

**U.** PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

# **Evolução da doença de Parkinson – operacionalização da decisão cirúrgica**

**Fernando Alexandre Pereira Mendes**

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor em Ciências Médicas submetida  
ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto  
2017

**Legislação e regulamentos aplicáveis ao Doutoramento em Ciências Médicas:**

Regulamento Geral dos Terceiros Ciclos de Estudos da Universidade do Porto, aprovado por despacho reitoral de 10 de abril de 2015 e publicado em Diário da República, 2.ª série, n.º 90 de 11 de maio de 2015, por Despacho n.º 4889/2015.

Decreto-lei n.º 63/2016 – Diário da República n.º 176/2016, Série I de 13 de setembro de 2016 do Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior.

Plano de estudos do doutoramento em Ciências Médicas, do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto.

## **Evolução da doença de Parkinson – operacionalização da decisão cirúrgica**

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor em Ciências Médicas submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto  
2017

### **Orientador**

Doutor António Fernando Bastos Lima  
Professor Catedrático Convidado Aposentado  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

### **Coorientadores**

Doutora Sara Marta Pereira dos Santos Cavaco  
Docente Externo, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto  
Coordenadora da Unidade de Neuropsicologia, Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar do Porto

Doutor Paul Krack  
Médecin Adjoint Agrégé  
Service de Neurologie, Département des Neurosciences Cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève; Département des Neurosciences Fondamentales, Faculté de Médecine, Université de Genève

Para Zé Pedro, Nonô e Alicinha  
À Alice

## Índice

Publicações e apresentações públicas .....	7
Publicações no âmbito da tese.....	7
Publicações relacionadas.....	8
Apresentações com resumo publicado.....	9
Comunicações orais .....	9
Cartazes .....	11
Abreviaturas .....	14
Resumo .....	16
Abstract .....	19
Capítulo I - Doença de Parkinson, revisão da literatura .....	22
1 – Revisão bibliográfica .....	22
1.1 – Definição de doença de Parkinson .....	22
1.1.1 – Critérios de diagnóstico de doença de Parkinson.....	23
1.2 – Epidemiologia da doença de Parkinson.....	27
1.3 – Neuropatologia na doença de Parkinson .....	28
1.3.1 - O sistema nervoso entérico .....	29
1.3.2 – O sistema olfativo .....	30
1.4 - Neuroanatomia funcional dos gânglios da base .....	32
1.5 - Heterogeneidade clínica da doença de Parkinson e progressão dos sintomas.....	35
1.6 – Tratamento da doença de Parkinson.....	37
1.6.1 – Tratamento médico .....	37
1.6.2 – Tratamento cirúrgico .....	41
Capítulo II – estudos.....	54
Procedimentos comuns a vários estudos .....	54
1.1 - Estudo 1. Apendicectomia pode atrasar a idade de início da doença de Parkinson .....	56
Questão.....	56
Objetivo .....	56
Hipótese .....	56
Sujeitos e procedimentos.....	57
Resultados.....	57
Discussão .....	59
1.2 - Estudo 2. Perturbação do olfato está relacionada com maior progressão da doença de Parkinson.....	61
Questão.....	61
Objetivo .....	62
Hipótese .....	62
Sujeitos e procedimentos.....	62

Resultados.....	63
Discussão.....	65
1.3 - Estudo 3. Modelos estatísticos de progressão da DP – valor preditivo no seguimento a 3 anos.....	67
Questão.....	67
Objetivo.....	67
Hipótese.....	67
Sujeitos e procedimentos.....	67
Resultados.....	70
Discussão.....	75
1.4 - Estudo 4. Seguimento a longo-termo da doença de Parkinson tratada com estimulação dos núcleos subtalâmicos – progressão dos sintomas e fatores preditivos.....	80
Questão.....	80
Objetivo.....	80
Hipótese.....	81
Sujeitos e procedimentos.....	81
Resultados.....	84
Discussão.....	91
Capítulo III – Discussão geral e conclusões.....	95
Capítulo IV - Bibliografia.....	99
Capítulo V - Agradecimentos.....	115

## **Publicações e apresentações públicas**

Deste trabalho resultaram quatro publicações e diversas apresentações em reuniões científicas, que menciono. Incluo publicações relacionadas, citadas no trabalho académico.

### **Publicações no âmbito da tese**

De acordo com o Artigo 34º do Decreto-Lei nº 115/2013, foram utilizados resultados das seguintes publicações:

Mendes A, Gonçalves A, Vila-Chã N, Calejo M, Moreira I, Fernandes J, Damásio J, Teixeira-Pinto A, Krack P, Bastos Lima A, Cavaco S. Statistical models of Parkinson's disease progression: predictive validity in a 3-year follow-up. Journal of Parkinson's Disease 2016; 6:793-804

Mendes A, Gonçalves A, Vila-Chã N, Moreira I, Fernandes J, Damásio J, Teixeira-Pinto A, Taipa R, Bastos Lima A, Cavaco S. Appendectomy may delay Parkinson's disease onset. Mov Disord 2015; 30:1404-1407

Cavaco S, Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Moreira I, Fernandes J, Damásio J, Teixeira-Pinto A, Bastos Lima A. Abnormal olfaction in Parkinson's disease is related to faster disease progression. Behav Neurol. 2015; 2015:976589

Mendes A, Teixeira-Pinto A, Gonçalves A, Vila-Chã N, Calejo M, Verdelho A, Silva C, Botelho L, Bastos Lima A, Cavaco S, Krack P. Long-term outcome of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease – symptom progression and predictive factors. **Em preparação.**

## Publicações relacionadas

Pollak P, Fraix V, Krack P, Moro E, Mendes A, Chabardes S, Koudsie A, Benabid AL. Treatment results: Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17Suppl3:S75-83

Pollak P, Krack P, Fraix V, Mendes A, Moro E, Chabardes S, Benabid AL. Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17Suppl3:S155-61

Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3: S188-97

Volkman J, Albanese A, Kulisevsky J, Tornqvist AL, Houeto JL, Pidoux B, Bonnet AM, Mendes A, Benabid AL, Fraix V, Van Blercom N, Xie J, Obeso J, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Schnitzler A, Timmermann L, Gironell AA, Molet AR, Scerrati M, Contarino MF, Romito L, Janssens M, Agid Y. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:1154-1161

Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkman J, Kulisevsky J, Obeso JA, Albanese A, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Benabid AL, Fraix V, Mendes A, Welter ML, Houeto JL, Cornu P, Dormont D, Tornqvist AL, Ekberg R, Schnitzler A, Timmermann L, Wojtecki L, Gironell A, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Bentivoglio AR, Contarino MF, Romito L, Scerrati M, Janssens M, Lang AE. Long-Term Results of a Multicenter Study on Subthalamic and Pallidal Stimulation in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2010; 25:578-586

Scelzo E, Mehrkens JH, Bötzel K, Krack P, Mendes A, Chabardès S, Polosan M, Seigneuret E, Moro E, Fraix V. Deep Brain Stimulation during Pregnancy and Delivery: Experience from a Series of "DBS Babies". *Front Neurol*. 2015 Sep 1;6:191



## Apresentações com resumo publicado

### Comunicações orais

Moreira I, Vila-Chã N, Gonçalves A, Moreira I, Cavaco S, Bastos Lima A, Mendes A. Flutuações motoras nos primeiros 5 anos da doença de Parkinson. Congresso de Neurologia 2013, Lisboa, novembro de 2013. Sinapse 2013; 13(2):77

Gonçalves A, Mendes A, Moreira I, Vila-Chã N, Bastos Lima A, Cavaco S. Apatia na Doença de Parkinson. Congresso da Sociedade Portuguesa das Doenças do Movimento, Vimeiro, março de 2013. Sinapse 2013; 1:210

Rua A, Gonçalves A, Moreira I, Cavaco S, Vila-Chã N, Bastos Lima A, Mendes A. Perturbação do controlo de impulsos na Doença de Parkinson. Congresso da Sociedade Portuguesa das Doenças do Movimento, Vimeiro, março de 2014. Sinapse 2014; 14(1):179

Vila-Chã N, Gonçalves A, Moreira I, Mendes A, Azevedo L, Cavaco S, Castro-Lopes J. Associação entre a dor e os sintomas motores na doença de Parkinson. Congresso da Sociedade Portuguesa das Doenças do Movimento, Vimeiro, março de 2014. Sinapse 2014; 14(1):178-179

Cavaco S, Gonçalves A, Moreira I, Damásio J, Vila-Chã N, Mendes A, Bastos Lima A. Validação Ecológica de Testes Cognitivos na Doença de Parkinson. Reunião da Sociedade Portuguesa de Neurologia, Coimbra, maio 2014. Sinapse 2014; 14(1):102

Vila-Chã N, Mendes A, Gonçalves A, Moreira I, Azevedo L, Cavaco S, Castro-Lopes J. Prevalência e características da dor na Doença de Parkinson. Reunião da Sociedade Portuguesa de Neurologia, Coimbra, maio de 2014. Sinapse 2014; 14(1):67

Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Moreira I, Bastos Lima A, Cavaco S. Sintomas não motores e atividades de vida diária na doença de Parkinson. Grupo de Estudos Envelhecimento Cerebral e Demências, 28ª Reunião, Aveiro, junho de 2014. Sinapse 2014; 2(14)

Samões R, Calejo M, Gonçalves A, Moreira I, Damásio J, Vila-Chã N, Bastos Lima A, Cavaco S, Mendes A. Sintomas axiais da Doença de Parkinson: efeito da idade de início da doença. Congresso de Neurologia 2014, Lisboa, novembro de 2014. Sinapse 2014; 14(2):82-83

Calejo M, Samões R, Rua A, Gonçalves A, Moreira I, Vila-Chã N, Damásio J, Cavaco S, Mendes A. Associação entre agonistas dopaminérgicos e múltiplas perturbações do controlo de impulsos na doença de Parkinson. Congresso de Neurologia 2014, Lisboa, novembro de 2014. Sinapse 2014; 14(2):83

Rua A, Calejo M, Gonçalves A, Moreira I, Damásio J, Vila-Chã N, Mendes A, Bastos Lima A, Cavaco S. Relação entre lateralidade dos sintomas iniciais e perturbação do controlo de impulsos na doença de Parkinson. Congresso de Neurologia 2014, Lisboa, novembro de 2014. Sinapse 2014; 14(2):83

Boleixa D, Gonçalves A, Bettencourt A, Leal B, Carvalho C, Brás S, Mendes A, Vila-Chã N, Damasio J, Moreira I, Fernandes J, Costa PP, Cavaco S, Silva B. Genetic variation in DRD3 and multiple Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. European Journal of Neurology 2015, 22(supplement S1):22

Calejo M, Gonçalves A, Moreira I, Fernandes J, Vila-Chã N, Damásio J, Bastos Lima A, Cavaco S, Mendes A. Sintomas não motores e qualidade de vida na doença de Parkinson. Congresso de Neurologia 2015, Lisboa, novembro de 2015. Sinapse 2015; 15(2):86

Vila-Chã N, Mendes A, Damásio J, Gonçalves A, Moreira I, Fernandes J, Azevedo LF, Castro-Lopes JM. Dor neuropática central na doença de Parkinson. Fórum de Neurologia 2016, Monte Real, Leiria, maio de 2016. Sinapse 2016; 16(1):84

Calejo M, Teixeira-Pinto A, Gonçalves A, Vila-Chã N, Verdelho A, Silva C, Cunha E, Botelho L, Bastos Lima A, Krack P, Cavaco S, Mendes A. Seguimento a longo-termo da doença de Parkinson tratada com estimulação dos núcleos subtalâmicos – progressão dos sintomas e fatores preditivos. Congresso da Sociedade Portuguesa das Doenças do Movimento, Ofir, março de 2017. Aguarda publicação na Sinapse

## **Cartazes**

Mendes A, Gonçalves A, Vila-Chã N, Moreira I, Cavaco S, Bastos Lima A. Association between gait and cognitive functioning in Parkinson's Disease. 23<sup>rd</sup> Meeting of the European Neurological Society, Barcelona, junho de 2013. Journal of Neurology 2013; 260(1Supplement):S140-141

Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Moreira I, Moreira I, Bastos Lima A, Cavaco S. Axial symptoms and cognitive functioning in Parkinson's disease. XXI World Congress of Neurology, Viena, Setembro de 2013. Journal of the Neurological Sciences, 2013 Out; 333(Suppl.1):e76.

Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Moreira I, Bastos Lima A, Cavaco S. Verbal Fluency and Motor Symptoms in Parkinson's Disease: Parallel Paths? Journal of the International Neuropsychological Society 2014, 20(supplement 2):13

Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Rúa A, Moreira I, Bastos Lima A, Cavaco S. Impulse Control Disorders and Olfaction In Parkinson's Disease. Joint Congress of European Neurology, Istambul, May 31<sup>th</sup>- June 3<sup>th</sup> 2014. European Journal of Neurology, 2014; 21Suppl1:666

Vila-Chã N, Gonçalves A, Mendes A, Martins J, Moreira I, Bastos Lima A, Cavaco S, Castro-Lopes JM. Pain in Parkinson's Disease: treatment and patient satisfaction. Joint Congress of European Neurology, Istambul, May 31<sup>th</sup>- June 3<sup>th</sup> 2014. European Journal of Neurology, 2014; 21Suppl1:671

Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Damásio J, Fernandes J, Moreira I, Bastos Lima A, Cavaco S. Sintomas não motores e qualidade de vida na doença de Parkinson. Congresso de Neurologia 2014, Lisboa, novembro de 2014. Sinapse, 2014; 14(2):111

Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Damásio J, Fernandes J, Moreira I, Bastos Lima A, Cavaco S. Alucinações Visuais e Funcionamento Cognitivo na Doença de Parkinson. Fórum de Neurologia, Aveiro, maio de 2015. Sinapse 2015; 15(1):80-81

Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Moreira I, Fernandes J, Damásio J, Cavaco S. Impulse Control Disorders and Apathy in Parkinson's Disease. Journal of the International Neuropsychological Society 2015, 21(supplement 2):158-159

Calejo M, Rua A, Gonçalves A, Moreira I, Damásio J, Vila-Chã N, Mendes A, Bastos Lima A, Cavaco S. Impulse control disorders and side of motor symptoms in Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2015, 22(supplementS1):295

Mendes A, Gonçalves A, Vila-Chã N, Calejo M, Moreira I, Fernandes J, Damásio J, Bastos Lima A, Cavaco S. Parkinson's Disease: a regression based approach to motor symptom progression. Mov Disord 2015; 30(suppl.1):S280

Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Moreira I, Fernandes J, Damásio J, Cavaco S. Compulsive eating and olfaction in Parkinson's Disease. XXI World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, December 6-9, 2015, Milan, Italy. Parkinsonism & Related Disorders, Volume 22, Supplement 2, January 2016, Pages e61

Mendes A, Gonçalves A, Vila-Chã N, Calejo M, Moreira I, Fernandes J, Damásio J, Bastos Lima A, Cavaco S. Predictive validity of statistical models of Parkinson's disease progression. 20<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; Berlim, junho de 2016. Mov Disord 2016; 31(Suppl2):S589

Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Moreira I, Fernandes J, Damásio J, Cavaco S. Criterion validity of UPDRS-I in the detection of cognitive impairment in Parkinson's disease. International Neuropsychology Society 45<sup>th</sup> Annual Meeting, fevereiro de 2017.

## Abreviaturas

$\alpha$ -sin	$\alpha$ -sinucleína
BMT	<i>best medical therapy</i>
B-SIT	<i>Brief-Smell Identification Test</i>
CHP	Centro Hospitalar do Porto
DBS	<i>deep brain stimulation</i>
DP	doença de Parkinson
DRS	<i>Dementia Rating Scale</i>
FOG-Q	<i>Freezing Of Gait Questionnaire</i>
GABA	ácido gama-aminobutírico
GB	gânglios da base
GPe	<i>globus pallidus</i> externo
GPi	<i>globus pallidus</i> interno
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
H&Y	Hoehn & Yahr
IC	intervalo de confiança
ICC	<i>Intraclass Correlation Coefficient</i>
ICOMT	inibidores da catecol-O-metiltransferase
IMAO-B	inibidores da monoaminoxidase-B
LED	<i>levodopa equivalent dose</i>
LRRK2	<i>leucine-rich repeat kinase 2</i>
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MPTP	1 - metil - 4 - fenil - 1,2,3,6 - tetrahidropiridina
OERPs	<i>olfactory event-related potentials</i>
PIGD	<i>postural instability and gait disturbance</i>
RBD	<i>REM Behavior Disorder</i>
S&E	<i>Schwab and England Independence Scale</i>
SN	substância <i>nigra</i>
SNc	substância <i>nigra pars compacta</i>
SNr	substância <i>nigra pars reticulada</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STN	núcleo subtalâmico

STN-DBS *subthalamic nucleus - deep brain stimulation*  
UKPDSBB *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*  
UPDRS *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

## Resumo

A doença de Parkinson (DP), descrita pela primeira vez há 200 anos, é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, sendo uma causa importante de incapacidade. Além dos sintomas motores clássicos, é cada vez mais reconhecida a presença de manifestações não motoras. A apresentação e evolução clínica destes sintomas é variável de doente para doente. Este trabalho académico procurou: 1) identificar padrões na heterogeneidade clínica de uma série de 300 doentes consecutivos com DP e 2) explorar a sua aplicação no estudo de uma série de 68 doentes tratados com estimulação dos núcleos subtalâmicos (STN-DBS). A concretização destes objetivos permite aperfeiçoar a operacionalização da decisão cirúrgica.

Os mecanismos envolvidos na etiopatogenia da DP podem ajudar a compreender a heterogeneidade clínica da doença. Com base na proposta recente que a patologia da DP pode ter início no apêndice ileocecal, exploramos a associação entre antecedentes de apendicectomia e as variáveis idade de início e gravidade dos sintomas motores da DP. Verificámos que nos doentes com início tardio da DP ( $\geq 55$  anos), a apendicectomia estava associada a mais anos de vida sem sintomas da doença, mas não a menor gravidade dos sintomas motores. Este resultado suporta a hipótese do início da patologia da DP no apêndice ileocecal. No entanto, para os doentes com início dos sintomas da DP mais precoce ( $< 55$  anos), a história de remoção do apêndice não estava relacionada com a idade de início dos sintomas. A presença mais frequente de formas monogénicas da DP, patologicamente heterogéneas, nos doentes com início precoce da doença, pode explicar a diferença de resultados entre os dois grupos de doentes.

