa amostra ao risco de apresentar um pior desempenho cognitivo, quanto este é avaliado pela escala cognitiva global MoCA.

O MoCA foi criado como instrumento para rastreio de comprometimento cognitivo leve (CCL) e em 2012 teve sua validação para uso no Brasil¹⁶. A versão brasileira da escala MoCA (MoCA-BR) se mostrou eficiente para diferenciar sujeitos sem comprometimento cognitivo daqueles com CCL e com demência¹⁶. Uma das limitações de tal estudo foi a exclusão de pacientes com menos de 4 anos de escolaridade pois as características psicométricas da MoCA-BR provavelmente não se manteriam quando aplicadas a tais pacientes. Emmanuelle Sobreira et al¹⁷ mostrou que para pacientes com DP a MoCA-BR é capaz de diferenciar pacientes com DP e demência dos pacientes com cognição normal, mas não é capaz de discriminar pacientes com DP e CCL de pacientes sem comprometimento cognitivo. Como uma boa parte dos pacientes da nossa amostra tinha escolaridade inferior a 4 anos (22%), e teve a cognição avaliada por um teste não adequado para sua escolaridade, isso poderia ter sido uma outra limitação do nosso estudo. Esse problema poderia ser amenizado na interpretação final dos nossos resultados pelo fato de que os grupos com e sem o alelo E4 não apresentaram diferenças significativas quanto à escolaridade, nem quanto a outras variáveis que poderiam interferir na análise.

Embora não tenha sido observada nenhuma interferência na performance cognitiva dos pacientes segundo a presença ou não de um alelo E4, curiosamente o gráfico box-plot que mostra a performance dos 2 grupos chega a sugerir que os pacientes portadores do alelo E4 tenderiam a apresentar melhores escores no MoCA-BR.

Como apresentamos acima, fizemos uma análise na nossa amostra das principais variáveis consideradas como capazes de interferir na performance cognitiva avaliada pelo MoCA: sexo, anos de educação, duração da doença e idade na coleta de dados. Verificamos que o desempenho no MoCA apresenta importante correlação com a escolaridade, idade e duração da doença, mas não com o sexo

No Brasil apenas dois estudos^{19 22} foram realizados para avaliar a relação entre a presença do alelo E4 e o risco de declínio cognitivo em geral, mas nenhum estudo analisou essa relação em pacientes brasileiros com DP. Nosso estudo foi o primeiro a pesquisar tal relação.

6. Conclusão principal

Na nossa amostra de pacientes com DP não observamos nenhuma relação entre a ocorrência de pelo menos um alelo E4 no genótipo da apolipoproteína E, e o risco do paciente apresentar um pior desempenho cognitivo medido pela escala global MoCA

Conclusões secundárias

A distribuição da frequência genotípica da apolipoproteína E e a sua distribuição alélica na nossa amostra de pacientes com DP é bastante semelhante a observada em outros países e em outras amostras brasileiras.

O desempenho de pacientes brasileiros no MocAa sofre interferência significativa da escolaridade, idade e tempo de doença, mas não do sexo

7. Referências

- ¹ HUGHES, A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 55, n. 3, p. 181-4, Mar 1992. ISSN 0022-3050 (Print) 0022-3050 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1564476> >.
- ² MORLEY, J. F. et al. Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, v. 27, n. 4, p. 512-8, Apr 2012. ISSN 1531-8257 (Electronic) 0885-3185 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22344634> >.
- ³ EMRE, M. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, v. 22, n. 12, p. 1689-707; quiz 1837, Sep 15 2007. ISSN 0885-3185 (Print) 0885-3185 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17542011> >.
- ⁴ BUTER, T. C. et al. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*, v. 70, n. 13, p. 1017-22, Mar 25 2008. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362281> >.
- ⁵ LO, R. Y. et al. Clinical features in early Parkinson disease and survival. *Archives of neurology*, v. 66, n. 11, p. 1353-8, Nov 2009. ISSN 1538-3687 (Electronic) 0003-9942 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901166> >.
- ⁶ PERL, D. P.; OLANOW, C. W.; CALNE, D. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration? *Annals of neurology*, v. 44, n. 3 Suppl 1, p. S19-31, Sep 1998. ISSN 0364-5134 (Print) 0364-5134 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749570> >.
- ⁷ MARDER, K. et al. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Archives of neurology*, v. 52, n. 7, p. 695-701, Jul 1995. ISSN 0003-9942 (Print) 0003-9942 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7619026> >.
- ⁸ WILLIAMS-GRAY, C. H. et al. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, v. 256, n. 3, p. 493-8, Mar 2009. ISSN 1432-1459 (Electronic) 0340-5354 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19308307> >.
- ⁹ CORDER, E. H. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, v. 261, n. 5123, p. 921-3, Aug 13 1993. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8346443> >.
- ¹⁰ CORDER, E. H. et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature genetics*, v. 7, n. 2, p. 180-4, Jun 1994. ISSN 1061-4036 (Print) 1061-4036 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7920638> >.
- ¹¹ MAYEUX, R. et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. The New England journal of medicine*, v. 338, n. 8, p. 506-11, Feb 19 1998. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9468467> >.
- ¹² IRWIN, D. J. et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Annals of neurology*, v. 72, n. 4, p. 587-98, Oct 2012. ISSN 1531-8249 (Electronic)

0364-5134 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23037886> >.

13 GALLARDO, G.; SCHLUTER, O. M.; SUDHOF, T. C. A molecular pathway of neurodegeneration linking alpha-synuclein to ApoE and Abeta peptides. *Nature neuroscience*, v. 11, n. 3, p. 301-8, Mar 2008. ISSN 1097-6256 (Print)

1097-6256 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18297066> >.

14 CHUNG, S. J. et al. Effect of APOE genotype on gray matter density in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, v. 19, n. 1, p. 138-40, Jan 2013. ISSN 1873-5126 (Electronic)

1353-8020 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784692> >.

15 FAHN, S.; JANKOVIC, J.; HALLETT, M. Principles and practice of movement disorders. 2nd. Edinburgh ; New York: Elsevier/Saunders, 2011. vii, 548 p. ISBN 9781437723694.

16 MEMORIA, C. M. et al. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *International journal of geriatric psychiatry*, v. 28, n. 1, p. 34-40, Jan 2013. ISSN 1099-1166 (Electronic)

0885-6230 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22368034> >.

17 SOBREIRA, E. et al. Screening of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnostic validity of the Brazilian versions of the Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 73, n. 11, p. 929-33, Nov 2015. ISSN 1678-4227 (Electronic)

0004-282X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517216> >.

18 MENDES-LANA, A. et al. Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.]*, v. 40, n. 1, p. 49-56, Jan 2007. ISSN 0100-879X (Print)

0100-879X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17224996> >.

19 QUINTINO-SANTOS, S. R. et al. Homozygosity for the APOE E4 allele is solely associated with lower cognitive performance in Brazilian community-dwelling older adults: the Bambui Study. *Revista brasileira de psiquiatria*, v. 34, n. 4, p. 440-5, Dec 2012. ISSN 1809-452X (Electronic)

1516-4446 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23429815> >.

20 GALLEGOS-ARREOLA, M. P. et al. Apolipoprotein E genotypes in Mexican patients with Parkinson's disease. *Disease markers*, v. 27, n. 5, p. 225-30, 2009. ISSN 1875-8630 (Electronic)

0278-0240 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20037210> >.

21 VEFRING, H. et al. The role of APOE alleles in incident Parkinson's disease. The Norwegian ParkWest Study. *Acta neurologica Scandinavica*, v. 122, n. 6, p. 438-41, Dec 2010. ISSN 1600-0404 (Electronic)

0001-6314 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456244> >.

22 GARCIA, A. N. et al. APOE-epsilon4 polymorphism and cognitive deficit among the elderly population of Fernando de Noronha. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 66, n. 2B, p. 298-302, Jun 2008. ISSN 0004-282X (Print)

0004-282X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18641859> >.



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br



Ribeirão Preto, 28 de setembro de 2011

Ofício nº 3545/2011
CEP/RCC

PROCESSO HCRP nº 3977/2008

Prezado Senhor,

O Comitê de Ética em Pesquisa em sua 333ª Reunião Ordinária, realizada em 26/09/2011, tomou ciência do relatório parcial, referente a pesquisa intitulada **“ESTUDO MULTICÊNTRICO SOBRE GENÉTICA DA DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES LATINO-AMERICANOS”**.

O CEP aprovou a continuidade da pesquisa.

Atenciosamente.

PROF. DR. RICARDO DE CARVALHO CAVALLI

Vice-Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
PROF. DR. VITOR TUMAS
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

PARTE 1. Critérios de diagnóstico segundo o Banco de Cérebros de Londres			
I. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO			
1. O paciente tem bradicinesia?	sim	não	não se sabe
2. O paciente tem pelo menos 1 dos seguintes:			
2a. O paciente tem rigidez?	sim	não	não se sabe
2b. O paciente tem tremor de repouso de 4-6Hz?	sim	não	não se sabe
2c. O paciente tem instabilidade postural?	sim	não	não se sabe
II. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.			
3. O paciente tem algum dos critérios de exclusão?	sim	não	não se sabe
antecedentes de AVCs repetidos, progressão em degraus dos sintomas parkinsonianos, antecedentes de TCEs repetidos, antecedentes de encefalites, crises oculóginas, tratamento com neurolépticos no início dos sintomas, remissão duradoura dos sintomas, sintomas unilaterais após 3 anos de evolução, parálisia supranuclear do olhar vertical para baixo, sinais cerebelares, sinais de disautonomia precoces e acentuados, demência precoce com transtornos amnésicos, da linguagem e praxia, sinal de Babinski, presença de Tumor cerebral ou Hidrocefalia comunicante na tomografia computadorizada, falta de resposta a doses adequadas de levodopa, exposição ao MPTP			
III. CRITÉRIOS QUE REFORÇAM O DIAGNÓSTICO:			
4. início unilateral?	sim	não	não se sabe
5. tremor de repouso presente?	sim	não	não se sabe
6. quadro progressivo?	sim	não	não se sabe
7. assimetria persistente > lado início?	sim	não	não se sabe
8. tem resposta excelente á levodopa (70-100%)?	sim	não	não se sabe
9. tem coréia importante induzida pela levodopa?	sim	não	não se sabe
10. mantém reposta à levodopa por 5 ou mais anos?	sim	não	não se sabe
11. Curso clínico 10 anos?	sim	não	não se sabe
IV. OUTROS DADOS			
12. estágio de Hoehn & Yahr: 0	1	1,5	2
	2,5	3	4
	5		
13. História de hipercinesias (discinesias)?	sim	não	não se sabe
14. História distonia? yes no unknown	sim	não	não se sabe
15. Demência?	sim	não	não se sabe
16. Outras doenças neurodegenerativas	sim	não	não se sabe
especificar:			
17. Outras doenças do paciente (especificar)			
18. TIPO DE PARKINSONISMO			
tremulante rigido-acinético instabilidade postural-alt da marcha indeterminado			



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Departamento de Neurociências e Ciências do
Comportamento

Tel: 16 36022548 Fax: 16 36330866



NOME

REG:

TIPO TMHCRP TMHCRP-Clínica Civil TMCSE Cuiabá TMUNIFESP

SEXO: TMmasculino TMfeminino

DATA NASC:

Diagnóstico: TM D PARKINSON

Data da coleta do DNA

CÓDIGO LARGEPD: *(adicione os 4 últimos dígitos do registro)*

RPP

REVISÃO DO PROTOCOLO: CHECAR O PREENCHIMENTO CORRETO

	VERIFICADO	VERIFICADO POR:
Assinatura do TCLE	<input type="checkbox"/>	
PARTE 1 PACIENTES - critérios de diagnóstico	<input type="checkbox"/>	
PARTE 2a PACIENTES - antecedentes	<input type="checkbox"/>	
PARTE 2b CONTROLES - antecedentes	<input type="checkbox"/>	
PARTE 3 PACIENTES E CONTROLES dados pessoais e exposição ambiental	<input type="checkbox"/>	
PARTE 4 – PACIENTES UPDRS	<input type="checkbox"/>	
Extração de sangue	<input type="checkbox"/>	



Parte 2A PACIENTES - Antecedentes demográficos, clínicos e familiares

1. Sintomas iniciais:

bradicinesia rigidez tremor instabilidade postural outro:

2. Localização do sintoma inicial?

cabeça, rosto, pescoço MSD MID MSE MIE, outro:

	Idade	ano
3. início dos sintomas motores	anos	
4. primeiro diagnóstico por um médico	anos	

5. Atualmente em uso de agonista?

NÃO

SIM, desde o ano () até o ano ()

6. Se não está atualmente em uso de agonista, usou antes?

NÃO

SIM, desde o ano () até o ano ()

7. Atualmente em uso de levodopa?

NÃO

SIM, desde o ano () até o ano ()

8. Se não está atualmente em uso atual de levodopa, usou antes?

NÃO

SIM, desde o ano () até o ano ()

14. ANCESTRAIS DO PACIENTE (marque todos):

Africano Ameríndio Asiático Europeu Judeu Árabe outro:

15. DETALHES DOS ANCESTRAIS FAMILIARES

(especificar a origem dos ancestrais, ex: Portugal, etc.)