Estudos clínicos e patológicos têm também demonstrado o envolvimento precoce do sistema olfativo na DP. Tem sido proposto que o sistema olfativo é um local de início da patologia da DP. Neste trabalho académico, explorámos a presença de perturbação olfativa e a sua relação com variáveis clínicas da doença. Com base em dados normativos desenvolvidos no Centro Hospitalar do Porto (CHP), foi identificada perturbação do olfato em 82% dos doentes com DP. Os doentes com perturbação do olfato apresentaram maior gravidade dos sintomas motores, quando comparados com os doentes sem perturbação do



olfato, mesmo tendo em consideração as características demográficas dos indivíduos e a duração da doença. Os resultados sugerem padrões diferentes de progressão entre os grupos de doentes com e sem perturbação do olfato, o que poderá ser reflexo de diferenças na etiologia e patologia da doença.

Para caracterizar a heterogeneidade clínica da doença, foram construídos modelos estatísticos de progressão da DP a partir da observação transversal de 300 doentes. Foram utilizadas escalas motoras, de atividades da vida diária e de independência funcional. Os sintomas motores foram avaliados em *OFF* (sem medicação antiparkinsoniana há 12 horas) e em *ON* (sob o efeito da medicação matinal habitual). Foram incluídas nos modelos as variáveis duração da doença (linear e não linear), idade ( $\geq 70$  anos), idade de início ( $\geq 55$  anos), tremor como primeiro sintoma isolado, e capacidade para descrever a medicação. A variância explicada por estas variáveis independentes para as condições *OFF* e *ON* foi respetivamente: 50% e 42% para a parte II da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), 41% e 35% para a UPDRS-III, 55% e 57% para o índice axial (soma dos itens 18, 27, 28, 29 e 30 da UPDRS), 52% e 54% para a escala de Hoehn & Yahr (H&Y), e 56% e 51% para a *Schwab and England Independence Scale* (S&E). A variância explicada pelo modelo para o *Freezing Of Gait Questionnaire* (FOG-Q) foi 49%. Foram desenvolvidos algoritmos para ajustar os valores das escalas às características de cada doente, com base em coeficientes das regressões lineares múltiplas. Uma análise de *cross validation* demonstrou o valor preditivo dos modelos para dados independentes. Sessenta e oito doentes foram reavaliados 3 anos após a avaliação inicial. Neste estudo longitudinal foi encontrado para a maioria das medidas um *intraclass correlation coefficient* (ICC, com concordância absoluta) moderado ou bom entre a observação inicial e a de *follow-up*. Este resultado demonstra a estabilidade a longo prazo das pontuações individuais padronizadas pelos modelos. Os modelos desenvolvidos poderão ser utilizados no aconselhamento individual dos doentes, nas decisões terapêuticas e no desenho e interpretação de ensaios clínicos.

Os modelos estatísticos desenvolvidos foram aplicados no estudo de doentes com DP tratados com STN-DBS. Foram estudados 66 doentes com avaliação pré-operatória e pelo menos uma avaliação até aos 6 anos após a cirurgia. Foram aplicadas escalas motoras e de independência funcional, no estudo pré-

operatório em *OFF* e *ON* (teste agudo com levodopa) e na avaliação pós-operatória com estimulação e sem medicação (*ON Stim / OFF Med*). As pontuações brutas do pós-operatório foram padronizadas utilizando os algoritmos desenvolvidos para a condição sob o efeito da medicação antiparkinsoniana. Na avaliação pós-operatória aos 12 meses, as pontuações brutas e as pontuações padronizadas foram significativamente melhores que no pré-operatório em *OFF*; a pontuação padronizada da S&E em *ON* foi significativamente melhor que no pré-operatório. A evolução dos sintomas motores e da independência funcional no pós-operatório foi comparada com modelos de progressão da doença desenvolvidos na população de doentes sob tratamento médico. Esta análise longitudinal do 1º ao 6º ano pós-operatório, mostrou agravamento progressivo de todas as pontuações brutas, mas não houve alteração significativa nas pontuações padronizadas, com exceção para o agravamento dos sintomas axiais e para a melhoria da independência funcional (S&E *OFF*) superiores ao esperado. O estudo permitiu identificar fatores preditivos de benefício motor e funcional, com maior relevância para as pontuações brutas e padronizadas no pré-operatório em *ON*. Os resultados confirmam o benefício motor e funcional da STN-DBS. A utilização dos modelos permitiu verificar que a STN-DBS não altera globalmente a progressão da DP tratada, mas pode ter um efeito negativo nos sintomas axiais. A padronização das escalas clínicas pode fornecer informação que os valores em bruto não conseguem, devido à natureza progressiva da doença.

Este trabalho académico explorou a DP desde a sua génese até ao tratamento cirúrgico em fases avançadas da doença. Foi usada uma abordagem inovadora para caracterizar a progressão da doença e explorar o tratamento cirúrgico de doentes em fase avançada da doença.

## Abstract

Parkinson's disease (DP), described for the first time 200 years ago, is the second most frequent neurodegenerative disease and an important cause of disability. In addition to the classic motor symptoms, the presence of non-motor symptoms is increasingly recognized. The presentation and clinical evolution of the motor and non-motor symptoms varies from patient to patient. The main aims of this academic work were: 1) to identify patterns in the clinical heterogeneity of a series of 300 consecutive PD patients and 2) to explore these patterns in a series of 68 patients treated with subthalamic nucleus stimulation (STN-DBS). We hypothesized that the concretization of these goals can improve the operationalization of the surgical decision.

The mechanisms involved in the etiology and pathogenesis of PD may help to understand the clinical heterogeneity of the disease. Based on the recent proposal that PD pathology may begin in the vermiform appendix, we explored the association between past appendectomy and clinical variables, such as, age at disease onset and severity of the motor symptoms in PD. The study results revealed that among patients with late onset PD ( $\geq 55$  years), appendectomy was associated with more years of life without disease symptoms, but not with a less severity of the motor symptoms. These findings study are consistent with the hypothesis of PD pathology beginning in the vermiform appendix. However, among PD patients with early onset symptoms ( $< 55$  years), past appendectomy wasn't associated with age at the time of the first motor symptoms. The disparity in the results of the two subgroups may be explained by the more frequent presence of monogenetic forms of PD, pathologically heterogeneous, among early-onset cases.

The early involvement of the olfactory system has also been demonstrated by clinical and pathological studies. It has been proposed that the olfactory system is a starting point of PD pathology. In this academic work, we explored the relationship between olfactory dysfunction and clinical variables of the disease. Based on normative data developed at the *Centro Hospitalar do Porto* (CHP), olfactory dysfunction was identified in 82% of PD patients without dementia. Patients with olfactory dysfunction had more severity of motor symptoms, when compared with patients without olfactory dysfunction, when demographic

characteristics and disease duration were taken in account. The results suggest different progression patterns between the groups with and without olfactory dysfunction, which may reflect differences in disease etiology and pathology.

To characterize the clinical heterogeneity of the disease, statistical models of PD progression were developed based on a cross-sectional evaluation of 300 patients. Measures of motor symptoms, of activities of daily living and of functional independence were used. Motor symptoms were evaluated in OFF (12 hours without antiparkinsonian medication) and ON (under the effect of the usual first matinal dose of antiparkinsonian medication). Disease duration (linear and nonlinear), age ( $\geq 70$  years), age at onset ( $\geq 55$  years), tremor as first symptom alone, and medication description were significantly related with the clinical measures. The variance explained by these independent variables was respectively for OFF and ON conditions: 50% and 42% for sub score II of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), 41% and 35% for UPDRS-III, 55% and 57% for the axial index (sum of the items 18, 27, 28, 29 and 30 of the UPDRS), 52% and 54% for Hoehn & Yahr scale (H&Y), and 56% and 51% for the Schwab and England Independence Scale (S&E). The variance of the Freezing of Gait Questionnaire (FOG-Q) explained by the model was 49%. Based on the regression coefficients, algorithms were developed to adjust test scores to the individual patient's characteristics. A cross validation analysis demonstrated that the proposed models had predictive value for independent data. Sixty-eight patients were re-evaluated 3 years after the first assessment. This longitudinal study showed that most standardized measures have moderate or good intraclass correlation coefficient (ICC, with absolute agreement) between the initial and the follow-up evaluations. This result confirmed the stability of the individual standardized scores over time. The developed models can be employed in the individual counseling of patients, therapeutic decisions, and design and interpretation of clinical trials.

The statistical models proposed in the previous study were used to explore the motor symptoms and functional independence of PD patients treated with STN-DBS. The study included 66 PD patients with preoperatively evaluation and at least one post-surgical annual assessment until 6 years after surgery. Motor and functional independence scales before surgery in OFF and ON (levodopa test) and one year after surgery in the condition ON stimulation and OFF medication

(ON Stim / OFF Med) were compared. The postoperative raw scores were standardized using the developed algorithms for the ON medication condition. At 12 months' postoperative evaluation, raw and standardized scores were significantly better than the pre-surgical OFF medication; the standardized S&E ON was significantly better in relation to the pre-surgery. The postoperative motor and functional independence evolution was analysed in comparison with the proposed disease progression models developed based on patients treated medically. This longitudinal analysis, from the 1st through the 6th postoperative year, showed a progressive worsening of all raw scores, but without significant change on the standardized scores, except for a larger worsening of the axial symptoms and a greater improvement of the functional independence (S&E OFF) than expected. Several predictors of outcome were identified, including the preoperative raw and standardized scores in the ON condition. These findings confirm the benefits of STN-DBS in motor symptoms and functional independence. The application of the disease progression models to explore postoperative outcome demonstrated that in general STN-DBS does not change the progression of the treated PD, but may have a negative effect on the axial symptoms. The standardization of the clinical scores may provide information not easily discernible in the raw scores, due to the progressive nature of the disease. This academic work explored PD from its genesis to the surgical treatment of patients in advanced stages of the disease. An innovative approach was used to characterize disease progression and to explore the surgical treatment of advanced stages of the disease.

## Capítulo I - Doença de Parkinson, revisão da literatura

Nesta revisão é dado maior relevo ao envolvimento do sistema nervoso entérico e de estruturas olfativas na DP, à neuroanatomia funcional dos gânglios da base (GB), à heterogeneidade e evolução da DP, e ao tratamento da DP com STN-DBS.

### 1 – Revisão bibliográfica

#### 1.1 – Definição de doença de Parkinson

A doença de Parkinson, descrita à comunidade por James Parkinson na famosa monografia “An Essay on the Shaking Palsy” publicada em 1817,<sup>1</sup> é uma doença neurodegenerativa, definida por uma síndrome motora e por confirmação patológica.<sup>2</sup> A síndrome motora caracteriza-se por parkinsonismo (bradicinesia associada a tremor de repouso, a rigidez ou aos dois) responsivo à levodopa, características clínicas típicas e ausência de marcadores sugestivos de outra doença. A confirmação patológica baseia-se na presença de deposição de  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ -sin) e perda de neurónios dopaminérgicos na *pars compacta* da substância *nigra* (SNc).

A patologia variável em doentes com mutações genéticas que causam o quadro clínico típico de DP, nalguns casos sem depósitos de  $\alpha$ -sin, coloca questões sobre a definição da doença. É proposto que os doentes com mutações com elevada penetrância, em que a maioria das pessoas afetadas tem características clínicas de DP, possam ser incorporados numa categoria de DP independentemente da existência de depósitos de  $\alpha$ -sin no estudo patológico.<sup>2</sup> Nos últimos anos, tem sido dada importância à elevada frequência de sintomas não motores na DP, como alterações cognitivas, do sono, neuropsiquiátricas, sensitivas e autonómicas,<sup>3</sup> levando à sua incorporação nos critérios de diagnóstico propostos pela *Movement Disorder Society* (MDS).<sup>4</sup>

### 1.1.1 – Critérios de diagnóstico de doença de Parkinson

O diagnóstico de DP é clínico e tem que ter em consideração a existência de múltiplas causas de parkinsonismo. No início dos anos 90, estudos anatomo-clínicos encontraram percentagem importante, 24%, de doentes com diagnóstico clínico de DP que apresentavam outras patologias, como atrofia de sistemas múltiplos e paralisia supra-nuclear progressiva.<sup>5,6</sup> Hughes et al. verificaram que utilizando, nesses estudos, os critérios da *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (UKPDSBB),<sup>5</sup> o diagnóstico de DP estaria correto em 82% dos casos.<sup>7</sup> Num estudo de 2001, também realizado na UKPDSBB, foi encontrada elevada percentagem de diagnóstico correto de DP, 90% dos casos, o que foi atribuído à crescente atenção para o diagnóstico diferencial de parkinsonismo.<sup>8</sup>

Os critérios de diagnóstico clínico de DP da UKPDSBB têm sido os mais utilizados.<sup>5</sup> Englobam a definição de síndrome parkinsónica, os critérios de exclusão de DP e os critérios de suporte para DP:

1. Definição de síndrome parkinsónica: necessário a presença de bradicinesia a que se associe rigidez muscular, ou tremor de repouso com frequência de 4 a 6 Hz, ou instabilidade postural não provocada por disfunção visual, vestibular, cerebelosa ou propriocetiva.
2. Critérios de exclusão incluem, entre outros, causas conhecidas de parkinsonismo como o tratamento com neurolépticos no início dos sintomas ou a hidrocefalia de pressão normal, presença de mais que um familiar afetado com a doença, ocorrência de sinais sugestivos de síndromes parkinsónicas atípicas, como disautonomia ou demência precoces, sinais piramidais ou cerebelosos, e ausência de resposta a doses elevadas de levodopa.
3. Critérios de suporte (pelo menos três devem estar presentes): início unilateral, tremor de repouso, quadro progressivo, assimetria persistente afetando mais o lado do início, resposta excelente à levodopa (70-100%), coreia exuberante induzida pela levodopa, resposta à levodopa durante 5 ou mais anos e curso clínico de 10 ou mais anos.

Numa série de casos enviados para o UKPDSBB por neurologistas especializados em doenças do movimento, o diagnóstico clínico de DP apresentou valor preditivo positivo de 98,6% e sensibilidade de 91,1%.<sup>9</sup> Esta elevada especificidade não se consegue atingir com a utilização restrita dos critérios de diagnóstico, e deverá refletir a capacidade clínica de neurologistas com experiência na realização do diagnóstico de DP.

Foram recentemente publicados os critérios de diagnóstico clínico para DP propostos pela MDS,<sup>4</sup> com incorporação de avanços no conhecimento da doença. Os autores consideraram que a opinião clínica experimentada continua a ser o *gold standard* para o diagnóstico em vida, e pretenderam que os critérios reproduzissem o processo de diagnóstico de clínicos experientes. Foram consideradas duas etapas, sendo a primeira o diagnóstico sindromático e a segunda determinar se o parkinsonismo é devido a DP. O parkinsonismo é definido pela presença de bradicinesia associada a tremor, a rigidez, ou aos dois, devendo ser claramente demonstráveis e não atribuíveis a fatores confundidores. Diferentemente dos critérios da UKPDSBB, na definição de parkinsonismo não entra a instabilidade postural, uma vez que a sua presença nas fases iniciais da DP sugere diagnósticos alternativos. Após estabelecer que o doente tem parkinsonismo, são aplicados os critérios para determinar se a sua causa é a DP.

Transcrevo os critérios de diagnóstico para DP da MDS, sem incluir a definição detalhada de cada manifestação cardinal de parkinsonismo presente nos critérios.

O diagnóstico de DP clinicamente estabelecido requer:

1. Ausência de critérios de exclusão absolutos.
2. Pelo menos dois critérios de suporte.
3. Ausência de fatores de alerta.



O diagnóstico de DP clinicamente provável pode ser feito com:

1. Ausência de critérios de exclusão absolutos.
2. Presença de fatores de alerta contrabalançados por critérios de suporte; se está presente um fator de alerta deve estar presente pelo menos um critério de suporte; se estão presentes dois fatores de alerta, pelo menos dois critérios de suporte são necessários. Se estiverem presentes mais que dois fatores de alerta, não pode ser feito o diagnóstico de DP clinicamente provável.

Critérios de suporte:

1. Resposta benéfica clara e expressiva à terapêutica dopaminérgica.
2. Discinesias induzidas pela levodopa.
3. Tremor de repouso de um membro, documentado no exame clínico.
4. Resultado positivo em pelo menos um exame auxiliar de diagnóstico com especificidade superior a 80% no diagnóstico diferencial de DP com outras condições de parkinsonismo. Os testes que atualmente cumprem esse critério incluem:
  - perda olfativa (anosmia ou hiposmia clara, ajustada para o sexo e idade);
  - cintigrafia com metaiodobenzilguanidina com documentação clara de desnervação simpática cardíaca.

Critérios de exclusão absolutos:

1. Sinais cerebelosos.
2. Paralisia supranuclear do olhar vertical inferior ou sacadas verticais inferiores seletivamente lentas.
3. Diagnóstico de provável variante comportamental da demência frontotemporal ou de afasia progressiva primária, nos primeiros 5 anos da doença.

4. Parkinsonismo restringido aos membros inferiores por mais de 3 anos.
5. Tratamento com bloqueador dos recetores da dopamina ou com agente depletor de dopamina em dose e no tempo consistente com parkinsonismo iatrogénico.
6. Ausência de resposta a dose elevada de levodopa, apesar da doença ter pelo menos gravidade moderada.
7. Perda sensitiva cortical inequívoca, apraxia ideomotora de um membro ou afasia progressiva.
8. Neuroimagem funcional normal do sistema dopaminérgico pré-sináptico.
9. Documentação de condição alternativa conhecida como causa de parkinsonismo e plausivelmente ligada aos sintomas do doente, ou um clínico experiente, baseado na avaliação diagnóstica, acredita que uma síndrome alternativa é mais provável que a DP.

Fatores de alerta:

1. Progressão rápida das dificuldades na marcha requerendo uso de cadeira de rodas nos primeiros 5 anos.
2. Ausência de progressão dos sinais ou sintomas motores em 5 anos, exceto se essa estabilidade se deve ao tratamento.
3. Perturbação bulbar precoce.
4. Perturbação respiratória inspiratória.
5. Falência autonómica grave nos primeiros 5 anos.
6. Quedas recorrentes (> 1 por ano) por perturbação do equilíbrio nos primeiros 3 anos.
7. Presença de *anterocollis* desproporcional (de natureza distónica) ou contraturas de uma mão ou de um pé nos primeiros 10 anos.
8. Ausência de características não motoras comuns, apesar de 5 anos de duração da doença.
9. Sinais piramidais não explicados por outras condições.
10. Parkinsonismo simétrico ao longo da evolução.

Em comparação com os critérios da UKPDSBB, nos critérios propostos pela MDS, não são excluídos doentes com mais que um familiar com DP, e a demência deixa de ser um critério de exclusão independentemente da relação temporal com o início do parkinsonismo. Para os doentes que cumprem os critérios de diagnóstico de DP, e simultaneamente de demência com corpos de Lewy,<sup>10</sup> é proposta a qualificação opcional de “DP (subtipo demência com corpos de Lewy)”. Foram incluídos sintomas não motores, refletindo a sua elevada frequência e importância na doença.

A proposta de incluir no diagnóstico de DP os doentes que cumprem simultaneamente os critérios de diagnóstico de DP e de demência com corpos de Lewy é controversa. Tem a discordância de membros da “Lewy Body Dementia Association Scientific Advisory Council”,<sup>11</sup> enquanto os autores da proposta da MDS mantêm a mesma opinião.<sup>12</sup>

O processo patológico da DP tem início anos ou mesmo décadas antes do diagnóstico clínico. Foi recentemente proposta a divisão da doença nas fases iniciais em pré-clínica, prodrómica e clínica.<sup>2</sup> Na DP pré-clínica o processo neurodegenerativo teve início, mas não são evidentes sinais ou sintomas; na DP prodrómica estão presentes sinais e sintomas, mas são insuficientes para fazer o diagnóstico; na DP clínica é feito o diagnóstico com base na presença dos sinais motores clássicos. Um grupo da MDS publicou uma proposta de critérios de diagnóstico de DP prodrómica, para utilização em contexto de investigação, dado não existirem tratamentos neuroprotetores ou que modifiquem o curso da doença.<sup>13</sup> É calculada a probabilidade de presença de DP prodrómica com base na idade, adicionando o risco associado a fatores ambientais, fatores genéticos, marcadores clínicos não motores, marcadores clínicos motores e exames auxiliares de diagnóstico. É sugerido que estes critérios sejam atualizados quando forem conhecidos novos marcadores prodrómicos da DP.

## **1.2 – Epidemiologia da doença de Parkinson**

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, a seguir à doença de Alzheimer, e a segunda doença do movimento mais frequente, a seguir ao

tremor essencial.<sup>14,15</sup> A DP esporádica é uma doença relacionada com a idade, rara antes dos 50 anos, e com prevalência estimada, nos países industrializados, de 0,3% na população geral e 1 a 2% na população acima dos 65 anos.<sup>14,15</sup> A prevalência da doença tem um aumento contínuo com a idade.<sup>16</sup> A incidência da DP na Europa e nos EUA varia, nos vários estudos, entre 8,9 e 19,0 casos por 100000 pessoas por ano.<sup>15</sup>

A incidência da DP é maior em familiares de doentes. São conhecidas mutações genéticas que causam a doença, que representarão menos de 10% dos casos de DP nos EUA, e cuja penetrância incompleta sugere o envolvimento de outros fatores para a expressão da doença.<sup>17</sup> É aceite que a DP resulte de uma interação complexa entre genes que predis põem para a doença e múltiplos outros fatores, como mecanismos epigenéticos e contribuições ambientais.<sup>17-19</sup>

### **1.3 – Neuropatologia na doença de Parkinson**

Na DP esporádica, a neuropatologia predominante corresponde a perda de neurónios dopaminérgicos na substância *nigra pars compacta* (SNc), associada a patologia de Lewy, corpos de Lewy e neurites de Lewy, com desnervação e diminuição de dopamina no estriado.<sup>20</sup> A proteína pré-sináptica  $\alpha$ -sin, na forma patológica agregada, é o principal componente dos corpos de Lewy e das neurites de Lewy.<sup>21</sup>

A patologia com presença de  $\alpha$ -sin envolve, além dos núcleos dopaminérgicos do tronco cerebral, múltiplos outros sistemas neuronais e órgãos, como vários núcleos do tronco cerebral, bulbo olfativo, amígdala, medula espinal, múltiplas áreas do sistema nervoso autónomo, sistema nervoso entérico, pele, retina, glândulas submandibulares, levando à presença de sintomas não motores.<sup>20</sup>

Com base na distribuição da patologia com presença de  $\alpha$ -sin, Braak e colaboradores propuseram a divisão da doença em estádios, com envolvimento na fase inicial do núcleo dorsal do nervo vago, seguindo-se o *locus ceruleus*, o mesencéfalo com particular envolvimento da SNc, estruturas do lobo temporal medial e, nas fases tardias, áreas do neocórtex.<sup>22</sup> Esta divisão é controversa sendo questionada a forma de seleção dos doentes estudados, como a seleção

de casos com patologia no bulbo raquidiano para prosseguir o estudo, e a existência de resultados diferentes em estudos mais recentes.<sup>23</sup>

Em doentes com mutações genéticas conhecidas como causa de DP, a neuropatologia apresenta alguma variabilidade. Os doentes com mutação do gene *leucine-rich repeat kinase 2* (LRRK2), de transmissão autossómica dominante, que apresentam na maioria dos casos fenótipo semelhante ao da DP esporádica, têm patologia variável, podendo estar ausente a  $\alpha$ -sin.<sup>24</sup> Os doentes com mutação do gene *parkin*, de transmissão autossómica recessiva, têm geralmente uma síndrome parkinsoniana de início precoce e lentamente progressiva, com boa resposta à levodopa, podendo estar ausentes no estudo neuropatológico os corpos de Lewy.<sup>24</sup> Têm sido descritas mutações em numerosos genes que resultam em fenótipos semelhantes à DP, ou a *DP-like*, podendo o estudo clínico e patológico desses doentes contribuir para a compreensão de mecanismos da doença.<sup>24</sup>

### 1.3.1 - O sistema nervoso entérico

A proteína pré-sináptica  $\alpha$ -sin, na forma patológica agregada, é o principal componente dos corpos de Lewy e das neurites de Lewy que constituem a marca neuropatológica da DP.<sup>21</sup>

Tem sido colocada a hipótese de a patologia da DP ter início no bulbo olfativo e no sistema nervoso entérico, e a partir dessas estruturas alastrar com um padrão previsível ao longo do sistema nervoso.<sup>22,25-29</sup>

O envolvimento do sistema nervoso entérico e do núcleo motor dorsal do nervo vago, em casos incidentais de DP, sugere que o sistema gastrointestinal possa constituir o local de início da doença.<sup>26</sup> Um agente patogénico desconhecido poderá passar a barreira mucosa e entrar no cérebro através dos axónios do núcleo dorsal motor do vago, que inerva o sistema gastrointestinal. Holmqvist et al<sup>30</sup> deram suporte a esta hipótese ao observarem que  $\alpha$ -sin, obtida do cérebro de um doente com DP, quando injetada na parede do trato gastrointestinal de ratos é captada e transportada pelo nervo vago do tubo digestivo para o cérebro.

Depois de entrar no cérebro, a patologia da DP poderá difundir-se com um padrão topográfico previsível,<sup>26</sup> com transmissão de neurónio para neurónio, num mecanismo semelhante ao das doenças por priões. A presença de patologia por  $\alpha$ -sin nos neurónios fetais transplantados em doentes com DP,<sup>31-34</sup> e a demonstração da transmissão neurónio-a-neurónio de  $\alpha$ -sin em estudos com animais,<sup>35,36</sup> apoiam esta hipótese.

A obstipação é frequente na DP e pode preceder o aparecimento dos sintomas motores,<sup>37</sup> o que está de acordo com o envolvimento patológico precoce do sistema gastrointestinal. Estudos recentes mostraram a presença de  $\alpha$ -sin, na forma patológica, na mucosa do cólon 2 a 5 anos antes do início dos sintomas motores<sup>38</sup> e no tecido gástrico 5 a 8 anos antes do início da doença,<sup>39</sup> apoiando o envolvimento precoce do sistema gastrointestinal na DP.

Têm sido investigadas, no homem e em animais, várias estruturas do sistema gastrointestinal como possíveis locais de início da patologia da DP. A presença de  $\alpha$ -sin agregada foi descrita no plexo de Meissner em doentes com DP.<sup>27</sup> Em ratos normais, foi encontrada  $\alpha$ -sin numa subpopulação de neurónios mientéricos, sendo a sua presença crescente do estômago para o duodeno e deste para o jejuno.<sup>40</sup> Recentemente, Gray et al<sup>41</sup> demonstraram que o apêndice ileocecal é particularmente rico em  $\alpha$ -sin em doentes sem DP. Este resultado sugere que o apêndice possa ser um candidato anatómico, no sistema entérico, para o início da agregação patológica de  $\alpha$ -sin.

### **1.3.2 – O sistema olfativo**

A perturbação do olfato na DP foi pela primeira vez documentada por Ansari et al., em 1975.<sup>42</sup> Múltiplos estudos confirmaram a presença de disfunção olfativa em 70 a 90 % dos doentes, com envolvimento da deteção, identificação e discriminação dos odores.<sup>43-66</sup>

Braak et al<sup>22</sup> encontraram patologia de DP, corpos e neurites de Lewy, no bulbo olfativo em fases precoces da doença, colocando a hipótese de a doença ter início, além do sistema entérico, no sistema olfativo. A hiposmia idiopática pode

estar associada a um risco aumentado de desenvolver DP.<sup>67,68</sup> Em familiares de doentes com DP foi encontrado risco aumentado da doença apenas nos familiares com hiposmia,<sup>69</sup> e as alterações do olfato podem preceder pelo menos em 4 anos a DP clínica.<sup>70</sup> Estes dados apoiam a existência de envolvimento do sistema olfativo em fases precoces da doença, pré-motoras.

No bulbo olfativo de doentes com DP ocorre perda de neurónios<sup>71</sup> e estão presentes corpos de Lewy.<sup>22,46,47,71</sup> De forma consistente, não foi encontrada relação entre o tratamento com levodopa ou outros fármacos antiparkinsónicos e as alterações olfativas.<sup>43-45,48,54</sup> É pouco provável que as alterações olfativas sejam secundárias ao tratamento farmacológico da doença, devendo decorrer do envolvimento patológico de estruturas olfativas.

Como referido, as formas monogénicas de DP constituem um grupo de entidades patologicamente heterogéneo.<sup>72,73</sup> Em doentes com mutações no gene *parkin* foi encontrada ausência de alterações do olfato,<sup>51,53</sup> enquanto em doentes com mutações no gene *LRRK2* foi encontrada menor frequência de hiposmia<sup>65</sup> ou mesmo ausência de alterações do olfato.<sup>74</sup>

Existem resultados contraditórios sobre a relação da hiposmia com a duração ou a gravidade motora da DP. Numerosos estudos não encontraram,<sup>43-45,47,52-56,60,64,75</sup> enquanto outros encontraram<sup>42,50,58,61-63</sup> relação entre as alterações do olfato e a duração e/ou a gravidade motora da DP.

Foi encontrado aumento da latência dos *olfactory event-related potentials* (OERPs) na DP,<sup>47,48,60</sup> existindo relação do aumento da latência destes potenciais com a incapacidade na doença,<sup>48</sup> mas não foi encontrada relação entre os OERPs e a duração e gravidade motora da DP.<sup>60</sup> São resultados contraditórios, tal como os que procuraram relação entre a perturbação olfativa e a duração ou gravidade motora da DP.

A gravidade das alterações do olfato pode estar associada a maior risco de aparecimento de alterações cognitivas na DP.<sup>57,63</sup>

## 1.4 - Neuroanatomia funcional dos gânglios da base

O termo gânglios da base é aplicado a um grupo de núcleos subcorticais interconectados, que inclui o estriado (formado pelos núcleos *putamen* e caudado), o *globus pallidus* externo (GPe), o *globus pallidus* interno (GPi), o STN, a SNc e a substância *nigra pars* reticulada (SNr).<sup>76</sup> O sistema dopaminérgico, com origem na SNc situada no mesencéfalo, inerva de forma profusa o estriado e inerva também todas as estruturas dos GB.<sup>76</sup> Os GB estão ligados com outras estruturas cerebrais, como o córtex cerebral, o tálamo e núcleos do tronco cerebral, formando circuitos.<sup>77</sup>

Alexander et al.,<sup>78</sup> em 1986, com base no conhecimento obtido nos anos anteriores, propuseram a existência de cinco circuitos, segregados, cortico - gânglios da base - tálamo - corticais: motor, oculomotor, dorsolateral pré-frontal, lateral orbito-frontal e do cíngulo anterior. Para o circuito motor, propuseram que o *putamen* recebe projeções com organização somatotópica do córtex motor, do córtex somatosensitivo e da área motora suplementar; o *putamen* tem projeções para o GPi, GPe e para parte da substância *nigra* (SN); o GPi projeta-se para o núcleo ventro-lateral do tálamo que se projeta para a área motora suplementar. Foi proposto que a área motora suplementar tenha um importante papel na programação e controlo do movimento.

Na continuação desse trabalho, foi proposta a existência no circuito motor de dois sistemas de projeção com origem em subpopulações de neurónios do *putamen* e que terminam no GPi e SNr, as vias direta e indireta.<sup>79,80</sup> Foi considerado que a via direta tem início em neurónios do *putamen* que contêm ácido gama-aminobutírico (GABA) e substância P e que se projetam para a via de saída dos GB (GPi e SNr), e a via indireta tem início em neurónios do *putamen* que contêm GABA e encefalina e exerce a sua influência no GPi e na SNr de forma indireta, através do GPe e do STN. Estas vias têm efeitos opostos na saída dos GB, com reforço do padrão motor selecionado pela via direta e inibição de padrões motores indesejados pela via indireta. Foi considerado que a dopamina estimula a atividade dos neurónios da via direta e inibe a atividade dos neurónios da via indireta.

Os modelos desenvolvidos sugeriam que a diminuição de dopamina no estriado, como ocorre na DP, leva a aumento do *output* inibitório dos GB para o tálamo.



Devido ao efeito oposto da dopamina nos neurónios estriatais das vias direta e indireta, na falta de dopamina os neurónios da via direta estão menos ativos e não inibem o GPi, e os neurónios da via indireta estão mais ativos, não inibem o GPe, que não inibe o STN, que estimula o GPi. O resultado é o aumento da atividade do GPi, que inibe o tálamo motor e os neurónios tálamo-corticais, levando ao aparecimento de sintomas parkinsónicos. Com base neste modelo, em 1990, Bergman et al. confirmaram que em modelos animais com parkinsonismo induzido pelo 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) ocorria aumento da atividade dos STN.<sup>81</sup> Os mesmos autores verificaram que a lesão química dos STN de animais tratados com MPTP levava à reversão dos sinais parkinsónicos e ao aparecimento de discinesias nos membros contralaterais à lesão.

O MPTP é convertido no cérebro, pela enzima mono-amino oxidase, em MPP+ que é seletivamente captado pelos neurónios nigro-estriados levando à sua destruição. Os modelos animais com MPTP têm características clínicas, bioquímicas e patológicas próximas das da DP no homem.<sup>79</sup>

A melhoria dos sinais parkinsónicos com a lesão dos STN em modelos animais sugeria que esses núcleos poderiam ser um alvo cirúrgico para o tratamento da DP. Foi também demonstrada, em modelos animais de DP, melhoria dos sinais parkinsónicos com estimulação a alta frequência dos STN.<sup>82</sup> Com base nesses estudos, e na noção de que a estimulação elétrica a alta frequência poderia ter efeito inibitório sobre os neurónios, Benabid e Pollak iniciaram o tratamento da DP com STN-DBS, com marcado benefício nos sintomas motores da doença.<sup>83</sup>

A organização funcional dos GB tem merecido atenção constante, uma vez que o seu conhecimento pode permitir desenvolver tratamentos para as doenças do movimento. Numa importante revisão sobre a organização funcional dos GB, Obeso et al.<sup>76</sup> concluem que os GB estão envolvidos, além do controlo motor, na aprendizagem, no planeamento, na memória de trabalho e nas emoções. Sugerem que estão funcionalmente subdivididos, de acordo com as principais projeções corticais, em circuitos motor, oculomotor, associativo, límbico e orbito-frontal. Nessa revisão<sup>76</sup> são realçados os seguintes pontos sobre a organização do circuito motor dos GB:

- o circuito motor dos GB tem duas estruturas de entrada, o estriado e o STN, e uma estrutura de saída, os GPi e SNr, que se projeta para o córtex cerebral através do tálamo motor;
- existe organização somatotópica: as áreas motoras corticais e a área somatosensitiva primária projetam-se para o estriado com organização somatotópica; ao longo dos GB a área motora mantém posição dorso-lateral;
- vias estriato-palidais:
  - os neurónios estriatais eferentes são gabaérgicos e conectam-se com o GPi e o GPe por dois sistemas diferentes, as vias direta e indireta;
  - os neurónios da via direta, que têm recetores D1 e co-expressam substância P e dinorfina, têm conexão monossináptica inibitória com os GPi e SNr;
  - os neurónios da via indireta, que têm recetores D2 e co-expressam encefalina, projetam-se para o GPe. O GPe influencia o STN, o GPi e a SNr por uma conexão inibitória monossináptica e indiretamente pela projeção GPe-STN-GPi/SNr;
  - a dopamina modula os efeitos glutamatérgicos cortico-estriatais excitando os neurónios D1 e inibindo os neurónios D2;
  - as vias direta e indireta têm efeito oposto no *output* inibitório dos GB para o tálamo motor.
- a falta de dopamina que ocorre na DP leva a alterações funcionais, sendo característico o aumento da atividade do STN e dos GPi e SNr, com a consequente inibição tálamo-cortical e de núcleos motores do tronco cerebral;
- na DP, além das alterações na frequência de descarga dos neurónios dos GB, ocorre sincronização da atividade neuronal, com a existência de padrões oscilatórios anormais em várias estruturas cerebrais;
- existem outras projeções para os GB, as mais conhecidas com origem no tálamo e nos núcleos pedúnculo-pônticos, com funções mal conhecidas.

No estriado, além dos neurónios de projeção (cerca de 90%), estão presentes inter-neurónios (10%).<sup>84</sup> Os neurónios de projeção usam o GABA como neurotransmissor, são inibitórios. A maioria dos inter-neurónios são colinérgicos,

usam a acetilcolina como neurotransmissor, e modulam a atividade dos neurónios de projeção.