Maternos:

Paternos:

16. Etnia: Hispanoamericano Não-hispânico

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DOENÇA DE PARKINSON

17. Mais alguém da família tem DP?

SIM NÃO POSSIVELMENTE NÃO SABE



**ESPECIFICAR O NÚMERO DE SUJEITOS AFETADOS OU NÃO PELA DOENÇA DE
PARKINSON NA FAMÍLIA**

AFETADO= diagnóstico feito por médico

POSSIVELMENTE AFETADO= sintomas sugestivos de DP, mas não diagnosticado por médico

SEM A DOENÇA

Especificar o número:	TOTAL	AFETADO	POSSIVELMENTE AFETADO	SEM DOENÇA	NÃO SABE
Pai	1				
Mãe	1				
Irmãs					
Irmãos					
Filhas					
Filhos					
Sobrinhas/Sobrinhos					
avó materna	1				
avô materno	1				
tias maternas					
tios maternos					
primos do lado materno					
avó paterno	1				
avô paterno	1				
tias paternas					
tios paternos					
primos do lado paterno					

18. Número total de parentes acometidos, pela doença de Parkinson:

19. outras doenças freqüentes na família:

demência tremor essencial HAS Diabetes Cardiopatia AVC Epilepsia Outra

Especificar:



HEREDOGRAMA

CARACTERIZAÇÃO DO PACIENTE NO PEDIGREE

0=caso índice

1=irmão do índice

2=filho(a) do índice

3=neto(a) do índice

4=mãe do índice

5=pai do índice

6=avô(ó) do índice

7=tio do índice

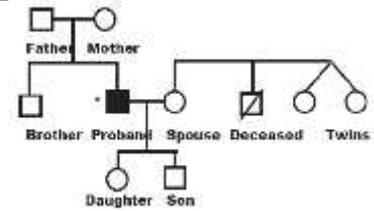
8=primo(a) do índice

9=esposo(a)

10=outro

REG DO CASO ÍNDICE:

TIPO: HCRP HCRP-Clinica Civil HCRP-externo CSE UNIFESP





**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Departamento de Neurociências e Ciências do
Comportamento

Tel: 16 36022548 Fax: 16 36330866



DATA DO PREENCHIMENTO

ASSINATURA:

NOME

REG:

TIPO TMHCRP TMHCRP-Clínica Civil TMCSE Cuiabá TMUNIFESP

SEXO: TMmasculino TMfeminino

DATA NASC:

Diagnóstico: TM CONTROLE

Data da coleta do DNA

CÓDIGO LARGÉ-PD: (adicione os 4 últimos dígitos do registro)

RPC

REVISÃO DO PROTOCOLO: CHECAR O PREENCHIMENTO CORRETO

	VERIFICADO	VERIFICADO POR:
Assinatura do TCLE	<input type="checkbox"/>	
PARTE 1 PACIENTES - critérios de diagnóstico	<input type="checkbox"/>	
PARTE 2a PACIENTES - antecedentes	<input type="checkbox"/>	
PARTE 2b CONTROLES - antecedentes	<input type="checkbox"/>	
PARTE 3 PACIENTES E CONTROLES dados pessoais e exposição ambiental	<input type="checkbox"/>	
PARTE 4 – PACIENTES UPDRS	<input type="checkbox"/>	
Extração de sangue	<input type="checkbox"/>	



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Departamento de Neurociências e Ciências do
Comportamento

Tel: 16 36022548 Fax: 16 36330866



14. ANCESTRAIS DO CONTROLE (marque todos):

Africano Ameríndio Asiático Europeu Judeu Árabe outro:

15. DETALHES DOS ANCESTRAIS FAMILIARES

(especificar a origem dos ancestrais, ex: Portugal, etc.)

Maternos:

Paternos:

16. Etnia: Hispano-americano Não-hispânico

ANTECEDENTES FAMILIARES DE DOENÇA DE PARKINSON

17. Mais alguém da família tem DP?

SIM NÃO POSSIVELMENTE NÃO SABE

ESPECIFICAR OS PACIENTES AFETADOS PELA DOENÇA DE PARKINSON

AFETADO= diagnóstico feito por médico

*POSSIVELMENTE AFETADO= sintomas sugestivos de DP, mas não diagnosticado por médico
SEM A DOENÇA*

Especificar o número:	TOTAL	AFETADO	POSSIVELMENTE AFETADO	SEM DOENÇA	NÃO SABE
Pai	1				
Mãe	1				
Irmãs					
Irmãos					
Filhas					
Filhos					
Sobrinhas/Sobrinhos					
avó materna	1				
avô materno	1				
tias maternas					
tios maternos					
primos do lado materno					
avó paterno	1				
avô paterno	1				
tias paternas					
tios paternos					
primos do lado paterno					

18. Número total de parentes acometidos, pela doença de Parkinson:

19. outras doenças freqüentes na família:

demência tremor essencial HAS Diabetes Cardiopatia AVC Epilepsia Outra

Especificar:



QUESTIONÁRIO SOBRE SINTOMAS PRÉ-CLÍNICOS		
Você perdeu o olfato?	Sim	não não sabe
Você perdeu a iniciativa e o ânimo?	Sim	não não sabe
Você está mais nervoso, mais ansioso e com mais medo do que antes?	Sim	não não sabe
Você está mais triste, deprimido ou se sentindo sem esperança?	Sim	não não sabe
Você está com o intestino mais preso que antes?	Sim	não não sabe
Você está com o sono agitado, faz gestos dormindo como se estivesse acenando, cumprimentando chutando ou brigando?	Sim	não não sabe
Por causa desses movimentos durante o sono algumas vezes chegou a derrubar objetos que estavam ao lado da cama como o abajur, os óculos, etc.? Ou chegou a quase se machucar ou a machucar a esposa (o) com esses movimentos	Sim	não não sabe
Você mudou de personalidade ou comportamento?	Sim	não não sabe
Você precisa correr para ir ao banheiro para não deixar escapar urina na roupa?	Sim	não não sabe
Você começou a ter muito sono durante o dia?	Sim	não não sabe
Você começou a sentir dores pelo corpo?	Sim	não não sabe
Você começou a sentir lentidão ou rigidez?	Sim	não não sabe
Você começou a sentir desequilíbrio ou a cair com facilidade?	Sim	não não sabe
Você começou a sentir tremores em alguma parte do corpo?	Sim	não não sabe
Você em problemas com a sua memória?		
Não Sim, só às vezes, mas isso não me atrapalha no dia-a-dia	Sim, e isso me atrapalha no dia-a-dia Sim, e isso me traz sérios problemas no dia-a-dia	
OUTRO PROBLEMA?		
CARACTERIZAÇÃO DO CONTROLE NO PEDIGREE		
0=caso índice 1=irmão do índice 2=filho(a) do índice 3=neto(a) do índice	4=mãe do índice 5=pai do índice 6=avô(ó) do índice 7=tio do índice	8=primo(a) do índice 9=esposo(a) 10=outro
REG DO CASO ÍNDICE:	TIPO: HCRP HCRP-Clinica Civil HCRP-externo CSE UNIFESP	
ESCORE TOTAL NO EXAME MOTOR DA UPDRS:		



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Departamento de Neurociências e Ciências do
Comportamento

Tel: 16 36022548 Fax: 16 36330866



Por favor, preencha os campos abaixo:

NOME:

DATA DO PREENCHIMENTO:

ENDEREÇO:

BAIRRO: CIDADE:

ESTADO: CEP:

TELEFONES:

ANOTE ABAIXO QUAL É O SEU ESTADO CIVIL:

casado(a) solteiro(a) viúvo(a) separado(a)

outro, especifique:

ATÉ QUE SÉRIE DA ESCOLA VOCÊ ESTUDOU?

não estudou (menos de 1 ano na escola)

primário incompleto

primário completo

I grau(ginásio) incompleto

I grau(ginásio) completo

II grau (colegial) incompleto

II grau (colegial) completo

superior (faculdade) incompleto

superior (faculdade) completo

pós-graduação

NO TOTAL, QUANTOS ANOS VOCÊ ESTUDOU NA ESCOLA: Estudei _____ anos

VOCÊ É FILHO ADOTIVO: SIM NÃO

QUAL É A SUA ATIVIDADE PROFISSIONAL ATUAL?

profissional autônomo

empregado sem carteira assinada

empregado com carteira assinada

do lar

desempregado

aposentado por tempo de serviço ou idade

aposentado por invalidez

afastado por doença

outro. Especifique:

PAROU DE TRABALHAR POR CAUSA DA DOENÇA DE PARKINSON? sim não



Por favor, responda às perguntas abaixo.

Se você tiver alguma dúvida em algum item, deixe para completar a resposta durante a consulta com o médico que fará a sua avaliação.

DATA DO PREENCHIMENTO: ___ / ___ / 201__.

PERGUNTAS SOBRE FUMO

1. Você fumou pelo menos 100 cigarros (5 maços) durante a toda a sua vida?

Sim Não (Se a resposta for NÃO, vá direto à pergunta número 5)

2. Durante o tempo que fumou, quantos cigarros você fumou em média por dia e por quanto tempo?

Marque todas as alternativas que precisar

menos de ½ maço por dia durante _____ anos.

½ maço, ou mais que ½ maço mas menos que 1 maço por dia durante _____ anos.

1 maço, ou mais que 1 maço mas menos que 2 maços por dia durante _____ anos.

2 maços ou mais por dia durante _____ anos.

3. Com que idade começou a fumar?

Comecei a fumar com _____ anos.

4. Você ainda fuma?

Sim Não. Se não, com que idade parou de fumar? Com _____ anos.

PERGUNTAS SOBRE O USO DE MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Anti-inflamatórios são medicamentos usados normalmente para tratar dor de qualquer tipo como ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, indometacina, piroxicam, rofecoxib, etc.

ATENÇÃO: AS PERGUNTAS ABAIXO SÃO SOBRE O USO DESSES MEDICAMENTOS, MAS NÃO ESTAMOS PERGUNTANDO SOBRE MEDICAMENTOS COMO ASPIRINA (AAS), PARACETAMOL (TYLENOL) OU DAPIRONA (NOVALGINA)

5. Com que frequência e por quanto tempo você toma (ou tomou) medicamentos do tipo ANTI-INFLAMATÓRIOS por sua própria conta e por quanto tempo?

Nunca.

menos de 1 vez por semana durante _____ anos.

entre 1 e 4 vezes por semana durante _____ anos.

entre 5 e 10 vezes por semana durante _____ anos.

mais de 10 vezes por semana durante _____ anos.

6. Com que frequência e por quanto tempo você toma (ou tomou) medicamentos do tipo ANTI-INFLAMATÓRIOS com receita médica e por quanto tempo?

Nunca.

menos de 1 vez por semana durante _____ anos.

entre 1 e 4 vezes por semana durante _____ anos.

entre 5 e 10 vezes por semana durante _____ anos.

mais de 10 vezes por semana durante _____ anos.

7. Com que frequência você toma, ou tomou, ASPIRINA (AAS), e por quanto tempo?



Nunca.

menos de 1 vez por semana durante _____ anos.

entre 1 e 4 vezes por semana durante _____ anos.

entre 5 e 10 vezes por semana durante _____ anos.

mais de 10 vezes por semana durante _____ anos.

PERGUNTAS SOBRE INGESTÃO DE CAFEÍNA

8. Quanto CAFÉ você bebe, ou bebeu, e durante quanto tempo?

Marque todas as alternativas que precisar

Nunca.

menos de 2 xícaras por semana durante _____ anos.

entre 2 e 6 xícaras por semana durante _____ anos.

entre 1 e 2 xícaras por dia durante _____ anos.

entre 3 e 5 xícaras por dia durante _____ anos.

mais de 6 xícaras por dia durante _____ anos.

9. Com que idade você começou a beber café?

Aos _____ anos

10. Você ainda bebe café?

Sim Não Se não, com que idade parou de beber? Com _____ anos.

11. Quanto CHÁ do tipo “CHÁ MATE”, “CHÁ PRETO” ou “CHÁ VERDE”, você bebe, ou bebeu, e durante quanto tempo?

Marque todas as alternativas que precisar

Nunca.

menos de 2 xícaras por semana durante _____ anos.

entre 2 e 6 xícaras por semana durante _____ anos.

entre 1 e 2 xícaras por dia durante _____ anos.

entre 3 e 5 xícaras por dia durante _____ anos.

mais de 6 xícaras por dia durante _____ anos.

12. Com que idade começou a beber CHÁ do tipo “CHÁ MATE”, “CHÁ PRETO” ou “CHÁ VERDE”?

Aos _____ anos.

13. Você ainda bebe CHÁ do tipo “CHÁ MATE”, “CHÁ PRETO” ou “CHÁ VERDE”?

Sim Não. Se não, com que idade parou de beber? Com _____ anos.

14. Quanto REFRIGERANTE você bebe, ou bebeu, e durante quanto tempo?

Marque todas as alternativas que precisar

Nunca.

menos de 2 latas (4 copos) por semana durante _____ anos.

entre 2 e 6 latas (4 e 12 copos) por semana durante _____ anos.

entre 1 e 2 latas (2 e 4 copos) por dia durante _____ anos.

entre 3 e 5 latas (6 e 10 copos) por dia durante _____ anos.

mais de 6 latas (12 copos) por dia durante _____ anos.



15. Com que idade começou a beber REFRIGERANTE?

Aos _____ anos.

16. Você ainda bebe REFRIGERANTE?

Sim Não Se não, com que idade parou de beber? Com _____ anos.

PERGUNTAS SOBRE SUA RESIDÊNCIA

17. Durante o período da sua vida que vai DO SEU NASCIMENTO ATÉ OS 17 ANOS DE IDADE, onde você residiu a maior parte do tempo?

- em uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
- na periferia de uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
- em uma cidade média, com 100mil a 250 mil habitantes
- em uma cidade pequena, com 25 mil a 99 mil habitantes
- em uma cidade muito pequena, com 2 mil a 24 mil habitantes
- em uma fazenda na zona rural
- na zona rural, mas não em uma fazenda

18. Sua casa era próxima de plantações (a plantação era a menos de 400 metros?)

Sim Não Não sabe

Se sim, qual era o tipo de plantação? Plantação de _____.