Em resumo, é aceite<sup>76,84,85</sup> que os GB têm múltiplos circuitos paralelos e circuitos de reentrada envolvidos no controlo do movimento, do comportamento e das emoções. Projeções corticais e do tálamo entram no estriado, são processadas nos GB, e são projetadas pelos GPi e SNr para o tálamo motor que se projeta para o córtex cerebral, sobretudo para o lobo frontal. O circuito motor tem como entrada o estriado e o STN e como via de saída os GPi e SNr. Múltiplas áreas do córtex cerebral têm projeções glutamatérgicas para o estriado e o STN. A projeção para o STN constitui a via hiperdireita que leva a aumento do *output* dos GB e a inibição tálamo-cortical. O estriado tem projeções para os GPi e SNr pela via direta que inibe a saída dos GB provocando desinibição tálamo-cortical, e pela via indireta que estimula a atividade da saída dos GB e leva a inibição tálamo-cortical. As projeções dopaminérgicas da SNc para o estriado são necessárias ao funcionamento dos GB. A via direta pode ser vista como facilitadora do movimento iniciado pelo córtex cerebral e a via indireta como inibidora de movimentos indesejados. Na diminuição de dopamina, como ocorre na DP, há aumento da atividade da via indireta e diminuição da atividade na via direta, ocorre inibição tálamo-cortical pelos GPi/SNr, surgindo os sintomas motores da doença.

### **1.5 - Heterogeneidade clínica da doença de Parkinson e progressão dos sintomas**

A doença de Parkinson tem uma importante variabilidade individual na progressão dos sintomas motores e não motores.<sup>86-88</sup> Um melhor conhecimento sobre a progressão dos sintomas motores da DP pode ajudar os doentes a tomarem decisões informadas, pessoais e profissionais, e influenciar as decisões sobre o tratamento e o desenho de ensaios clínicos.<sup>89</sup> Um dos problemas que se colocam ao propor o tratamento com STN-DBS nas fases precoces da DP é a impossibilidade de prever a progressão individual da doença, com risco de incorreta seleção dos doentes.<sup>90</sup> Caracterizar a progressão clínica

a longo-termo da DP, e compreender os mecanismos subjacentes à heterogeneidade na apresentação clínica e nas taxas de progressão da doença, encontram-se entre as prioridades de investigação, de acordo com as *National Institute of Neurologic Disorders and Stroke Parkinson's Disease 2014 Research Recommendations*.<sup>91</sup>

O conhecimento da progressão da DP não tratada é limitado. Não existiam escalas clínicas validadas<sup>92</sup> antes do aparecimento da levodopa no final dos anos 60.<sup>93</sup> A partir da utilização generalizada da levodopa no tratamento da DP, o seguimento a longo prazo de doentes não tratados tornou-se impossível. Nas últimas décadas, estudos de fármacos contra placebo<sup>94-108</sup> exploraram a progressão da doença em doentes não tratados, no entanto os doentes encontravam-se em fases precoces da doença e os tempos de seguimento foram curtos. Um estudo recente analisou as complicações motoras associadas ao tratamento dopaminérgico em doentes do Gana, não tratados, com duração da DP de 4 anos,<sup>109</sup> mas não detalhando a progressão da doença.

Questões metodológicas importantes têm sido identificadas nos estudos sobre progressão da DP em doentes tratados, como a variedade das medidas de *outcome* e a diversidade dos procedimentos utilizados.<sup>89,110,111</sup> Os estudos longitudinais na DP são afetados pela perda de doentes ao longo do tempo e pela mortalidade. Além disso, é difícil a interpretação dos dados em estudos de seguimento a longo termo, tendo em atenção o efeito da idade e, principalmente, a elevada prevalência de comorbilidades que interferem com a avaliação dos sintomas, da função e da autonomia.<sup>86,87,112-121</sup>

É aceite que a progressão dos sintomas motores na DP sob tratamento dopaminérgico não é linear. A progressão parece ser maior nos primeiros anos da doença, pelo menos para alguns sintomas,<sup>122-124</sup> enquanto nas fases avançadas tornam-se prevalentes sintomas motores e não motores resistentes ao tratamento.<sup>113,118</sup> Existe evidência que alguns fatores têm valor prognóstico em relação à progressão da doença, como a idade de início,<sup>87,88,110,114,121,125-142</sup> a idade,<sup>122,129,136,141-146</sup> a presença de fenótipo com predomínio de tremor,<sup>88,110,112,115,121,134,135,137,147</sup> a presença de fenótipo com predomínio de instabilidade postural e alterações da marcha (*postural instability and gait disturbance* - PIGD),<sup>87,115,116,124,130,148</sup> e o tremor como primeiro sintoma.<sup>92,135,149</sup>

É menos claro o valor preditivo do sexo,<sup>121,135,148,150</sup> da depressão,<sup>139,151</sup> e do declínio cognitivo.<sup>110,121</sup>

Ao estudar a progressão da DP é fundamental definir a melhor forma de medir a gravidade da doença e o agravamento dos sintomas. Os instrumentos utilizados têm que ter uma associação forte com a duração da doença<sup>152</sup> e têm que ser bem definidas as condições de avaliação, sobretudo nos doentes sob tratamento que apresentem flutuações motoras. Deve ser tida em conta a progressão não linear de alguns dos sintomas. Além disso, é importante medir não apenas a incapacidade motora, mas também os sintomas não motores, como a ansiedade e a depressão, reconhecidamente responsáveis por diminuição da qualidade de vida.<sup>123,150,153,154</sup>

Sendo a DP heterogênea e existindo muita dificuldade na previsão da progressão dos sintomas em termos individuais, existem, como descrito, fatores demográficos e clínicos com valor preditivo na evolução da doença.

## **1.6 – Tratamento da doença de Parkinson**

### **1.6.1 – Tratamento médico**

O tratamento médico da DP tem como objetivo manter a independência e a qualidade de vida. A seleção do tratamento é individualizada, tendo em consideração a idade, os sintomas presentes e a sua gravidade, a ocupação e estilo de vida, o estado cognitivo, comportamental e psiquiátrico, e as comorbilidades.<sup>155</sup> A escolha dos fármacos é feita considerando a eficácia e o risco de complicações motoras e neuropsiquiátricas.<sup>156</sup>

### **1.6.1.1 – Tratamento nas fases iniciais da doença**

Não existe demonstração que qualquer tratamento seja neuroprotetor ou modifique o curso da DP.<sup>157</sup> Foi encontrada possível eficácia da rasagilina para modificar a doença,<sup>156</sup> no entanto um estudo recente de seguimento aos três anos não mostrou benefício nos doentes que iniciaram precocemente o tratamento.<sup>158</sup> Existem vários ensaios farmacológicos a decorrer, com o objetivo de modificar o curso da DP.<sup>157</sup>

Na fase inicial da doença deve ser dada informação ao doente, para que participe na gestão do tratamento. A avaliação da incapacidade com escalas validadas, como a UPDRS,<sup>159</sup> permite avaliação longitudinal da incapacidade e pode ajudar na escolha dos fármacos.<sup>157</sup>

Na escolha dos fármacos são considerados fatores individuais, como a ocupação e a necessidade de controlo dos sintomas. Num trabalhador que tenha limitação motora poderá ser escolhida a levodopa, eficaz e com início rápido do benefício, enquanto num doente que não trabalhe e tenha sintomas ligeiros poderá ser escolhido um inibidor da monoaminoxidase-B (IMAO-B).<sup>157</sup> Os agonistas da dopamina, em monoterapia ou associados à levodopa, podem ser a primeira escolha em doentes jovens, permitindo dose menos elevada de levodopa e atrasar o aparecimento de complicações motoras.<sup>157,160,161</sup> A levodopa, mais eficaz e com menos efeitos adversos que os agonistas da dopamina, poderá ser a primeira escolha nos doentes idosos, que têm menos complicações motoras, mais comorbilidades e maior risco de efeitos secundários.<sup>155,157,162</sup>

### **1.6.1.2 – Tratamento das complicações motoras**

As complicações motoras, flutuações motoras e discinesias, são frequentes após algum tempo de tratamento.<sup>163</sup> Pode existir contribuição da semivida curta e

absorção errática da levodopa, com consequente estimulação pulsátil e irregular do estriado, mas a fisiopatologia é mal conhecida.<sup>162</sup>

As flutuações motoras incluem acinesia na segunda metade da noite, acinesia matinal, agravamento do parkinsonismo no final do intervalo entre as tomas de medicação e flutuações menos previsíveis (tomas sem efeito, atraso no efeito da medicação ou agravamento súbito sem relação temporal com as tomas).<sup>162</sup> São estratégias para reduzir as flutuações motoras, o aumento da frequência ou da dose das tomas de levodopa, a associação de agonista da dopamina, de inibidor da catecol-O-metiltransferase (COMT) ou de IMAO-B.<sup>161,162,164</sup>

As discinesias podem ser de pico de dose, quando ocorrem nos períodos em que a disponibilidade de levodopa no organismo é máxima, ou bifásicas, quando surgem no início ou no fim do efeito da levodopa.<sup>162</sup> Podem ser diminuídas com redução da dose de levodopa ou fracionamento da dose total de levodopa.<sup>162</sup> A amantadina é eficaz e clinicamente útil no tratamento das discinesias.<sup>161</sup>

Numa parte considerável dos doentes o controlo dos sintomas motores, sobretudo das complicações motoras, mantém-se inadequado, apesar das várias alternativas de tratamento oral ou transdérmico.<sup>164</sup> Nesses doentes são opções terapêuticas tratamentos mais invasivos, que consistem na administração subcutânea de apomorfina, na infusão intestinal de levodopa e no tratamento cirúrgico.<sup>164</sup>

### **1.6.1.3 – Tratamento dos sintomas não motores**

Os sintomas depressivos são frequentes na DP, têm uma prevalência estimada de 40 a 50%.<sup>162</sup> É frequente surgirem durante os períodos *OFF*, devendo então ser otimizada a terapêutica antiparkinsoniana.<sup>162</sup> O agonista da dopamina pramipexole tem efeito antidepressivo independente do efeito motor, podendo ser utilizado com essa finalidade.<sup>156,165</sup> Os antidepressivos tricíclicos podem ser utilizados no tratamento da depressão.<sup>165</sup> A apatia afetar 30 a 40% dos doentes, não existindo evidência de tratamento eficaz.<sup>162</sup>

A psicose e as alucinações são frequentes, tendo estas prevalência ao longo da doença de 50%.<sup>162</sup> São mais frequentes em doentes idosos ou quando existe deterioração cognitiva, e estão muitas vezes associadas ao tratamento antiparkinsoniano.<sup>162</sup> Na presença de psicose ou alucinações devem ser gradualmente retirados os fármacos que mais contribuem para essas alterações, como os anticolinérgicos, a selegilina e a amantadina, se necessário reduzir ou suspender os agonistas da dopamina e, por fim, reduzir a dose de levodopa.<sup>162</sup> A clozapina é útil no tratamento da psicose,<sup>165</sup> e a rivastigmina pode ser útil na redução das alucinações em doentes com demência.<sup>162</sup>

Têm critérios para demência 24 a 31% dos doentes com DP,<sup>162</sup> sendo a rivastigmina útil no tratamento destes doentes.<sup>165</sup>

A hipotensão ortostática sintomática é frequente.<sup>162</sup> São medidas úteis para o tratamento, o uso de meias elásticas, elevar a cabeceira da cama, fragmentar as refeições e aumentar a ingestão de água e sal. Quando é necessário tratamento com fármacos são utilizados a midodrina e a fludrocortisona.<sup>162</sup>

As alterações urinárias, como nictúria, urgência com ou sem incontinência e esvaziamento vesical incompleto, são frequentes.<sup>162</sup> Para a nictúria é útil a utilização de desmopressina à noite, enquanto na presença de hipereflexia do detrusor podem ser utilizados os fármacos anticolinérgicos e a toxina botulínica.<sup>162</sup>

A obstipação é frequente e pode melhorar com a ingestão de líquidos e de fibras, com a suspensão de fármacos com propriedades anticolinérgicas,<sup>162</sup> e pode ser utilizado o macrogol.<sup>165</sup>

A sonolência diurna, o sono fragmentado e as alterações do comportamento do sono paradoxal (*REM Behavior Disorder* – RBD), são muito frequentes.<sup>162</sup> No tratamento do RBD o clonazepam é eficaz na maioria dos doentes e a melatonina pode ser utilizada como segunda linha, enquanto os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da recaptção da serotonina podem agravar esta perturbação do sono.<sup>162</sup>

A dor é frequente e pode preceder o aparecimento dos sintomas motores da DP.<sup>162</sup> Tem sido categorizada em dor músculo-esquelética, distónica e neuropática. A dor músculo-esquelética e a dor distónica podem melhorar com o tratamento antiparkinsoniano, a dor associada a distonia focal pode melhorar com toxina botulínica, sendo também úteis a gabapentina e a DBS.<sup>162</sup>



### 1.6.1.6 – Novos fármacos

Existe intensa investigação no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da DP, mas apenas alguns dos fármacos recentemente desenvolvidos poderão entrar rapidamente na prática clínica,<sup>166</sup> o opicapone, a safinamida e o IPX066.

O opicapone, um ICOMT, permite reduzir o tempo *OFF* e aumentar o tempo *ON* sem aumentar discinesias importantes. É administrado numa toma diária, enquanto o ICOMT já utilizado, o entacapone, é administrado a acompanhar cada uma das tomas da levodopa.<sup>166</sup>

A safinamida, um inibidor reversível da MAO-B, permite diminuir o tempo *OFF* sem aumentar as discinesias importantes.<sup>166</sup>

O IPX066 consiste numa formulação de levodopa e carbidopa de libertação controlada, com libertação imediata e prolongada ao longo da passagem gastrointestinal. Permite redução do tempo *OFF* em comparação com a levodopa de formulação *standard*, e com a associação levodopa, carbidopa e entacapone.<sup>166</sup>

## 1.6.2 – Tratamento cirúrgico

### 1.6.2.1 - Introdução

Em 1987, Benabid utilizou pela primeira vez a DBS para tratamento do tremor, tendo como alvo o núcleo intermédio-ventral do tálamo.<sup>167</sup> Desde essa altura, a DBS para tratamento das doenças do movimento teve um grande desenvolvimento.

Em 1993, com base nos referidos estudos com modelos animais da DP,<sup>81,82</sup> Benabid e Pollak utilizaram a STN-DBS para tratamento da DP em estadios avançados, obtendo marcado benefício nos sintomas motores da doença.<sup>83</sup> Nos anos seguintes, o mesmo grupo verificou que a STN-DBS nas formas avançadas

da doença permitia melhoria marcada dos períodos *OFF*, da limitação para as atividades da vida diária, do tremor, da distonia em *OFF* e das discinesias, e que doentes dependentes de um cuidador ficavam frequentemente autônomos.<sup>168-170</sup> Múltiplos estudos reproduziram esses resultados,<sup>171</sup> e a STN-DBS teve uma grande aceitação e expansão. É considerada uma opção terapêutica eficaz e segura para doentes com DP e incapacidade apesar da terapêutica médica, devido a complicações motoras ou a tremor resistente ao tratamento médico. Deve ser realizada em centros especializados, com equipas multidisciplinares, com experiência em cirurgia estereotáxica, e com competência no manuseamento da DP.<sup>172</sup> Estima-se que mais de 100000 doentes tenham sido tratados com DBS nas duas últimas décadas.<sup>173</sup>

As recomendações com base na evidência para tratamento da DP da *European Federation of Neurological Societies* em colaboração com a Secção Europeia da MDS, conferiram nível A de evidência à DBS para tratamento do tremor incapacitante, das complicações motoras severas, de períodos *OFF* imprevisíveis, das discinesias e da distonia matinal.<sup>156</sup>

#### **1.6.2.2 – Seleção dos doentes**

São considerados candidatos para STN-DBS,<sup>174</sup> doentes com critérios de diagnóstico de DP, com idade inferior a 70 ou 75 anos, com incapacidade significativa decorrente da doença ou das complicações motoras, com mais de 5 anos de sintomas, que tenham boa resposta à levodopa, não apresentem deterioração cognitiva significativa e não tenham patologia psiquiátrica grave e não controlada. Devem ter uma ressonância magnética encefálica sem alterações significativas. Não devem ter doenças que interfiram com a cirurgia ou com a sobrevida. Os doentes devem compreender a técnica, incluindo os benefícios e riscos, e devem estar motivados e cooperantes.

### 1.6.2.3 – Alvo cirúrgico – STN ou GPi

O STN foi o alvo cirúrgico para DBS mais explorado para tratamento da DP e tem sido o mais utilizado, sobretudo na Europa. Estudos não randomizados sugeriram que o STN seria ligeiramente superior ao GPi no controlo dos sintomas motores e igualmente eficaz na diminuição das discinesias.<sup>175,176</sup>

Alguns estudos sugeriram que o benefício da estimulação do STN é semelhante ao da estimulação do GPi,<sup>177,178</sup> e que está mais associado a alterações cognitivas, do humor e do comportamento que o GPi.<sup>178-180</sup>

Um estudo randomizado, comparou o STN e o GPi como alvos para DBS na DP em fases avançadas.<sup>181</sup> A hipótese colocada foi que o GPi seria superior na melhoria da incapacidade, devido ao benefício motor ser semelhante entre os dois alvos, mas o GPi estar associado a menos alterações cognitivas, do humor e do comportamento. No entanto, não foi encontrada diferença entre os dois alvos na melhoria da incapacidade e na associação com alterações cognitivas, do humor e do comportamento. O STN permitiu maior benefício na UPDRS-III e nas atividades da vida diária em *OFF*, na marcha e na estabilidade postural, maior redução da dose equivalente de levodopa (*levodopa equivalent dose - LED*) e menor consumo das baterias. Foi concluído que o STN deve ser o alvo preferido. Este estudo terá terminado a discussão sobre qual dos dois alvos é superior e, como o STN era já utilizado na maioria dos centros, terá permitido a reconciliação da prática clínica com a medicina com base na evidência.<sup>182</sup>

Os mesmos autores avaliaram os dois grupos de doentes aos 3 anos de seguimento,<sup>183</sup> tendo encontrado que se mantém o maior benefício motor e funcional obtido com o STN em relação ao GPi, na condição sem medicação, e que continua a não existir diferença no *score* composto para a cognição, humor e comportamento. Oito doentes foram reoperados, passando de GPi-DBS para STN-DBS, por benefício insuficiente.

#### 1.6.2.4 – Resultados

Uma meta-análise de estudos de STN-DBS para tratamento da DP em fases avançadas,<sup>171</sup> com duração média da doença na altura da cirurgia de 14,1 anos, idade média na cirurgia de 58,6 anos, e seguimento entre 6 e 60 meses (média 14,8 meses), mostrou melhoria motora, nas atividades da vida diária e na qualidade de vida. Comparando a condição com estimulação e sem medicação (*ON Stim / OFF Med*) com a condição *OFF* do pré-operatório, a melhoria nas atividades da vida diária (UPDRS-II) foi de 49,9% e a melhoria motora (UPDRS-III) de 52%. A melhoria na qualidade de vida foi de 34,5%, a redução dos períodos *OFF* de 68,2%, a redução das discinesias de 69,1% e a redução da LED de 55,9%. Comparando o efeito da STN-DBS na função motora com o efeito da levodopa no pré-operatório, os *ratios* foram próximos de 1 na maioria dos estudos, confirmando que o benefício motor da DBS é próximo do benefício com a levodopa.

Vários estudos não controlados demonstraram a eficácia a longo termo da STN-DBS para tratamento da DP avançada, 5 anos,<sup>184-189</sup> 5 a 6 anos,<sup>190</sup> 8 anos<sup>189,191</sup> e 9 ou mais anos<sup>192,193</sup> após a cirurgia. Ocorre melhoria a longo termo do *score* motor medido pela UPDRS III, comparando a condição *ON Stim / OFF Med* com a condição *OFF* no pré-operatório, ainda que esse benefício diminua ao longo do tempo, sobretudo aos 8 ou mais anos de seguimento. É comum a vários estudos a longo-termo diminuição do benefício ou agravamento mais marcado na acinesia e nos sintomas axiais, como a fala, a marcha e a estabilidade postural, do que para o tremor e a rigidez, que mantêm marcada melhoria.<sup>194</sup> O agravamento dos sintomas axiais e da acinesia, ao longo dos anos, tem sido interpretado como fazendo parte da progressão natural da DP.<sup>194</sup>

Estudos controlados de comparação entre STN-DBS e a melhor terapêutica médica (*best medical therapy* - BMT) com BMT, mostraram superioridade na melhoria da qualidade de vida do grupo DBS em relação ao grupo de tratamento médico, aos 6 a 12 meses de seguimento.<sup>195-197</sup> Uma meta-análise<sup>198</sup> de estudos randomizados, controlados, de comparação de DBS+BMT com BMT, tendo como alvo na maioria dos doentes o STN, encontrou marcado benefício funcional

e nos sintomas motores quando comparada a condição *Stim ON / Med OFF* com a condição *OFF* no pré-operatório. Essa meta-análise mostrou benefício moderado, funcional e nos sintomas motores, quando comparada a condição com estimulação e com medicação (*Stim ON / Med ON*) com a condição com medicação do pré-operatório. Ocorreu redução acentuada da LED nos doentes com DBS.

Um estudo controlado, em fases menos avançadas da DP, mostrou superioridade na melhoria da qualidade de vida da STN-DBS+BMT em comparação com BMT, aos 24 meses de seguimento.<sup>199</sup> Os doentes incluídos tinham idade igual ou inferior a 60 anos, duração da doença de 4 ou mais anos, presença de flutuações motoras ou discinesias há menos de 3 anos, melhoria com levodopa igual ou superior a 50%, e *score* na UPDRS-II em *OFF* superior a 6 ou incapacidade social e ocupacional ligeira a moderada.

Em resumo, o tratamento das fases avançadas da DP com STN-DBS permite importante benefício motor e funcional, sobretudo na comparação da condição *Stim ON / Med OFF* com a condição *OFF* do pré-operatório. O benefício mantém-se a longo termo, ainda que ocorra agravamento progressivo dos sintomas motores. Em fases menos avançadas da doença, a STN-DBS será superior à BMT na melhoria da qualidade de vida.

#### **1.6.2.5 – Os sintomas axiais**

Os estudos a longo termo da STN-DBS para tratamento da DP mostram agravamento progressivo dos sintomas motores, sobretudo dos sintomas axiais, o que poderá corresponder à progressão da doença.<sup>194</sup> Estudos controlados, para comparar a progressão da DP avançada tratada com STN-DBS com a progressão sob tratamento médico não são viáveis por questões éticas. A evolução dos sintomas sob STN-DBS não é comparável com a evolução em doentes não operados de estudos longitudinais a longo-termo, por os doentes com DBS constituírem um grupo selecionado.<sup>200</sup> Para ultrapassar estas

dificuldades, Merola et al<sup>200</sup> comparou um grupo de doentes com STN-DBS com um grupo com tratamento médico, selecionado retrospectivamente, com seguimento médio de 6 anos. Não existiu diferença na progressão dos sintomas motores, incluindo dos sintomas axiais, apoiando que o agravamento observado nos doentes com STN-DBS corresponde à progressão da doença. Contudo, o grupo controlo foi selecionado retrospectivamente e o número de doentes em cada grupo foi reduzido.

A estimulação pode ter efeito negativo nalguns sintomas axiais. Vários estudos têm mostrado que a STN-DBS pode agravar as alterações da fala na DP.<sup>201-205</sup> O agravamento da fala pode ocorrer por difusão da corrente para estruturas vizinhas do STN, como fibras cortico-bulbares anteriormente,<sup>206</sup> vias cerebello-talâmicas e vias de saída do globo pálido medialmente.<sup>201,203,207</sup> Ainda que a STN-DBS permita melhoria das alterações da marcha que respondem à levodopa,<sup>208-212</sup> alguns estudos levantam a possibilidade de poder agravar as alterações da marcha,<sup>213,214</sup> designadamente por mau posicionamento dos eléctrodos.<sup>215</sup> Tem sido proposto que o agravamento da marcha ocorra por difusão da corrente para vias de saída do globo pálido interno para os núcleos pedúnculo-pônticos,<sup>215</sup> para vias cerebello-talâmicas,<sup>206,216</sup> ou para a área locomotora mesencefálica e fibras eferentes dos STN para os núcleos pedúnculo-pônticos.<sup>217</sup> A STN-DBS melhora a estabilidade postural,<sup>211,218-222</sup> mas um estudo mostrou agravamento da oscilação com a levodopa e de forma semelhante com a estimulação.<sup>223</sup>

Após a cirurgia, a medicação antiparkinsónica é reduzida de forma marcada,<sup>171</sup> o que poderá levar a uma diminuição da resposta à levodopa<sup>184,224-226</sup> e contribuir para que alguns dos sintomas motores se agravem ao longo do tempo.

Em resumo, a longo termo, os doentes com DP tratada com STN-DBS apresentam agravamento progressivo dos sintomas motores, sobretudo dos sintomas axiais, o que corresponderá à progressão da doença. No entanto, fatores ligados à DBS e ao manuseamento dos doentes no pós-operatório, como a redução da medicação antiparkinsónica, podem contribuir para esse agravamento.

### 1.6.2.6 – Aspetos cognitivos e neuropsiquiátricos

Em doentes selecionados, os efeitos a curto prazo da STN-DBS nas funções cognitivas são limitados e sem clara relevância clínica.<sup>172</sup>

Numa meta-análise de estudos com avaliação da influência da STN-DBS na cognição,<sup>227</sup> foi encontrado declínio ligeiro em funções executivas, na aprendizagem verbal e na memória, e declínio moderado na fluência verbal, concluindo que a STN-DBS é relativamente segura em relação à cognição. A diminuição da fluência verbal, um efeito secundário cognitivo consistentemente encontrado, parece estar ligada ao procedimento cirúrgico em si, uma vez que não foram encontradas diferenças substanciais e reprodutíveis quando comparadas as condições estimulação *OFF* e estimulação *ON*.<sup>228</sup>

Em estudos a longo termo, tem sido encontrada deterioração cognitiva progressiva, com predomínio de alterações das funções executivas, e aumento progressivo da prevalência de demência, interpretada como fazendo parte da evolução natural da doença.<sup>184,192,194,229,230</sup>

Os doentes mais idosos ou com défice cognitivo prévio estarão mais vulneráveis ao desenvolvimento de défices cognitivos ou neuropsiquiátricos persistentes com a cirurgia.<sup>231-233</sup> Deve ser feita avaliação cognitiva rigorosa, com especial atenção nas funções executivas e na memória, com testes adaptados e aferidos, ainda que persistam dúvidas quanto aos melhores pontos de corte a utilizar na seleção dos doentes para STN-DBS.<sup>172</sup>

Alterações neuropsiquiátricas como depressão, apatia, ansiedade, alteração do controlo de impulsos e síndrome de desregulação dopaminérgica são frequentes na DP, e podem ser agravados ou melhorados com a STN-DBS.<sup>234</sup>

Numa revisão recente sobre efeitos da STN-DBS no humor e no comportamento, em doentes com DP, Castrioto et al.<sup>228</sup> realçam os seguintes aspetos:

- As alterações neuropsiquiátricas podem ser divididas em agudas e crónicas. As agudas estão ligadas a lesão do STN provocado pela cirurgia, à estimulação e ao efeito persistente dos fármacos antiparkinsónicos, com marcada inibição

do STN e desinibição do comportamento. Os efeitos crônicos serão secundários às alterações do tratamento farmacológico, com redução dos fármacos dopaminérgicos e dessensibilização dos recetores da dopamina, e a possíveis alterações plásticas induzidas pela STN-DBS;

- No pós-operatório imediato os doentes apresentam frequentemente euforia, com desinibição, hiperatividade e aumento da motivação, podendo surgir hipomania, mania e comportamentos impulsivos. Além do efeito de lesão e do efeito a longo prazo da levodopa e dos agonistas da dopamina, a difusão da corrente para a parte límbica do STN pode contribuir para esses sintomas, que sofrem habituação e são, geralmente, transitórios.

- Na estimulação crónica pode ocorrer depressão, o que poderá dever-se à diminuição da medicação antiparkinsoniana. Ocorre aumento da apatia em doentes com STN-DBS, que decorrerá de desnervação dopaminérgica evidenciada com a redução da medicação, e pode ser evitada otimizando o tratamento farmacológico. Ocorre redução da ansiedade, o que poderá estar ligado à redução das flutuações não-motoras. Vários estudos mostram diminuição da perda de controlo de impulsos, que pode ser pela redução da medicação dopaminérgica; esses doentes têm maior risco de desenvolver sintomas hipodopaminérgicos e precisam de monitorização cuidadosa ao longo do tempo.

- Devido às interações entre a STN-DBS e a medicação, nos sintomas motores e no comportamento, é necessário fazer uma gestão cuidadosa dos fármacos e dos parâmetros de estimulação, por uma equipa multidisciplinar, sendo dada informação sobre esses aspetos aos doentes e aos cuidadores.

O risco de suicídio parece ser mais elevado nos doentes com DP submetidos a STN-DBS, podendo ser fatores de risco a depressão, ausência de parceiro, antecedentes de perda de controlo de impulsos ou de abuso de medicação dopaminérgica, idade jovem, idade precoce de início da DP, tentativas de suicídio no passado e maior diminuição da medicação antiparkinsoniana no pós-operatório.<sup>235</sup>

A STN-DBS é segura em relação à cognição e a alterações do comportamento quando gerida por uma equipa multidisciplinar experiente.<sup>228</sup> A maioria das alterações psiquiátricas reportadas são transitórias, tratáveis e evitáveis.<sup>231</sup>



### 1.6.2.7 – Fatores preditivos de benefício com a STN-DBS

A resposta à levodopa é o melhor preditor de benefício com a DBS para tratamento da DP.<sup>236</sup> No teste agudo com levodopa, feito no pré-operatório, o examinador e o doente devem estar de acordo que foi obtido o melhor *ON* possível, e deve ser explicado o benefício que pode ser obtido e os sintomas que podem persistir.<sup>236</sup>

Têm sido procurados outros fatores que permitam prever o resultado a curto e a longo termo, como a idade na cirurgia, o sexo, a fase da doença aquando da cirurgia, a idade de início da doença, a presença de alterações axiais no pré-operatório, o estado cognitivo e fatores genéticos.

A idade avançada tem sido correlacionada, na maioria dos estudos, com menor benefício motor,<sup>189,237,238</sup> menor benefício nos sintomas axiais,<sup>216,230,238-241</sup> menor melhoria na qualidade de vida,<sup>238,240,242,243</sup> maior declínio cognitivo,<sup>244,245</sup> e mais complicações cirúrgicas.<sup>242,246</sup> A incidência de alucinações e psicose transitórias, no pós-operatório imediato, será maior nos doentes mais idosos.<sup>247</sup> Alguns estudos não encontraram mais complicações cirúrgicas nos doentes mais idosos.<sup>238,248</sup>

Foi encontrado benefício semelhante, nas várias escalas da UPDRS, para os dois sexos,<sup>249,250</sup> e maior benefício na qualidade de vida no sexo feminino.<sup>250</sup>

Na DP com mais tempo de evolução poderá ocorrer menor benefício com STN-DBS, sobretudo nos sintomas axiais resistentes à levodopa.<sup>239</sup> O benefício na qualidade de vida poderá ser superior em doentes submetidos a cirurgia em fases mais precoces da DP.<sup>243</sup>

Em relação à idade de início da DP, poderá haver maior benefício motor<sup>189</sup> e menor incapacidade a longo termo<sup>251</sup> quando a doença tem início mais precoce.

A gravidade dos sintomas axiais no pré-operatório está relacionada com o benefício a longo termo. Doentes com mais alterações da marcha a longo termo apresentavam maior gravidade das alterações da marcha no pré-operatório em *OFF*,<sup>191</sup> e doentes com mais alterações da estabilidade postural a longo termo apresentavam mais alterações da estabilidade postural no pré-operatório em *OFF* e em *ON*.<sup>191</sup> Existe associação, em estudos a longo termo, entre menor

benefício motor e maior *score* na marcha no pré-operatório em *OFF*,<sup>193</sup> e entre incapacidade e maior pontuação no *subscore* axial no pré-operatório em *OFF*.<sup>251</sup>

Alterações cognitivas significativas são critério de exclusão para a STN-DBS. O agravamento progressivo das alterações cognitivas que ocorre após a cirurgia fará parte da progressão natural da doença. Podem ser preditivos de desenvolvimento de demência nos doentes submetidos a STN-DBS, a gravidade das alterações das funções executivas e a redução do volume do hipocampo no pré-operatório.<sup>252</sup> Foi encontrado, num estudo,<sup>253</sup> que os doentes com pontuação mais baixa na *Dementia Rating Scale* (DRS) não apresentavam melhoria na qualidade de vida com a cirurgia mas, noutra estudo,<sup>254</sup> não foi encontrada essa relação entre a pontuação na DRS e o benefício na qualidade de vida. A maior preservação da memória pode ser um fator preditivo de maior benefício na qualidade de vida.<sup>255</sup> A presença de flutuações não motoras, da apatia, da depressão e da ansiedade, constitui um fator de risco para o aparecimento desses sintomas após a STN-DBS.<sup>256</sup>

Tem sido estudado o benefício da STN-DBS em doentes portadores de mutações que podem ser a causa de DP. Foi encontrado benefício motor semelhante nos doentes com e sem mutações nos genes *LRRK2*,<sup>257,258</sup> *parkin*,<sup>259,260</sup> *PINK1*<sup>260</sup> e *VPS35*.<sup>261</sup> No entanto, doentes com duas mutações no gene *parkin* apresentaram pior desempenho na DRS doze ou mais meses após a cirurgia,<sup>262</sup> e doentes com mutação em heterozigotia no gene da glucocerebrosidase tinham menor duração da doença aquando da cirurgia, refletindo maior progressão da doença, e pior desempenho na DRS aos 5 anos de pós-operatório.<sup>263</sup>

Em resumo, serão fatores associados a maior benefício da STN-DBS para tratamento da DP, idade menos avançada, menor duração da doença, cirurgia nas fases mais precoces da DP, idade de início precoce e menor gravidade dos sintomas axiais no pré-operatório. Poderá haver maior benefício nos doentes com menos alterações cognitivas e melhor memória. A melhoria na qualidade de vida parece ser superior no sexo feminino. Doentes com e sem a presença de mutações associadas à DP terão benefício semelhante, com exceção da presença de mutação em heterozigotia da glucocerebrosidase, que estará associada a mais alterações cognitivas a longo termo.

### 1.6.2.8 – Efeitos adversos

A STN-DBS tem riscos, sendo a hemorragia cerebral e a infecção com envolvimento do material implantado os mais graves. Outros efeitos secundários (confusão mental no pós-operatório imediato, mau funcionamento do material implantado, efeitos adversos da estimulação) são geralmente reversíveis.

Numa meta-análise de publicações sobre STN-DBS para tratamento da DP, a incidência de efeitos adversos relacionados diretamente com o procedimento cirúrgico foi de aproximadamente 11%.<sup>171</sup> Ocorreu hemorragia cerebral em 3,9%, infecção em 1,6%, necessidade de substituição de partes do material implantado em 4,4%, efeitos secundários relacionados com a estimulação em 28%, confusão transitória a seguir à cirurgia em 15,6% e aumento de peso em 8,4% dos doentes. Foi considerado que a percentagem de hemorragias cerebrais com sequelas graves seja significativamente inferior aos 3,9%. O aumento de peso será muito mais frequente que os 8,4% encontrados, sendo referidos dois trabalhos em que o aumento de peso ocorreu em 100% dos doentes.

Vários centros têm feito esforços para reduzir os efeitos adversos. Zrinzo et al.<sup>264</sup> fizeram uma revisão sistemática das complicações hemorrágicas na neurocirurgia funcional e apresentaram uma série com 214 doentes submetidos a cirurgia para DBS. Na revisão da literatura a incidência de hemorragia foi 5%, assintomática em 1,9%, sintomática em 2,1%, e com défice permanente ou morte em 1,1% dos doentes. Os fatores com maior relação com hemorragia foram a idade avançada, a hipertensão, a utilização de registo intra-operatório da atividade celular, o número de trajetos utilizados para registo e o envolvimento de sulcos ou dos ventrículos nos trajetos. Na série dos autores, a implantação dos elétrodos foi guiada por imagem, sem registo da atividade neuronal, e com confirmação da posição dos elétrodos com ressonância magnética pós-operatória. Nesta série, sem utilização de registo intra-operatório e com implantação guiada por imagem, a incidência de hemorragia intracraniana foi 0,9%, sintomática em 0,5% dos casos, e não existiram sequelas permanentes.