19. Qual era a origem da água que vocês usavam para beber nessa residência?

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------|
| água encanada da rede municipal | água da chuva |
| água engarrafada ou mineral | água de rio/lago/represa/açude |
| água de nascente | outra origem, especifique: |
| água de um poço da comunidade | .- |
| água de um poço particular | não sabe dizer |

21. Durante o período da sua vida que vai DOS 18 AOS 25 ANOS DE IDADE, onde você residiu a maior parte do tempo?

- em uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
- na periferia de uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
- em uma cidade média, com 100mil a 250 mil habitantes
- em uma cidade pequena, com 25 mil a 99 mil habitantes
- em uma cidade muito pequena, com 2 mil a 24 mil habitantes
- em uma fazenda na zona rural
- na zona rural, mas não em uma fazenda

21. Sua casa era próxima de plantações (a plantação era a menos de 400 metros?)

Sim Não Não sabe

Se sim, qual era o tipo de plantação? Plantação de _____.

22. Qual era a origem da água que vocês usavam para beber nessa residência?

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------|
| água encanada da rede municipal | água da chuva |
| água engarrafada ou mineral | água de rio/lago/represa/açude |
| água de nascente | outra origem, especifique: |
| água de um poço da comunidade | .- |



água de um poço particular

não sabe dizer

23. Durante o período da sua vida que vai DOS 26 AOS 40 ANOS DE IDADE, onde você residiu a maior parte do tempo?

- em uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
- na periferia de uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
- em uma cidade média, com 100mil a 250 mil habitantes
- em uma cidade pequena, com 25 mil a 99 mil habitantes
- em uma cidade muito pequena, com 2 mil a 24 mil habitantes
- em uma fazenda na zona rural
- na zona rural, mas não em uma fazenda

24. Sua casa era próxima de plantações (a plantação era a menos de 400 metros?)

Sim Não Não sabe

Se sim, qual era o tipo de plantação? Plantação de _____.

25. Qual era a origem da água que vocês usavam para beber nessa residência?

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------|
| água encanada da rede municipal | água da chuva |
| água engarrafada ou mineral | água de rio/lago/represa/açude |
| água de nascente | outra origem, especifique: |
| água de um poço da comunidade | • |
| água de um poço particular | não sabe dizer |

26. Durante o período da sua vida que vai DOS 41 AOS 60 ANOS DE IDADE, onde você residiu a maior parte do tempo?

- em uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
- na periferia de uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
- em uma cidade média, com 100mil a 250 mil habitantes
- em uma cidade pequena, com 25 mil a 99 mil habitantes
- em uma cidade muito pequena, com 2 mil a 24 mil habitantes
- em uma fazenda na zona rural
- na zona rural, mas não em uma fazenda

27. Sua casa era próxima de plantações (a plantação era a menos de 400 metros?)

Sim Não Não sabe

Se sim, qual era o tipo de plantação? Plantação de _____.

28. Qual era a origem da água que vocês usavam para beber nessa residência?

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------|
| água encanada da rede municipal | água da chuva |
| água engarrafada ou mineral | água de rio/lago/represa/açude |
| água de nascente | outra origem, especifique: |
| água de um poço da comunidade | • |
| água de um poço particular | não sabe dizer |



29. Durante o período da sua vida que vai DOS 61 ANOS DE IDADE ATÉ HOJE, onde você residiu a maior parte do tempo?

- em uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
- na periferia de uma cidade grande com + de 250 mil habitantes
- em uma cidade média, com 100mil a 250 mil habitantes
- em uma cidade pequena, com 25 mil a 99 mil habitantes
- em uma cidade muito pequena, com 2 mil a 24 mil habitantes
- em uma fazenda na zona rural
- na zona rural, mas não em uma fazenda

30. Sua casa era próxima de plantações (a plantação era a menos de 400 metros?)

Sim Não Não sabe

Se sim, qual era o tipo de plantação? Plantação de _____.

31. Qual era a origem da água que vocês usavam para beber nessa residência?

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------|
| água encanada da rede municipal | água da chuva |
| água engarrafada ou mineral | água de rio/lago/represa/açude |
| água de nascente | outra origem, especifique: |
| água de um poço da comunidade | - |
| água de um poço particular | não sabe dizer |

PERGUNTAS SOBRE O USO DO ÁLCOOL

32. Durante a vida você bebeu álcool (cerveja, vinho, cachaça, licor) regularmente? Quer dizer, você tomou alguma bebida alcoólica toda semana por pelo menos 6 meses?

Sim Não Não sabe. (Em caso negativo vá direto à pergunta 38)

33. Com que idade começou a beber álcool regularmente?

Aos _____ anos, ou não sabe

34. Atualmente você bebe álcool regularmente?

Sim Não Não sabe.

35. Com que idade você parou de beber álcool regularmente?

Aos _____ anos, ou não sabe, ou continua a beber álcool regularmente

36. Durante quantos anos você bebeu álcool regularmente?

Durante _____ anos, ou não sabe

37. Para termos uma idéia geral de quanto você bebia ou bebe, durante o tempo em que você bebeu álcool regularmente, quantas doses de bebida alcoólica você tomava ou toma em média por semana?

Em média _____ ~ doses, ~ copos, ~ garrafas, ~ latas (marque uma) **DE** ~ cerveja, ~ cachaça ou destilado, ~ vinho, ~ licor (marque uma), **OU NÃO SABE**



PERGUNTAS SOBRE TRAUMATISMO DE CRANIO

38. Alguma vez você sofreu um trauma, choque ou pancada na cabeça que provocou um desmaio ou amnésia, isto é, um esquecimento dos fatos ocorridos?

(Isso pode ter acontecido em decorrência de atividades esportivas, quedas, brigas, acidentes de automóvel ou por qualquer outro motivo. Essa pergunta é sobre traumatismos na cabeça que ocorreram em qualquer idade, desde a infância até agora)

Sim Possivelmente Não não sabe

39. Quantos traumatismos na cabeça desse tipo você sofreu na sua vida toda?

1 2 3 4 mais de 4

40. Em que idade ocorreram esses traumatismos?

1º traumatismo aos _____ anos de idade, no ano de _____.

2º traumatismo aos _____ anos de idade, no ano de _____.

3º traumatismo aos _____ anos de idade, no ano de _____.

4º traumatismo aos _____ anos de idade, no ano de _____.

5º traumatismo aos _____ anos de idade, no ano de _____.

Comentários sobre os traumas:

PERGUNTAS SOBRE O SEU TRABALHO

41. Qual foi a profissão ou trabalho que você exerceu por mais tempo na sua vida?

Foi _____.

42. Durante quantos anos você exerceu esse trabalho ou profissão?

Durante _____ anos.