Diferentemente do estudo de Zrinzo et al,<sup>264</sup> numa publicação recente,<sup>265</sup> em 220 doentes tratados com DBS em que foi encontrada hemorragia sintomática em 1,81% dos doentes, a maioria com recuperação dos sintomas, não existiu relação entre hemorragia e o número de trajetos para registo da atividade celular, nem relação entre hemorragia e a idade.

A incidência de infeção pode ser reduzida melhorando o regime de profilaxia e com a utilização de antibiótico nas feridas cirúrgicas durante a cirurgia.<sup>266</sup>

Pode ocorrer agravamento das alterações da fala e de outros sintomas axiais com a STN-DBS. Numa avaliação qualitativa de doentes com DP tratados com DBS, na maioria STN-DBS, é muito valorizado o benefício obtido, sobretudo no tremor e na distonia dolorosa, e é considerado que o agravamento das alterações da fala e da instabilidade postural é largamente compensado pela melhoria nos outros sintomas.<sup>205</sup>

#### **1.6.2.10 – Nova tecnologia**

Durante bastantes anos, esteve disponível tecnologia apenas de uma empresa. Entretanto surgiram outras empresas com material para DBS. A concorrência poderá levar a avanços tecnológicos na DBS. Nos últimos 3 a 4 anos passaram a estar disponíveis novas tecnologias, como baterias recarregáveis com longa duração (até 25 anos), possibilidade de utilizar dois contactos do mesmo eléctrodo com diferentes amplitude e pulso, pode ser utilizada corrente com parâmetros independentes em 8 contactos de cada eléctrodo e foram desenvolvidos eléctrodos com corrente direccionável.<sup>173</sup> Esta evolução permite evitar múltiplas substituições das baterias, e dá a possibilidade de mais opções na programação dos parâmetros de estimulação.

Tem sido estudada a utilização de sistemas que fazem registo da atividade celular e estimulação, designados “*adaptive DBS*”. Na DP, foi estudado um sistema que faz estimulação eléctrica apenas na presença de atividade beta anormal, e os primeiros resultados sugerem existir maior benefício nos sintomas

motores, ocorrência de menos efeitos adversos da estimulação e menor gasto de energia.<sup>267</sup>

## Capítulo II – estudos

Na introdução foram abordados aspetos da DP com questões em aberto, a que procurámos ajudar a responder. Os aspetos que estudámos, do ponto de vista clínico, foram o envolvimento do sistema nervoso entérico e do sistema olfativo na etiopatogenia e expressão clínica da DP, a progressão individual de sintomas na DP sob tratamento médico e em doentes tratados com STN-DBS, e a identificação de fatores preditivos de benefício da STN-DBS.

Foram realizados 3 estudos numa população de doentes com o diagnóstico de DP sob tratamento médico e 1 estudo em doentes com o diagnóstico de DP tratados com STN-DBS. Para os 3 primeiros estudos foi proposta a participação a 322 doentes consecutivos com DP sob tratamento médico, da consulta de doenças do movimento do CHP, entre novembro de 2011 e setembro de 2014. A DP foi definida de acordo com os critérios da UKPDSBB. Foram considerados critérios de exclusão a exposição prévia a neurolépticos, o parkinsonismo vascular e síndromes parkinsónicas atípicas possíveis ou prováveis. Um doente recusou participar no estudo. Dos 321 doentes incluídos, 6 faleceram antes da avaliação (2 por infeção respiratória, 1 devido a doença cardíaca, 2 estavam acamados devido a DP avançada, e 1 doente por causa desconhecida), 2 foram excluídos por terem desenvolvido outras doenças debilitantes e 13 mudaram de residência para locais distantes do Porto ou não foi possível voltar a contactá-los. Trezentos doentes participaram nos estudos.

Para o quarto estudo foram incluídos 66 doentes consecutivos com DP submetidos a STN-DBS no CHP, entre junho de 2006 e maio de 2015, e com pelo menos uma avaliação anual pós-operatória (entre 1 e 6 anos após a cirurgia, até agosto de 2016).

### Procedimentos comuns a vários estudos

Para os 300 doentes sob tratamento médico, a avaliação foi realizada de manhã, sem medicação antiparkinsónica há 12 horas, considerado o estado *OFF*,<sup>268</sup>

utilizando as escalas UPDRS-III e H&Y modificada. Após a avaliação em *OFF*, cada doente tomou a medicação antiparkinsoniana matinal e foi reavaliado com as mesmas escalas uma hora depois. Foram também aplicadas a UPDRS-II, a S&E e o FOG-Q.<sup>269</sup> Devido à gravidade dos sintomas motores, trinta doentes (10%) foram avaliados nas suas residências. A partir da UPDRS-III em *OFF* e em *ON* foi calculado o índice axial. O fenótipo de cada doente foi classificado como tendo predomínio de tremor, *postural instability and gait difficulty* (PIGD) ou indeterminado, de acordo com o método descrito por Jankovic et al.<sup>270</sup>

As avaliações foram feitas por neurologistas da consulta de doenças do movimento e por neuropsicólogas com experiência na avaliação de doentes com DP que aplicaram os seguintes instrumentos: DRS-2,<sup>271</sup> *Brief-Smell Identification Test* (B-SIT; Sensonics. Inc<sup>®</sup>) e *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS).<sup>272</sup>

Com base na entrevista e nos registos clínicos foram colhidas as seguintes características demográficas e clínicas: sexo, idade, escolaridade, idade de início da doença (primeiro sintoma subjetivo), primeiro sintoma motor (bradicinesia, tremor isolado ou acompanhado por outros sintomas, alterações da marcha ou outros), história familiar de DP, hábitos tabágicos no passado ou na altura da avaliação, medicação antiparkinsoniana e capacidade para descrever o esquema da medicação.<sup>273,274</sup> Os doentes que referiram que o primeiro sintoma foi tremor isolado, apresentavam bradicinesia na altura da observação, cumprindo os critérios de diagnóstico de DP da UKPDSBB. A medicação antiparkinsoniana foi convertida em LED.<sup>275</sup> A idade e a idade de início da DP foram dicotomizadas (respetivamente, < 70 vs. ≥ 70 e < 55 vs. ≥ 55). Esta dicotomização foi baseada na evidência que as relações entre idade e incapacidade e entre idade e declínio cognitivo serão particularmente importantes a partir dos 70 anos.<sup>145,146,276</sup> Estudos recentes<sup>139,277,278</sup> consideraram os 55 anos para separar o início precoce do início tardio da DP.

## **1.1 - Estudo 1. Apendicectomia pode atrasar a idade de início da doença de Parkinson**

### **Questão**

Estudos clínicos e patológicos sugerem o envolvimento precoce do sistema gastrointestinal pela patologia da DP,<sup>26</sup> o que pode ocorrer anos antes do aparecimento dos sintomas motores.<sup>37-39</sup> A partir do sistema nervoso entérico a forma patológica, agregada, de  $\alpha$ -sin será transportada pelos axônios do núcleo dorsal motor do nervo vago para o cérebro, onde alastrará com um padrão predizível.<sup>22,25-29</sup>

Várias estruturas do sistema gastrointestinal têm sido estudadas como possível local de início da patologia da DP. Foi encontrado que o apêndice ileocecal é particularmente rico em  $\alpha$ -sin em indivíduos sem DP.<sup>41</sup> A presença abundante de  $\alpha$ -sin no apêndice ileocecal coloca esta estrutura como um bom candidato anômico para o início da agregação entérica de  $\alpha$ -sin, participando na etiopatogenia da DP.

### **Objetivo**

Explorar a relação entre antecedentes de apendicectomia e a idade de início da DP.

### **Hipótese**

Se a agregação patológica de  $\alpha$ -sin ocorrer no apêndice ileocecal em fases precoces da DP, sendo depois transportada para o cérebro, colocamos a hipótese de existir uma associação entre antecedentes de apendicectomia e idade mais tardia de início dos sintomas motores na DP.



## Sujeitos e procedimentos

A população estudada foi a de 300 doentes sob tratamento médico, cujos critérios e procedimentos de inclusão foram descritos anteriormente. Os doentes ou os seus familiares foram questionados telefonicamente sobre antecedentes de apendicectomia. Quando a apendicectomia tinha sido realizada após o início da doença foi considerado não haver antecedentes de apendicectomia. A informação sobre apendicectomia foi obtida em 295 doentes, não tendo sido possível contactar 5 doentes. Os dados demográficos e clínicos dos 295 doentes estão na tabela A.

### *Análise estatística*

Para testar diferenças demográficas ou nas características clínicas dos doentes com e sem antecedentes de apendicectomia foram usados os testes de qui-quadrado e de Mann-Whitney. Em dois casos em que os doentes disseram que a cirurgia do apêndice ocorreu há muito tempo, mas não sabiam com que idade, foram usadas, utilizando características demográficas, 5 imputações múltiplas para a idade da apendicectomia. A idade de início da DP foi modelada com regressão de Cox, sendo que a apendicectomia entrou como covariável dependente do tempo, para ter em consideração que os indivíduos foram “expostos” apenas após a apendicectomia. Foi também realizada análise separada para os doentes com idade de início precoce (< 55 anos) e tardia ( $\geq$  55 anos). No grupo de início tardio, para ter em consideração a *left truncation*, foi utilizado o mesmo modelo considerando os 55 anos como o início do seguimento.

As análises foram feitas utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) e o R.

## Resultados

Dos 295 doentes, 34 (11,5%) foram submetidos a apendicectomia antes do início da doença. Em 13 doentes a remoção do apêndice foi antes dos 20 anos de

idade, em 10 entre os 20 e os 39, e em 9 após os 40 anos (3 deles depois dos 55 anos). Dois doentes foram apendicectomizados após o início da DP.

Antecedente de apendicectomia foi mais frequente no sexo feminino ( $p = 0,049$ ). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os doentes com e sem apendicectomia em relação à duração da doença, UPDRS-III, H&Y e LED (Tabela A).

Não foi encontrada associação significativa entre a idade da apendicectomia e a idade de início da DP (*hazard ratio* [HR] = 0,77; intervalo de confiança [IC] de 95% = 0,53; 1,10;  $p = 0,153$ ). Contudo, para os doentes com início tardio da DP, houve associação entre apendicectomia e redução de 37% no HR de DP (HR = 0,63; IC 95% = 0,41; 0,98;  $p = 0,040$ ). A HR diminuiu ligeiramente quando considerada a *left truncation* (HR = 0,58;  $p = 0,016$ ). Para a DP com início precoce, não houve efeito da apendicectomia no tempo para o início da DP (HR = 0,86; IC 95% = 0,44; 0,17;  $p = 0,663$ ). Os resultados dos dois grupos de doentes estão na Tabela A.

Os resultados foram semelhantes quando ajustado o efeito da apendicectomia para o sexo.

**Tabela A.** Características clínicas e demográficas dos doentes com DP

Apendicectomia no passado	Amostra total			Início precoce (< 55 anos)			Início tardio ( $\geq$ 55 anos)		
	Sim (n = 34)	Não (n = 261)	$p$	Sim (n = 10)	Não (n = 72)	$p$	Sim (n = 24)	Não (n = 189)	$p$
Idade na apendicectomia	22 (18-40)	-	-	20 (14-23)	-	-	29 (18-45)	-	-
Intervalo entre apendicectomia e início da doença (anos)	35 (21-50)	-	-	25 (16-34)	-	-	44 (24-52)	-	-
Idade no início da DP	66 (54-72)	61 (53-69)	0.141	49 (35-53)	48 (41-51)	0.915	70 (65-75)	65 (60-71)	0.007
Sexo									
Masculino	12 (35%)	139 (53%)	0.049	5 (50%)	41 (57%)	0.678	7 (29%)	98 (52%)	0.036
Feminino	22 (65%)	122 (47%)		5 (50%)	31 (43%)		17 (71%)	91 (48%)	
Idade	76 (67-81)	70 (63-77)	0.015	61 (55-70)	57 (51-63)	0.197	78 (73-82)	73 (67-79)	0.008
Duração da doença ( )	6 (4-15)	7 (4-12)	0.998	17 (6-27)	11 (6-16)	0.185	5 (4-10)	6 (4-10)	0.448
UPDRS III	37 (27-46)	33 (25-40)	0.212	45 (25-57)	33 (25-39)	0.085	35 (27-39)	32 (25-42)	0.637
Hoehn & Yahr	2.5 (2-4)	2.5 (2-3)	0.338	3.5 (2-4)	2.5 (2-3)	0.155	2.5 (2-3)	2.5 (2-3)	0.754
Dose equivalente de levodopa (mg)	600 (455-1108)	800 (460-1180)	0.370	1220 (435-1478)	975 (565-1419)	0.815	585 (410-960)	740 (455-1100)	0.193

Os dados são apresentados como frequências (%) e médias (percentil 25–75). Para a comparação dos grupos foram usados os testes de qui-quadrado e de Mann-Whitney.

## Discussão

Na nossa coorte de doentes com DP não encontramos associação entre apendicectomia no passado e início mais tardio dos sintomas motores. No entanto, nos doentes em que a DP teve início mais tardio, aos 55 ou mais anos, encontramos associação entre apendicectomia no passado e início mais tardio da doença, o que não foi observado nos doentes com início da DP antes dos 55 anos. Existem conhecidas diferenças nas características genéticas e patológicas de subgrupos de doentes com DP, que poderão explicar esta disparidade. As formas monogénicas de DP são mais frequentes nos doentes com início precoce da doença e representam um grupo patológico heterogéneo. Nos doentes com mutações nos genes *parkin* e *PINK1* a agregação patológica de  $\alpha$ -sin será uma característica pouco significativa.<sup>279</sup> As alterações patológicas encontradas nos doentes com mutações no gene *LRRK2* são variáveis.<sup>72,73</sup> Neste estudo não foram realizados estudos genéticos que permitissem excluir as formas genéticas conhecidas.

Os resultados do nosso estudo são consistentes com a hipótese de a agregação patológica entérica de  $\alpha$ -sin ter início no apêndice ileocecal anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas motores.<sup>41</sup> Em indivíduos suscetíveis, é possível que ocorra agregação patológica de  $\alpha$ -sin na mucosa do apêndice ileocecal muitos anos antes do início clínico da DP. A remoção cirúrgica dessa estrutura poderá atrasar, mas não parar, o desenvolvimento da DP, uma vez que a patologia com  $\alpha$ -sin ocorrerá precocemente noutras estruturas gastrointestinais e no sistema olfativo.<sup>280</sup> É razoável especular que, nalguns doentes com apendicectomia mais tardia, tenha ocorrido difusão de  $\alpha$ -sin patológica para o sistema nervoso antes da remoção cirúrgica do apêndice ileocecal.

Não existiu diferença na gravidade dos sintomas motores, nem na dose equivalente de levodopa, entre os doentes com e sem apendicectomia prévia. Este resultado sugere que, ainda que a apendicectomia interfira com o início clínico da DP, não altera significativamente a progressão da doença.

Num estudo publicado após o nosso trabalho estar submetido,<sup>281</sup> foi encontrada associação entre vagotomia truncal e redução do risco de desenvolver DP, sugerindo que o nervo vago, e o sistema gastrointestinal, estejam envolvidos na patogénese da DP, o que está de acordo com os nossos resultados.

Também após o nosso estudo, foram publicados dois trabalhos que estudaram a hipótese de associação entre apendicectomia e menor risco de DP.

No primeiro trabalho,<sup>282</sup> foi comparada a incidência de DP entre três grupos de indivíduos, um com apendicectomia após os 35 anos, um com colecistectomia e um sem qualquer intervenção cirúrgica. Não foi encontrada diferença na incidência de DP entre os 3 grupos, mas nos primeiros 5 anos após a cirurgia a incidência foi maior nos doentes apendicectomizados. Como é reconhecido pelos autores, o *follow-up* curto (média 9,9 anos) nos doentes submetidos a apendicectomia, tendo a DP uma longa fase pré-sintomática, pode ter contribuído para os resultados. Nos doentes apendicectomizados, em que foi encontrado número significativamente superior de casos de DP nos primeiros 5 anos após a cirurgia, a patologia e a sua propagação poderá ter tido início antes da apendicectomia, e a necessidade de cirurgia pode ter decorrido de um estado inflamatório do apêndice ileocecal que tenha contribuído para a agregação de  $\alpha$ -sin.

No segundo trabalho,<sup>283</sup> foi comparado o risco de DP entre indivíduos com apendicectomia há mais de 10 anos e indivíduos sem antecedentes de apendicectomia. Foi encontrado, ao contrário da hipótese colocada, uma associação de ligeiro maior risco de DP nos indivíduos com antecedentes de apendicectomia, tal como tinha sido encontrado a curto termo no estudo anterior.<sup>282</sup> Os autores colocam a possibilidade de a apendicite refletir a invasão por um agente patogénico, ou a inflamação desencadear o processo de transporte retrógrado de  $\alpha$ -sin agregada, e a apendicectomia ter ocorrido demasiado tarde. Não foi explorada a existência de diferença na idade de início da DP entre os doentes com e sem apendicectomia.

Ainda que estes três estudos, sobre a relação entre vagotomia ou apendicectomia e risco de desenvolver DP, tenham resultados aparentemente contraditórios, e objetivos diferentes do nosso estudo, foram encontradas relações entre a vagotomia ou a apendicectomia e o risco de DP, o que reforça a possibilidade de envolvimento do sistema gastrointestinal na etiopatogenia da doença.

Desconhecemos se a prevalência de apendicectomia na nossa população de doentes com DP (7,9% no sexo masculino e 15,3% no sexo feminino) é diferente

da população geral, dado não existir essa informação epidemiológica na população portuguesa.

O estudo tem limitações. Em primeiro lugar, como os doentes foram incluídos após o início da DP, apenas os que continuavam vivos e eram seguidos na nossa consulta estavam disponíveis para o estudo; poderá ter ocorrido enviesamento nos resultados se existirem outros riscos da apendicectomia que influenciem a possibilidade da inclusão na amostra. Em segundo lugar, a informação sobre os antecedentes de apendicectomia foi baseada na informação dada pelos doentes ou pelos familiares. Poderão ter ocorrido falsos negativos, parecendo pouco provável que existam falsos positivos.

Em conclusão, a apendicectomia no passado poderá atrasar o início da DP, pelo menos nos doentes com início tardio da doença. Este foi o primeiro estudo em que foi procurada uma relação entre a apendicectomia e a idade de início da DP. Os dois estudos entretanto publicados sugerem aumento de risco de DP em doentes com apendicectomia, apoiando o envolvimento do apêndice ileocecal no desenvolvimento da DP. Julgamos que esta relação deve continuar a ser explorada, o que poderá ajudar a conhecer a patogénese da doença.