42.1 Você já trabalhou na lavoura?

Sim Não Não sabe.

42.2 Se sim, durante quantos anos você trabalhou na lavoura?

Durante _____ anos, ou ~ não sabe.

43. Você já trabalhou com metais pesados como Arsênio, Cádmiio, Cromo, Cobre, Chumbo, Mercúrio, Manganês, Níquel ou Zinco?

Sim Não Não sabe. (Em caso negativo vá direto à pergunta 45)

Em caso positivo, com que metal?

Com _____.

44. Durante quantos anos você trabalhou com metais pesados?

Durante _____ anos, ou ~ não sabe.



PERGUNTAS SOBRE USO DE PESTICIDAS NO TRABALHO

45. Durante sua vida você teve algum emprego em que você misturava ou aplicava algum tipo de pesticida ou "veneno", como herbicidas (mata-mato ou mata ervas daninhas), fungicidas (mata-fungos, mata-mofo), inseticidas (mata-insetos), raticidas (mata-rato), ou fumigação (aplicação de fumaças com venenos para matar fungos, mofos ou insetos)?

Sim Não Não sabe. (Em caso negativo vá direto à pergunta 48)

46. Durante quantos anos você trabalhou aplicando ou misturando "venenos"?

Durante _____ anos, ou ~ não sabe.

47. Durante esses anos todos, mais ou menos quantos dias por ano você mexeu com "venenos"?

1 a 5 dias ao ano

6 a 10 dias ao ano

11 a 30 dias ao ano

mais de 30 dias ao ano

não sabe

PERGUNTAS SOBRE USO DE PESTICIDAS FORA DO TRABALHO

48. Durante a sua vida você usou alguma vez produtos para matar insetos ou outras pragas, plantas, mato, mofo, etc., dentro ou ao redor da sua casa, ou no jardim, ou para tratar seu animal de estimação?

Sim Não Não sabe. (Em caso negativo vá direto à pergunta 48)

49. Durante quantos anos você usou esses "venenos" fora do trabalho?

Durante _____ anos, ou ~ não sabe.

50. Durante esses anos todos, mais ou menos quantos dias por ano você mexeu com "venenos" fora do trabalho?

1 a 5 dias ao ano

6 a 10 dias ao ano

11 a 30 dias ao ano

mais de 30 dias ao ano

não sabe



PERGUNTAS SOBRE ATIVIDADE FÍSICA

São consideradas atividades físicas aquelas atividades que você faz e que você percebe que aumentam o seu batimento cardíaco ou a sua respiração. Você deve considerar qualquer atividade física que você faz por qualquer motivo,, quer seja no seu trabalho ou no seu lazer

Atividades físicas leves: *são aquelas em que seu batimento cardíaco ou respiração aumentam um pouco, mas você ainda pode falar ou cantar sem dificuldade durante a atividade (por exemplo: caminhar, limpar a casa, etc.)*

Atividades físicas moderadas: *são aquelas em que seu batimento cardíaco ou respiração aumentam bastante, mas você ainda pode falar com alguma dificuldade durante a atividade (por exemplo: caminhar rápido, nadar devagar, aula de ginástica, dançar, etc.)*

Atividades físicas intensas: *são aquelas em que seu batimento cardíaco ou respiração aumentam demais, é difícil falar durante a atividade (por exemplo: correr, jogar futebol, jogar tênis, nadar rápido, etc.)*

51. Durante o período da sua vida que vai **DOS 10 AOS 25 ANOS DE IDADE**, como eram as suas atividades físicas?

- Eu raramente fazia atividades físicas de qualquer intensidade
- Eu fazia um pouco de atividade física leve ou moderada
- Eu fazia atividades físicas leves toda semana
- Eu fazia atividades físicas moderadas toda semana
- Eu fazia atividades físicas intensas toda semana

52. Durante o período da sua vida que vai **DOS 26 AOS 40 ANOS DE IDADE**, como eram as suas atividades físicas?

- Eu raramente fazia atividades físicas de qualquer intensidade
- Eu fazia um pouco de atividade física leve ou moderada
- Eu fazia atividades físicas leves toda semana
- Eu fazia atividades físicas moderadas toda semana
- Eu fazia atividades físicas intensas toda semana

53. Durante o período da sua vida que vai **DOS 41 ATÉ O INÍCIO DA DOENÇA DE PARKINSON OU ATÉ HÁ 5 ANOS ATRÁS**, como eram as suas atividades físicas?

- Eu raramente fazia atividades físicas de qualquer intensidade
- Eu fazia um pouco de atividade física leve ou moderada
- Eu fazia atividades físicas leves toda semana
- Eu fazia atividades físicas moderadas toda semana
- Eu fazia atividades físicas intensas toda semana

54. **ATUALMENTE**, como são as suas atividades físicas?

- Eu raramente faço atividades físicas de qualquer intensidade
- Eu faço um pouco de atividade física leve ou moderada
- Eu faço atividades físicas leves toda semana
- Eu faço atividades físicas moderadas toda semana
- Eu faço atividades físicas intensas toda semana



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Departamento de Neurociências e Ciências do
Comportamento

Tel: 16 36022548 Fax: 16 36330866



MDS-UPDRS			3.3a	Rigidez - cervical	
DATA DO EXAME:			3.3b	Rigidez - MSD	
1A Fonte de informação: Paciente Cuidador ambos			3.3c	Rigidez - MSE	
			3.3d	Rigidez - MID	
PARTE 1			3.3e	Rigidez - MIE	
1.1	Comprometimento cognitivo		3.4a	Batida dos dedos - MSD	
1.2	Alucinações ou Psicose		3.4b	Batida dos dedos - MSE	
1.3	Humor Deprimido		3.5a	Movimentos manuais - MSD	
1.4	Ansiedade		3.5b	Movimentos manuais - MSE	
1.5	Apatia		3.6a	Pronação/supinação - MSD	
1.6	Sintomas da SDR		3.6b	Pronação/supinação - MSE	
Quem preencheu o questionário? Paciente			3.7a	Batida dos dedos - MSD	
Cuidador ambos			3.7b	Batida dos dedos - MSE	
1.7	Problemas de sono		3.8a	Agilidade das pernas - MID	
1.8	Sonolência Diurna		3.8b	Agilidade das pernas - MIE	
1.9	Dor e outras sensações		3.9	Levantando da cadeira	
1.10	Problemas urinários		3.10	Marcha	
1.11	Constipação		3.11	Congelamento da marcha	
1.12	Tontura ao levantar		3.12	Estabilidade postural	
1.13	Fadiga		3.13	Postura	
PARTE 2			3.14	Espontaneidade global de mo	
2.1	Fala		3.15a	Tremor postural - MSD	
2.2	Saliva e babação		3.15b	Tremor postural - MSE	
2.3	Mastigação e deglutição		3.16a	Tremor cinético - MSD	
2.4	Alimentação		3.16a	Tremor cinético - MSE	
2.5	Vestir		3.17a	Tremor repouso amp - MSD	
2.6	Higiene		3.17b	Tremor repouso amp - MSE	
2.7	Escrita		3.17c	Tremor repouso amp - MID	
2.8	Praticar hobbies e outras atividade		3.17d	Tremor repouso amp - MIE	
2.9	Virar na cama		3.17e	Tremor repouso amp - lábios/mand	
2.10	Tremor		3.18	Constância do tremor	
2.11	Levantar da cama		Há discinesias?		não sim
2.12	Marcha e Equilíbrio		As discinesias interferem com o exame?		não sim
2.13	Congelamento (Freezing)		Estádio de Hoehn & Yahr		
3a	Está usando medicação?	não sim	PARTE 4		
3b	Estado clínico	ON OFF	4.1	Tempo com discinesias	
3c	Está usando levodopa?	não sim	4.2	Impacto funcional das discin	
3c1	Se sim, minutos da última tomada:		4.3	Tempo em OFF	
PARTE 3			4.4	Impacto funcional flutuações	
3.1	Fala		4.5	Complexidade flutuações	
3.2	Expressão facial		4.6	Distonia dolorosa em OFF	