## **1.2 - Estudo 2. Perturbação do olfato está relacionada com maior progressão da doença de Parkinson**

### **Questão**

Estudos clínicos e patológicos sugerem o envolvimento precoce do sistema olfativo pela patologia da DP,<sup>22</sup> que pode ocorrer anos antes do aparecimento dos sintomas motores.<sup>67-70</sup>

Existem resultados contraditórios sobre a relação entre a hiposmia e a duração ou a gravidade motora da DP. Numerosos estudos não encontraram,<sup>43-45,47,52-56,60,64,75</sup> enquanto outros encontraram,<sup>42,50,58,61-63</sup> relação entre as alterações do olfato e a duração e/ou a gravidade motora da DP. Alguns destes resultados podem ter sido influenciados por questões metodológicas, tais como, não ter em consideração as características demográficas na identificação de perturbação

olfativa e a não consideração da duração da doença no estudo da gravidade motora.

## **Objetivo**

Explorar a relação entre a presença ou ausência de disfunção olfativa e a progressão dos sintomas motores na DP.

## **Hipótese**

Se as estruturas olfativas estiverem envolvidas na etiopatogenia da DP e a patologia se difundir dessas estruturas para várias áreas encefálicas, os doentes com perturbação do olfato poderão ter maior progressão da doença que os doentes sem perturbação do olfato.

## **Sujeitos e procedimentos**

Participaram no estudo 166 dos 300 doentes sob tratamento médico. Foram critérios de inclusão ter escolaridade de 3 ou mais anos e funcionamento cognitivo normal definido como pontuação na DRS-2, ajustada para a idade e escolaridade, acima do percentil 5 de acordo com as normas nacionais.<sup>271</sup> Todos os doentes incluídos eram também capazes de descrever o esquema da medicação.

### *Análise estatística*

Défice no B-SIT foi identificado com base em dados normativos desenvolvidos no CHP que estimaram a pontuação total no B-SIT para percentis específicos em função do sexo, idade e escolaridade. Foi escolhido o percentil 20 das normas como ponto de corte (especificidade de 80%) para desempenho anormal. Para analisar os efeitos das variáveis demográficas e clínicas na perturbação do olfato, foram aplicados o teste de qui-quadrado, o teste de Mann-

Witney e regressões logísticas múltiplas. Foi considerado o valor de 0,05 para a significância estatística em todos os testes, exceto para os cinco indicadores diretos ou indiretos de gravidade motora (H&Y, UPDRS-II, UPDRS-III, FOG-Q, e dose equivalente de levodopa). Para estes, foi ajustado o nível de significância utilizando a correção de Bonferroni de forma a ter em consideração comparações múltiplas.

As análises foram feitas utilizando o SPSS e o R.

## Resultados

A prevalência de perturbação do olfato nos doentes com DP foi de 82%. Os doentes com pontuações no B-SIT abaixo do percentil 20 tiveram pontuações mais elevadas nas H&Y ( $p = 0,006$ ), UPDRS-III ( $p = 0,018$ ), FOG-Q ( $p = 0,002$ ), e maior LED ( $p = 0,001$ ), que os doentes com pontuações normais no B-SIT (Tabela B.1). Não foram encontradas associações significativas com o sexo, idade, escolaridade, hábitos tabágicos atuais ou no passado, idade de início ou duração da doença, UPDRS-II, subtipo motor, valores em bruto da DRS-2 e pontuações na HADS.

Quando foi considerada a duração da doença, a associação com a H&Y (*adj. odds ratio* = 4,76;  $p = 0,014$ ), a UPDRS-III (*adj. odds ratio* = 1,06;  $p = 0,032$ ), FOG-Q (*adj. odds ratio* = 1,24;  $p = 0,009$ ) e a LED (*adj. odds ratio* = 1,002;  $p = 0,004$ ) manteve-se estatisticamente significativa.

Nos doentes com duração da DP  $\geq 5$  ( $n = 108$ ) ou  $\geq 10$  ( $n = 41$ ) anos, a frequência de perturbação do olfato foi significativamente mais baixa ( $p < 0,05$ ) nos doentes com H&Y  $\leq 2,5$  do que nos doentes com H&Y  $\geq 3$  (Tabela B2).

**Tabela B1.** Características demográficas e clínicas dos doentes com e sem perturbação do olfato

		Amostra			
		total	Perturbação do		
		(n =	olfato		p
		166)	Sim (n =	Não (n =	
			136)	30)	
Sexo	Masculino	87 (52,4%)	70 (80,5%)	17 (19,5%)	0,606
	Feminino	79 (47,6%)	66 (83,5%)	13 (16,5%)	
Idade		67 (58-72)	67 (59-73)	66 (57-71)	0,299
Escolaridade		4 (4-9)	4 (4-9)	4 (4-10)	0,850
Hábitos tabágicos atuais		8 (4,8%)	6 (75,0%)	2 (25,0%)	0,637
Hábitos tabágicos no passado		38 (22,9%)	32 (84,2%)	6 (15,8%)	0,677
Idade de início da doença		59 (50-68)	59 (50-68)	61 (51-62)	0,692
Duração da doença		6 (4-9)	6 (4-10)	5 (3-7)	0,105
Hoehn & Yahr		2 (2-3)	2,5 (2-3)	2 (2-2,5)	<b>0,006</b>
UPDRS-II		11 (7-16)	11 (7-16)	9 (7-12)	0,052
UPDRS-III		28 (21-34)	28 (22-34)	24 (18-32)	<b>0,018</b>
Subtipo da doença	Predomínio de tremor	56 (33,7%)	42 (75,0%)	14 (25,0%)	0,252
	PIGD	88 (53,0%)	75 (85,2%)	13 (14,8%)	
	Indeterminado	22 (13,3%)	19 (86,4%)	3 (13,6%)	
FOG-Q		3 (1-7)	3 (1-8)	1 (1-4)	<b>0,002</b>
LED*		640 (400-993)	640 (425-1048)	420 (240-762)	<b>0,001</b>
DRS-2		129 (124-133)	129 (124-133)	131 (123-138)	0,384
HADS	Ansiedade	7 (4-9)	7 (4-9)	7 (4-10)	0,803
	Depressão	6 (4-9)	6 (4-9)	5 (4-8)	0,203

Os dados são apresentados como frequências (%) e medianas (percentil 25 - 75). O teste de qui-quadrado (ou teste exato de Fisher quando apropriado) e o teste de Mann-Whitney foram usados para comparar os grupos.



**Tabela B2.** Frequência de perturbação do olfato nos doentes com DP de acordo com a duração e a gravidade da doença

	Hoehn & Yahr		Teste de qui- quadrado P
	≤ 2.5	≥ 3	
Duração da doença: ≥ 5 anos	n = 69	n = 39	
B-SIT < percentil 20	52 (75%)	38 (97%)	0,003
Duração da doença ≥ 10 years	n = 19	n = 22	
B-SIT < percentil 20	14 (74%)	21 (96%)	0,049

## Discussão

Foram encontrados valores anormais no B-SIT, ajustados para variáveis demográficas, em 82% dos doentes com DP sem demência. Este resultado, que tem em conta o efeito confundidor do sexo, da idade e da escolaridade, está de acordo com os 70-90% reportados na literatura.<sup>43-65</sup>

Encontrámos associação entre a existência de perturbação olfativa e a gravidade motora medida pela H&Y, UPDRS-III e FOG-Q e entre presença de perturbação olfativa e LED mais elevada. Não foi encontrada relação entre perturbação olfativa e duração da doença. A probabilidade de ter perturbação olfativa aumentou com a gravidade da doença medida pelas H&Y, UPDRS-III e FOG-Q e com a LED, tendo em consideração a duração da doença. Os doentes com DP sem perturbação olfativa demoraram mais tempo a atingir o estadio 3 da H&Y. Estes resultados sugerem que a progressão da DP é maior nos doentes com perturbação olfativa.

Outros trabalhos também encontram associação entre perturbação do olfato e gravidade motora,<sup>50,58,61-63</sup> tendo sido ajustada a gravidade motora para a duração da doença,<sup>58,61</sup> ou os grupos comparados tinham duração semelhante.<sup>63</sup> No entanto, existem numerosos estudos em que não foi encontrada relação entre perturbação olfativa e gravidade motora da DP.<sup>44,45,52-56,60,64,75</sup> Nesses estudos, a análise não teve em consideração a duração da doença.

É importante a avaliação motora num estado bem definido em relação à medicação, sobretudo nos doentes com flutuações motoras. Neste estudo, a avaliação foi feita de forma uniforme após 12 horas sem medicação

antiparkinsoniana, enquanto esse aspeto não foi considerado noutros trabalhos.<sup>42,44,45,54-56,60,61,63,64</sup>

Stern et al.<sup>66</sup> encontraram menor atingimento da capacidade de identificação de odores em doentes com predomínio de tremor em comparação com aqueles que têm fenótipo PIGD. Na nossa coorte, a frequência de perturbação do olfato apresentou uma tendência para ser mais baixa nos doentes com predomínio de tremor (75%) em relação aos doentes PIGD (85%), ainda que a diferença não tenha sido significativa. Este resultado negativo poderá dever-se à falta de poder estatístico ou à não existência de relação entre perturbação do olfato e o subtipo motor, como encontrado noutros estudos.<sup>44,45,53,55</sup>

Na nossa coorte não foi encontrada diferença nas escalas de ansiedade e depressão nem na medida de funcionamento cognitivo entre os doentes com e sem perturbação do olfato. Tal como noutro estudo realizado em doentes com duração de DP semelhante,<sup>62</sup> este resultado negativo para o funcionamento cognitivo pode estar relacionado com a exclusão de doentes com demência.

A base fisiopatológica da perturbação olfativa na DP continua pouco conhecida. Um mecanismo provável é a perda de neurónios<sup>71</sup> e a presença de corpos de Lewy<sup>22,46,47,71</sup> no bulbo olfativo. Tem sido descrito que nalgumas formas monogénicas de DP, em que a patologia é heterogénea,<sup>72,73</sup> as alterações do olfato são menos marcadas ou ausentes.<sup>51,53,65,74</sup> Não foi feito estudo genético que permitisse identificar esses doentes na nossa coorte. No nosso estudo, a perturbação olfativa corresponde a desempenho anormal para as características demográficas do doente (ou seja, inferior ao esperado para o sexo, idade e escolaridade) e não a simples perda olfativa, comum com o envelhecimento. A correção para a idade pode favorecer as pontuações dos doentes mais idosos e desta forma eliminar potenciais associações com a idade de início da DP.

A maior gravidade motora nos doentes com perturbação olfativa, que corresponde a progressão mais rápida da DP, é consistente com estudos longitudinais<sup>57,63</sup> que revelaram que a hiposmia é preditiva do desenvolvimento de demência e de alterações neuropsiquiátricas, nomeadamente, alucinações visuais. Estes resultados sugerem que nos doentes em que há envolvimento do sistema olfativo, a patologia poderá alastrar de forma mais rápida ou mais extensa no sistema nervoso central.

### **1.3- Estudo 3. Modelos estatísticos de progressão da DP – valor preditivo no seguimento a 3 anos**

#### **Questão**

A DP é heterogénea, existindo importante variabilidade individual na progressão dos sintomas motores e não motores.<sup>86-88</sup> Um melhor conhecimento sobre a progressão individual dos sintomas da DP pode ajudar os doentes a tomarem decisões informadas, influenciar as decisões sobre o tratamento e melhorar o desenho e a interpretação de ensaios clínicos.<sup>89</sup>

#### **Objetivo**

Este estudo tem como objetivo construir modelos estatísticos de progressão da DP, a partir da avaliação transversal de uma população de doentes, com base em associações entre características demográficas e clínicas e sintomas motores e não motores da DP.

#### **Hipótese**

Colocamos a hipótese que os modelos construídos para uma série de escalas clínicas apresentarão elevado valor preditivo numa validação para dados independentes. Esperamos que a posição relativa de um doente em relação aos outros (na média, abaixo da média ou acima da média), com características clínicas e demográficas semelhantes, seja estável ao longo do tempo.

#### **Sujeitos e procedimentos**

Foram estudados 300 doentes, cujos procedimentos comuns a este estudo foram descritos. Foi programada avaliação, aos 3 anos de seguimento, dos primeiros 88 doentes da avaliação inicial. Foram perdidos 20 doentes para essa

avaliação: 5 faleceram (2 devido a infecção respiratória, 1 devido a cancro pulmonar, 1 por doença cardíaca, e 1 doente por causa desconhecida), 2 doentes tinham sido submetidos a STN-DBS, 1 doente apresentava uma psicose ativa, 1 doente não cumpriu as 12 horas sem medicação, não foi possível contactar 5 doentes, e 6 doentes tinham deixado de ser seguidos na consulta do CHP. Participaram 68 doentes no estudo de seguimento a 3 anos. Os 68 doentes com avaliação aos 3 anos de seguimento (Tabela C1) e os 20 doentes perdidos no seguimento tinham características demográficas (sexo e idade) e clínicas (idade no início da doença, duração da doença e capacidade de descrever a medicação) semelhantes ( $p > 0,05$ ) na avaliação inicial.

Foram utilizados na avaliação aos 3 anos os mesmos procedimentos da avaliação inicial. Devido à gravidade motora, aos 3 anos 4 doentes (6%) foram observados nas suas residências.

**Tabela C1.** Características clínicas e demográficas dos 300 doentes com DP com avaliação inicial (transversal) e do subgrupo (n = 68) com avaliação no seguimento aos 3 anos (longitudinal).

	Transversal (n = 300)	Longitudinal (n = 68)	
		Inicial	Aos 3 anos
Sexo – Masculino	153 (51%)	40 (59%)	
Idade	69,0 (11,0)	68,3 (10,6)	71,3 (10,7)
Idade ≥ 70 anos	155 (52%)	30 (44%)	41 (62%)
Idade no início da PD	60,2 (11,9)	60,5 (10,4)	
Idade no início da PD ≥ 55 anos	216 (72%)	59 (87%)	
Duração – anos	8,8 (6,2)	7,8 (5,3)	10,8 (5,4)
Descrição da medicação	259 (86%)	57 (89%)*	43 (64%)**
História familiar de DP	51 (17%)	14 (21%)	
História familiar de TE	17 (6%)	2 (3%)	
Tremor nos primeiros sintomas	188 (63%)	41 (60%)	
Tremor primeiro sintoma isolado	145 (48%)	34 (50%)	
Sem tratamento antiparkinsoniano	5 (2%)	4 (6%)	1 (2%)
Dose equivalente de Levodopa-mg	883 (543)	799 (589)	942 (500)

Os dados são apresentados como frequências (%) ou médias (desvio-padrão).

\* 4 doentes sem medicação

\*\* 1 doente sem medicação

## *Análise estatística*

As características demográficas e clínicas são apresentadas como percentagens para as variáveis categoriais e como médias (desvio padrão) para as variáveis contínuas. Com base no estudo longitudinal foi calculada a progressão clínica anual para cada escala e índice. Os valores iniciais e aos 3 anos foram comparados usando o *t-test* para medidas emparelhadas. Utilizando regressões lineares simples foi analisada a associação entre variáveis demográficas (sexo e idade) e clínicas (duração da DP, idade de início da doença, tremor como primeiro sintoma, tremor isolado como primeiro sintoma e descrição da medicação) e variáveis dos valores das escalas do estudo transversal (UPDRS-II, UPDRS-III, índice axial, H&Y, e S&E nas condições *OFF* e *ON*, e FOG-Q). Utilizando regressões lineares múltiplas, os valores das escalas foram modelados. As variáveis independentes que apresentavam associação significativa ( $p < 0,05$ ) com as escalas nas análises univariadas foram inicialmente consideradas nos modelos multivariados (idade  $\geq 70$ , idade de início da DP  $\geq 55$ , duração da doença, tremor isolado como primeiro sintoma, e capacidade para descrever a medicação). Foi utilizado o método de seleção de variáveis *backward* para construir o modelo final para cada escala. As variáveis independentes com valores de  $p$  superiores a 0,1 foram removidas dos modelos. Todas as análises com regressões lineares múltiplas, exceto para a H&Y e a S&E, foram efetuadas com os valores transformados em raiz-quadrada para estabilizar a variância e melhorar a homocedasticidade. Foi encontrado que a associação entre a duração da doença e os valores das escalas não era linear, pelo que foi considerado o efeito quadrático e cúbico desta variável no modelo. Com base nos coeficientes de regressão, foram desenvolvidos algoritmos para ajustar os valores das escalas. Estes algoritmos convertem os valores obtidos em valores Z padronizados, com média 0 e desvio padrão 1. Para todos os valores das escalas padronizados, valores Z mais baixos correspondem a maior gravidade dos sintomas. Os valores Z representam a diferença entre a pontuação de um indivíduo e a pontuação média dos indivíduos com as mesmas características demográficas e clínicas. Para estudar o valor preditivo dos modelos, foi calculado o  $r^2$  preditivo, utilizando uma análise de *cross validation* para cada modelo. Os algoritmos desenvolvidos na avaliação transversal foram

utilizados para ajustar os valores nos testes na avaliação inicial e aos 3 anos no estudo longitudinal. Foi utilizado o ICC para explorar a concordância absoluta entre os valores padronizados na avaliação inicial e aos 3 anos.

Foram utilizados SPSS e R para a análise estatística.

## **Resultados**

### *Estudo transversal*

Os valores médios das escalas são apresentados na Tabela C2. As regressões lineares simples mostraram associações significativas ( $p < 0,05$ ) com a idade  $\geq 70$ , a idade de início  $\geq 55$  anos, a duração da doença, o tremor como primeiro sintoma isolado e a capacidade de descrição do esquema da medicação (Tabelas C3 e C4). Duração da doença, idade  $\geq 70$  e descrição da medicação apresentaram associação significativa com as pontuações de todas as escalas. Não foram encontradas associações significativas com o sexo ou com a presença de tremor nos primeiros sintomas ( $p > 0,05$ ).

As variáveis idade  $\geq 70$ , idade de início  $\geq 55$ , duração da doença, tremor como primeiro sintoma isolado e descrição da medicação explicam parcialmente a variância das pontuações de todas as escalas (Tabelas C5 e C6). O  $r^2$  ajustado para as condições *OFF* e *ON* foi respectivamente: 50% e 42% para a UPDRS-II, 41% e 35% para a UPDRS-III, 55% e 57% para o índice axial, 52% e 54% para a H&Y, e 56% e 51% para a S&E. A variância explicada pelo modelo para o FOG-Q foi 49%.