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo genético na Doença de Parkinson – Participação no Estudo Multicêntrico Latino-Americano em Genética na Doença de Parkinson. Voluntários normais

Os estudos genéticos em pacientes com Doença de Parkinson têm contribuído para uma maior compreensão sobre a forma como esta doença se instala e os mecanismos envolvidos em sua progressão. No futuro, espera-se que estes conhecimentos auxiliem na criação de medicações mais eficazes para o tratamento desta doença.

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo científico denominado Estudo genético na Doença de Parkinson – Estudo Multicêntrico Latino-Americano na doença de Parkinson. Para participar deste estudo você não poderá ter o diagnóstico de doença de Parkinson ou qualquer outra doença neurológica.

Este estudo se realizará da seguinte forma:

- Você fará uma consulta médica feita por um neurologista do setor para se certificar que poderá participar do estudo como voluntário (a). O nosso projeto de pesquisa não envolve qualquer tipo de tratamento ou acompanhamento médico. Caso você venha a necessitar de acompanhamento médico deverá realizá-lo junto ao seu médico assistente
- Você terá que fazer uma coleta de sangue. Durante a coleta de sangue de uma veia do antebraço, você poderá sentir algum desconforto pela picada da agulha e poderá apresentar uma mancha roxa por alguns dias, no local onde o sangue for coletado, mas isso nem sempre acontece. Se isso vier a ocorrer, os pesquisadores deste estudo estarão à sua disposição para esclarecimentos e orientações. O sangue colhido será utilizado para estudar as características genéticas dos voluntários.
- O procedimento e análise das amostras se realizarão em colaboração com outra instituição (internacional) com grande experiência na investigação das causas genéticas desta enfermidade, o laboratório do Dr. Cyrus Zabetian em Seattle, WA. Sempre será garantido o seu anonimato durante todo o processo.
- O seu material genético (DNA) ficará estocado no Laboratório de Neurologia Experimental e Aplicada e amostras serão enviadas para o laboratório do Dr. Cyrus Zabetian em Seattle, WA.
- As amostras de sangue não terão nenhum dado que possa identificá-lo, já que serão codificadas por letras e números previamente ao seu envio ao laboratório. Estas amostras de sangue serão utilizadas unicamente para os objetivos do estudo e nunca poderão ser motivo de transação comercial. Caso a análise inicial do seu material não detecte qualquer alteração, ele poderá ser utilizado na pesquisa de outros genes que venham a ser descobertos no futuro, após aprovação dos novos projetos pelo Comitê de Ética em Pesquisa e se for o caso pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Departamento de Neurociências e Ciências do
Comportamento
Tel: 16 36022548 Fax: 16 36330866



(CONEP). Você será contatado para conceder ou não a autorização para uso do material em futuros projetos. Caso isto não seja possível, será justificado perante o Comitê de Ética.

Rubrica do paciente _____

- Você pode ou não autorizar a estocagem do seu material genético (caso o mesmo não tenha sido totalmente utilizado neste estudo) Laboratório de Neurologia Experimental e Aplicada ou no laboratório do Dr Cyrus Zabetian, em Seattle. Caso você não autorize, o material remanescente será devidamente destruído, respeitando as normas de descarte de material biológico padronizadas.

Os resultados serão mantidos sob estrita confidencialidade de acordo com o estabelecido pelos critérios da boa prática clínica e a Declaração de Helsinki. Os resultados poderão ser publicados em revistas científicas garantindo em todo momento o anonimato.

- Você tem o direito de querer ou não ser informado sobre o resultado do seu exame. Caso deseje conhecer o resultado do seu exame, deverá nos informar no ato da coleta de sangue. O resultado do exame será entregue ao seu médico assistente, o qual ficará responsável por comunicar-lhe o resultado.
- A sua identidade não será revelada, apenas os pesquisadores responsáveis pelo estudo terão acesso aos seus dados.
- Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
- O estudo será totalmente gratuito, você não terá que pagar nada por ele e nem receberá compensação financeira pelo mesmo.
- Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Vitor Tumas, que pode ser encontrado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Disciplina de Neurologia, Setor de distúrbios do Movimento. Telefone(s) 3602 2436, 3602 2391. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Av. Bandeirantes, 3.900 - Campus Universitário - Monte Alegre - 14.048-900 E-mail: cep@hcrp.fmrp.usp.br
- É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo. Caso você não queira ou desista de participar desse estudo, isto não o prejudicará em nada com relação ao seu acompanhamento médico de rotina, caso venha a necessitar do mesmo.



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Departamento de Neurociências e Ciências do
Comportamento
Tel: 16 36022548 Fax: 16 36330866



- Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos o participante tem direito a tratamento médico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Rubrica do paciente _____

DECLARAÇÃO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Estudo genético na Doença de Parkinson. – Estudo Multicêntrico Latino-Americano na doença de Parkinson." Eu discuti com a Dr. Vitor Tumas e/ou _____ sobre a minha decisão em
(médico pesquisador)
participar deste estudo.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____ o estoque do meu material genético após o
(Autorizo/Não autorizo)

término deste estudo. Caso autorize o estoque do meu material genético concordo em ser contatado para autorizar ou não o uso do meu material estocado, caso outro estudo seja realizado no futuro após aprovação do Comitê de Ética.

Nome completo do Paciente _____

_____/_____/_____
Assinatura do paciente ou representante legal Data

_____/_____/_____
Assinatura da testemunha Data

Endereço do Paciente: _____
Rua



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Departamento de Neurociências e Ciências do
Comportamento
Tel: 16 36022548 Fax: 16 36330866



Bairro

Cidade/Estado

CEP

Telefone residencial

Telefones para recados

Rubrica do paciente _____

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

____/____/____
Data



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Estudo genético na Doença de Parkinson – Participação no Estudo Multicêntrico
Latino-Americano em Genética na Doença de Parkinson.
Pacientes

Os estudos genéticos em pacientes com Doença de Parkinson têm contribuído para uma maior compreensão sobre a forma como esta doença se instala e os mecanismos envolvidos em sua progressão. No futuro, espera-se que estes conhecimentos auxiliem na criação de medicações mais eficazes para o tratamento desta doença.

Você está sendo convidado a participar de um estudo científico denominado Estudo genético na Doença de Parkinson – Contribuição ao Estudo Multicêntrico Latino-Americano em genética na doença de Parkinson. Este estudo visa esclarecer se você tem alguma alteração genética que esteja contribuindo para a sua doença ou de seu familiar. Sua participação neste estudo é voluntária, em qualquer momento poderá retirar seu consentimento sem ter que dar qualquer explicação, e sem que isto repercuta em seus cuidados médicos.

Este estudo se realizará da seguinte forma:

- Em uma consulta de rotina no Ambulatório de Distúrbios do Movimento, você será avaliado por um neurologista do setor. Serão coletados dados em um questionário sobre antecedentes familiares e aspectos clínicos que estará codificado para proteger sua identidade. Importante ressaltar que o seu acompanhamento médico continuará sendo feito pelo seu médico assistente, o nosso projeto não envolve qualquer tipo de tratamento ou acompanhamento médico. Quaisquer dúvidas a respeito de seu diagnóstico deverão ser esclarecidas junto ao seu médico assistente.
- Você terá que fazer uma coleta de sangue. Durante a coleta de sangue de uma veia do antebraço, você poderá sentir algum desconforto pela picada da agulha e poderá apresentar uma mancha roxa por alguns dias, no local onde o sangue for coletado, mas isso nem sempre acontece. Se isso vier a ocorrer, os pesquisadores deste estudo estarão à sua disposição para esclarecimentos e orientações.
- O sangue colhido será utilizado para o estudo genético da sua doença ou doença do seu familiar.
- O seu material genético (DNA) ficará estocado no Laboratório de Neurologia Experimental e Aplicada e amostras serão enviadas para o laboratório do Dr. Cyrus Zabetian em Seattle, WA.
- A análise das amostras se realizará em colaboração com outra instituição (internacional) com grande experiência na investigação das causas genéticas desta enfermidade, o laboratório do Dr. Cyrus Zabetian em Seattle, WA, sempre garantindo o anonimato do paciente durante todo o processo. As amostras de sangue não terão nenhum dado que possa identificar o paciente, já que estarão codificadas por letras e números previamente ao envio ao laboratório. Estas amostras de sangue serão utilizadas unicamente para os objetivos do estudo e nunca poderão ser motivo de transação

PARTE 4 – PACIENTES UPDRS



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Departamento de Neurociências e Ciências do
Comportamento
Tel: 16 36022548 Fax: 16 36330866



comercial. Caso a análise inicial do seu material não detecte qualquer alteração, ele poderá ficar guardado e ser utilizado na pesquisa de outros genes que venham a ser descobertos no futuro, após aprovação dos novos projetos pelo Comitê de Ética em Pesquisa e se for o caso pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Você será contatado para conceder ou não a autorização para uso do material em futuros projetos. Caso isto não seja possível, será justificado perante o Comitê de Ética.

- Você pode ou não autorizar a estocagem do seu material genético (caso o mesmo não tenha sido totalmente utilizado neste estudo) Laboratório de Neurologia Experimental e Aplicada ou no laboratório do Dr Cyrus Zabetian, em Seattle. Caso você não autorize, o material remanescente será devidamente destruído, respeitando as normas de descarte de material biológico padronizadas.

Os resultados serão mantidos sob estrita confidencialidade de acordo com o estabelecido pelos critérios da boa prática clínica e a Declaração de Helsinki. Os resultados poderão ser publicados em revistas científicas garantindo em todo momento o anonimato.

- Você tem o direito de querer ou não ser informado sobre o resultado do seu exame. Caso deseje conhecer o resultado do seu exame, deverá nos informar no ato da coleta de sangue. O resultado do exame será entregue ao seu médico assistente, o qual ficará responsável por comunicar-lhe o resultado e prestar todos os esclarecimentos sobre o exame, através de aconselhamento genético. O aconselhamento genético será realizado por um dos médicos pesquisadores, que lhe irá informar sobre a evolução de sua doença e a possibilidade de transmissão genética no caso de ser detectada a alteração genética estudada. Você não precisará pagar nada por isso. Você deverá manter seu endereço e telefone constantemente atualizados junto ao seu médico assistente, para que possa ser contatado pelo mesmo e informado sobre estes resultados ou resultados futuros que possam ser de seu interesse.

Rubrica do paciente _____

- A sua identidade não será revelada, apenas os pesquisadores responsáveis pelo estudo terão acesso aos seus dados.
- Se um parente seu fizer parte do estudo, ele também terá que ler e assinar o termo de consentimento.
- Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
- O estudo será totalmente gratuito, você não terá que pagar nada por ele e nem receberá compensação financeira pelo mesmo.
- Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Vitor Tumas, que pode ser encontrado no Hospital das Clínicas de



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Departamento de Neurociências e Ciências do
Comportamento
Tel: 16 36022548 Fax: 16 36330866



Ribeirão Preto, Disciplina de Neurologia, Setor de Distúrbios do Movimento.
Telefone(s) 3602 2436, 3602 2391. Se você tiver alguma consideração ou dúvida
sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)
– Av. Bandeirantes, 3.900 - Campus Universitário - Monte Alegre - 14.048-900 E-
mail: cep@hcrp.fmrp.usp.br

- É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo. Caso você não queira ou desista de participar desse estudo, isto não o prejudicará em nada com relação ao seu acompanhamento médico de rotina, caso venha a necessitar do mesmo.
- Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos, o participante tem direito a tratamento médico na Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Rubrica do paciente _____



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Departamento de Neurociências e Ciências do
Comportamento
Tel: 16 36022548 Fax: 16 36330866



DECLARAÇÃO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o “Estudo genético na Doença de Parkinson - Contribuição ao Estudo Multicêntrico Latino-Americano em doença de Parkinson”. Eu discuti com a Dr. Vitor Tumas e/ou _____ sobre

(médico pesquisador)

a minha decisão em participar deste estudo

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____ o estoque do meu material genético após o

(Autorizo/Não autorizo)

término deste estudo. Caso autorize o estoque do meu material genético concordo em ser contatado para autorizar ou não o uso do meu material estocado, caso outro estudo seja realizado no futuro após aprovação do Comitê de Ética.

Nome completo do Paciente _____

Assinatura do paciente ou representante legal

____/____/____
Data

Assinatura da testemunha

____/____/____
Data

Endereço do Paciente: _____

Rua

Bairro

Cidade/Estado

CEP

Telefone residencial

Telefones para recados

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

____/____/____
Data

Rubrica do paciente _____