A análise com regressões lineares múltiplas mostrou que a duração da doença e a capacidade para descrever a medicação estavam associadas com as pontuações de todas as escalas, mesmo quando consideradas as outras covariáveis. Foram encontradas associações não lineares entre a duração da doença e todas as medidas, exceto a H&Y na condição *ON*. Os doentes que não conseguiram descrever o esquema de medicação apresentaram piores pontuações em todas as escalas. Os doentes mais idosos também

apresentaram piores pontuações em todas as escalas com exceção para a H&Y na condição *OFF*. Idade mais avançada no início da doença estava associada a maior incapacidade nas atividades da vida diária (UPDRS-II na condição *ON*) e a maior gravidade dos sintomas motores (índice axial e H&Y nas condições *OFF* e *ON*). Os doentes que tiveram tremor como primeiro sintoma isolado apresentaram sintomas motores menos graves (índice axial em *OFF* e em *ON*) e melhor funcionamento nas atividades da vida diária (UPDRS-II e S&E na condição *OFF*).

### *Cross Validation*

O  $r^2$  da *cross validation* situou-se entre 0,33 e 0,55. Os modelos de regressão com maior capacidade preditiva foram: índice axial *ON* (55%), S&E *OFF* (55%), índice axial *OFF* (54%), H&Y *OFF* (51%), H&Y *ON* (50%), UPDRS-II *OFF* (49%), S&E *ON* (48%), e FOG-Q (48%). Os modelos de regressão com menor capacidade preditiva foram: UPDRS-III *ON* (33%), UPDRS-II *ON* (39%), e UPDRS-III *OFF* (40%).

### *Estudo longitudinal*

O intervalo entre a avaliação inicial e a avaliação do seguimento foi de 35,9 meses ( $dp = 2,1$ ). Os valores médios brutos nas duas avaliações e a progressão média anual de cada medida encontram-se na tabela C2. Todas as pontuações foram piores na avaliação de seguimento em relação à primeira avaliação.

A estabilidade temporal das pontuações padronizadas é apresentada na Tabela C7. O ICC das pontuações padronizadas das escalas UPDRS-II *OFF* e *ON*, UPDRS-III *ON*, índice axial *OFF* e *ON*, H&Y *OFF*, S&E *OFF*, e FOG-Q situou-se entre 0,60 e 0,72. Para as pontuações das UPDRS-III *OFF*, H&Y *ON*, e S&E *ON*, o ICC variou entre 0,28 e 0,52.

**Tabela C2.** Pontuações nas escalas dos 300 doentes com DP com avaliação transversal e do subgrupo (n = 68) com avaliação longitudinal.

	Transversal (n = 300)	Longitudinal (n = 68)				
		Inicial	Aos 3 anos	p- value <sup>+</sup>	Progressão Clínica Anual	
					Bruto	%
UPDRS II ( <i>OFF</i> )	15,5 (8,1)	13,9 (7,3)	17,8 (8,8)	< 0,001	1,3 (2,1)	2,5 (4,0)
UPDRS II ( <i>OM</i> )*	9,2 (6,5)	7,6 (5,2)	11,5 (7,7)	< 0,001	1,4 (2,0)	2,8 (3,8)
UPDRS III ( <i>OFF</i> )	33,7 (11,9)	32,2 (11,5)	36,2 (12,6)	0,001	1,3 (3,2)	1,2 (2,9)
UPDRS III ( <i>OM</i> )*	23,2 (10,3)	21 (8,3)	25,6 (11,6)	< 0,001	1,7 (3,1)	1,6 (2,9)
Índice axial ( <i>OFF</i> )	6,1 (4,0)	5,2 (3,5)	7,4 (4,5)	< 0,001	0,7 (1,0)	3,7 (5,0)
Índice axial ( <i>OM</i> )*	4,6 (3,5)	3,8 (2,7)	5,9 (4,2)	< 0,001	0,8 (1,0)	3,8 (4,9)
H&Y ( <i>OFF</i> )	2,7 (0,8)	2,5 (0,7)	3 (1,0)	< 0,001	0,2 (0,2)	3,4 (4,4)
H&Y ( <i>OM</i> )*	2,4 (0,6)	2,3 (0,4)	2,5 (0,8)	< 0,001	0,1 (0,2)	1,9 (4,0)
S&E ( <i>OFF</i> )	73,7 (18,4)	76,5 (16,6)	66,8 (21,3)	< 0,001	-3,2 (3,9)	-3,2 (3,9)
S&E ( <i>OM</i> )*	85,3 (13,6)	88,4 (9,6)	79,4 (17,1)	< 0,001	-3,3 (4,3)	-3,3 (4,3)
FOG-Q **	6,8 (5,9)	5,7 (5,3)	8,5 (7,3)	< 0,001	0,9 (1,7)	3,6 (7,1)

Dados são apresentados como médias (desvio padrão).

<sup>+</sup> t-test para medidas emparelhadas.

\* Estudo transversal: n = 295; estudo longitudinal: n = 64 na avaliação inicial e n = 67 aos 3 anos.

\*\* Quatro doentes com incapacidade severa não puderam ser avaliados no estudo transversal.



**Tabela C3.** Coeficientes das regressões lineares simples para as pontuações - UPDRS-II OFF e ON, UPDRS-III OFF e ON, Índice axial OFF e ON.

	UPDRS-II OFF (n = 300)		UPDRS-II ON (n = 295)		UPDRS-III OFF (n = 300)		UPDRS-III ON (n = 295)		Índice axial OFF (n = 300)		Índice axial ON (n = 295)	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	P	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Sexo	-0,36	0,700	-1,27	0,090	-1,4	0,308	-2,23	0,062	-0,39	0,392	-0,72	0,079
Idade $\geq$ 70	3,22	< 0,001	4,78	< 0,001	6,00	< 0,001	7,38	< 0,001	2,63	< 0,001	2,83	< 0,001
Idade de início $\geq$ 55	-1,97	0,057	1,92	0,022	0,25	0,872	3,39	0,011	0,64	0,209	1,26	0,005
Duração da doença	0,80	< 0,001	0,51	< 0,001	0,99	< 0,001	0,62	< 0,001	0,37	< 0,001	0,30	< 0,001
Tremor nos primeiros sintomas	-1,06	0,271	0,66	0,397	-0,008	0,996	0,52	0,676	-0,53	0,243	-0,33	0,438
Tremor primeiro sintoma isolado	-2,36	0,011	-0,008	0,991	-2,45	0,074	-1,50	0,212	-1,03	0,025	-0,67	0,102
Descrição da medicação	- 9,99	< 0,001	-9,67	< 0,001	-14,14	< 0,001	-14,54	< 0,001	-5,88	< 0,001	-5,85	< 0,001

Sexo: 0-feminino, 1-masculino; Idade  $\geq$  70: 0-não, 1-sim; Idade de início da doença  $\geq$  55: 0-não, 1-sim; Tremor nos primeiros sintomas: 0-não, 1-sim; Tremor primeiro sintoma isolado: 0-não, 1-sim; Descrição da medicação: 0-não, 1-sim

**Tabela C4.** Coeficientes das regressões lineares simples para as pontuações - H&Y OFF e ON, S&E OFF e ON, FOG-Q.

	H&Y OFF (n = 300)		H&Y ON (n = 295)		S&E OFF (n = 300)		S&E ON (n = 295)		FOG-Q (n = 296)	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Sexo	-0,15	0,115	-0,13	0,084	1,78	0,420	2,47	0,119	- 0,06	0,934
Idade $\geq$ 70	0,39	< 0,001	0,47	< 0,001	-8,53	< 0,001	-10,18	< 0,001	2,06	0,003
Idade de início $\geq$ 55	-0,04	0,675	0,17	0,040	3,20	0,176	-3,08	0,080	-1,15	0,137
Duração da doença	0,09	< 0,001	0,06	< 0,001	-1,89	< 0,001	-1,06	< 0,001	0,61	< 0,001
Tremor nos primeiros sintomas	-0,13	0,204	-0,04	0,623	3,68	0,094	1,28	0,437	-0,96	0,181
Tremor primeiro sintoma isolado	-0,18	0,060	-0,06	0,405	6,52	0,002	2,50	0,115	-1,85	0,007
Descrição da medicação	-1,05	< 0,001	-0,92	< 0,001	27,21	< 0,001	22,53	< 0,001	-7,76	< 0,001

Sexo: 0-feminino, 1-masculino; Idade  $\geq$  70: 0-não, 1-sim; Idade de início da doença  $\geq$  55: 0-não, 1-sim; Tremor nos primeiros sintomas: 0-não, 1-sim; Tremor primeiro sintoma isolado: 0-não, 1-sim; Descrição da medicação: 0-não, 1-sim

**Tabela C5.** Coeficientes das regressões lineares múltiplas para as pontuações: UPDRS-II OFF e ON, UPDRS-III OFF e ON, Índice axial OFF e ON.

Modelo de regressão	UPDRS-II OFF (n = 300)		UPDRS-II ON (n = 295)		UPDRS-III OFF (n = 300)		UPDRS-III ON (n = 295)		Índice axial OFF (n = 300)		Índice axial ON (n = 295)	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Idade $\geq$ 70	0,24	0,007	0,46	< 0,001	0,31	0,001	0,54	< 0,001	0,36	< 0,001	0,32	< 0,001
Idade de início $\geq$ 55	-	-	0,33	0,023	-	-	-	-	-	-	0,33	< 0,001
Duração da doença*	0,35	< 0,001	0,23	0,001	0,39	< 0,001	0,23	0,001	0,21	< 0,001	0,17	< 0,001
Duração da doença (quadrática)*	-0,017	< 0,001	-0,012	0,024	-0,023	< 0,001	-0,015	0,003	-0,010	0,001	-0,008	0,014
Duração da doença (cúbica)*	0,0003	0,004	0,0002	0,042	0,0004	< 0,001	0,0003	0,003	0,0002	0,009	0,0001	0,035
Tremor como primeiro sintoma isolado	-0,17	0,060	-	-	-	-	-	-	-0,10	0,081	-0,12	0,048
Descrição da medicação	-0,62	< 0,001	-0,86	< 0,001	-0,63	< 0,001	-0,95	< 0,001	-0,59	< 0,001	-0,69	< 0,001

Os betas representam a diferença média das pontuações nas escalas entre categorias das covariáveis ou o aumento médio da pontuação por unidade da covariável, padronizada para as outras variáveis no modelo. \*Duração da doença entrou no modelo, mas apresentava associação não linear com as pontuações nas escalas.

R<sup>2</sup> ajustado: UPDRS-II OFF 50%; UPDRS-II ON 42%; UPDRS-III OFF 41%; UPDRS-III ON 35%; índice axial OFF 55%; índice axial ON 57%.

**Tabela C6.** Coeficientes das regressões lineares múltiplas para as pontuações: H&Y OFF e ON, S&E OFF e ON, FOG-Q.

Modelo de regressão	H&Y OFF (n = 300)		H&Y ON (n = 295)		S&E OFF (n = 300)		S&E ON (n = 295)		FOG-Q (n = 296)	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Idade $\geq$ 70	-	-	0,20	0,003	-4,24	0,004	-6,52	< 0,001	0,24	0,028
Idade de início $\geq$ 55	0,28	0,001	0,27	0,001	-	-	-	-	-	-
Duração da doença*	0,12	< 0,001	0,059	< 0,001	-4,39	< 0,001	-2,24	0,003	0,26	< 0,001
Duração da doença (quadrática)*	-0,001	0,060	-	-	0,19	0,011	0,13	0,028	-0,006	< 0,001
Duração da doença (cúbica)*	-	-	-	-	-0,003	0,046	-0,003	0,018	-	-
Tremor como primeiro sintoma isolado	-	-	-	-	3,40	0,018	-	-	-	-
Descrição da medicação	-0,62	< 0,001	-0,55	< 0,001	17,4	< 0,001	16,53	< 0,001	-0,83	< 0,001

Os betas representam a diferença média das pontuações nas escalas entre categorias das covariáveis ou o aumento médio da pontuação por unidade da covariável, padronizada para as outras variáveis no modelo. \*Duração da doença entrou no modelo, mas apresentava associação não linear com as pontuações nas escalas.

R<sup>2</sup> ajustado: H&Y OFF 52%; H&Y ON 54%; S&E OFF 56%; S&E ON 51%; FOG-Q 49%.

**Tabela C7.** Intraclass Correlation Coefficient (ICC) entre as pontuações padronizadas para as características demográficas e clínicas na avaliação inicial e aos três anos de seguimento

	ICC	95% IC
UPDRS II <i>OFF</i>	0,68	0,48, 0,80
UPDRS-II <i>ON</i>	0,60	0,35, 0,76
UPDRS-III <i>OFF</i>	0,52	0,22, 0,60
UPDRS-III <i>ON</i>	0,67	0,45, 0,80
Axial Index <i>OFF</i>	0,68	0,49, 0,81
Axial Index <i>ON</i>	0,67	0,46, 0,80
H&Y <i>OFF</i>	0,66	0,46, 0,79
H&Y <i>ON</i>	0,39	-0,01, 0,63
S&E <i>OFF</i>	0,72	0,54, 0,83
S&E <i>ON</i>	0,28	-0,19, 0,56
FOG-Q	0,70	0,51, 0,81

## Discussão

A progressão da DP foi estudada numa série de 11 medidas clínicas, abrangendo sintomas motores e incapacidade funcional. Foram desenvolvidos modelos estatísticos de progressão da DP baseados na avaliação transversal de 300 doentes consecutivos com DP. O valor preditivo dos modelos foi demonstrado num estudo de seguimento de 68 doentes aos 3 anos.

A duração da doença, como esperado, apresentou uma associação forte com todos os valores das escalas e índices utilizados. Foi observado um efeito quadrático e cúbico da duração da doença na maioria das medidas, o que pode refletir a não linearidade da progressão dos sintomas motores e da incapacidade funcional na DP.<sup>121,123,124,145,278</sup>

Nos doentes em que a idade de início foi inferior a 55 anos, os sintomas motores foram menos severos (índice axial e H&Y nas condições *OFF* e *ON*) e a pontuação nas atividades da vida diária (UPDRS-II em *ON*) foi melhor, mesmo considerando a duração da doença e as outras covariáveis. Estes resultados estão de acordo com estudos que encontraram menor progressão dos sintomas motores quando a doença tem início em idades mais jovens.<sup>114,121,128,130,131,134,139</sup>

O início da doença em idade mais avançada tem sido consistentemente associado à presença de instabilidade postural<sup>88,125,127,131,136,284</sup> e de declínio cognitivo.<sup>88,126,129,130,132,133,136,137,142,143,284,285</sup>

Os doentes com idade superior a 70 anos apresentaram valores piores em todas as medidas, mesmo tendo em consideração a duração da doença e as restantes variáveis, o que sugere um efeito independente da idade na gravidade dos sintomas e na incapacidade funcional. Estes resultados suportam a noção, colocada por outros estudos clínicos e patológicos, de que a idade e a duração da doença têm efeitos aditivos e independentes na apresentação clínica da DP.<sup>122,146,278,286</sup>

Os doentes em que o primeiro sintoma subjetivo foi tremor isolado parecem apresentar menor progressão da doença. Apresentaram sintomas motores menos severos (índice axial nas condições *OFF* e *ON*), melhor funcionamento nas atividades da vida diária (UPDRS-II em *OFF*) e menor progressão da dependência (S&E em *OFF*), tendo em consideração a duração da doença e as outras covariáveis. Esta associação entre tremor como primeiro sintoma isolado e menor gravidade da doença foi também encontrada noutros estudos.<sup>92,149</sup> No entanto, não foi encontrada associação clara entre o tremor como primeiro sintoma associado a outros sintomas e os valores das avaliações.

A incapacidade para descrever o esquema da medicação é considerado um indicador sensível de alteração cognitiva.<sup>273</sup> No nosso estudo, a incapacidade para descrever corretamente o esquema da medicação estava associada a piores valores em todas as medidas. Estes resultados são consistentes com a conhecida associação entre o declínio cognitivo e a gravidade dos sintomas motores na DP.<sup>88,121,142,143,284,287</sup>

Não foram encontradas associações significativas entre o sexo e os valores das avaliações. O nosso estudo não confirmou resultados da literatura que sugerem que ocorre maior progressão dos sintomas no sexo masculino<sup>148,150</sup> ou progressão diferente dos sintomas motores em diferentes fases da doença.<sup>121</sup>

Em geral, os modelos estatísticos de progressão da DP foram estáveis no estudo longitudinal aos 3 anos. As medidas com maior estabilidade temporal, com concordância absoluta mais elevada na posição relativa de um doente em relação aos outros doentes com características demográficas e clínicas semelhantes entre a baseline e a avaliação aos 3 anos, foram: UPDRS-II *OFF*, índice axial *OFF* e *ON*, S&E *OFF*, e FOG-Q. Estas medidas também apresentaram boa validade preditiva na análise de *cross validation*. É de realçar a boa capacidade preditiva do modelo para os sintomas axiais tendo em

consideração a grande variabilidade entre os doentes e a progressão com a duração da doença.<sup>288</sup> Outro estudo longitudinal,<sup>289</sup> com um seguimento de 4 anos, também sugere uma progressão continua dos sintomas axiais ao longo da doença, enquanto outros sintomas (rigidez, tremor e bradicinesia) aparentam ter uma progressão variável. Estes resultados indicam que é importante explorar os sintomas axiais quando se estuda a progressão da DP. No entanto, até à data, a maioria dos estudos longitudinais não exploraram os sintomas axiais na escala UPDRS-III.<sup>86,88,113,117,118,121,137,140,148,149,152,276,290</sup>

A UPDRS-III apresentou a menor e o índice axial apresentou a maior variância explicada pelo modelo no estudo transversal na condição *ON*. Na análise de *cross-validation*, a UPDRS-III em *ON* apresentou também o valor preditivo mais baixo, enquanto o índice axial em *ON* apresentou o valor preditivo mais elevado. Na análise longitudinal, a UPDRS-III na condição *OFF* teve a pior estabilidade no modelo, enquanto o índice axial em *OFF* apresentou a frequência mais elevada de doentes com a pontuação esperada aos 3 anos de seguimento. Uma associação pobre entre a duração da doença e os valores da UPDRS-III em *ON* foi também encontrada noutro estudo,<sup>152</sup> mas os autores não isolaram os sintomas axiais da subescala motora da UPDRS. Estes resultados sugerem a existência de uma associação complexa entre a duração da doença e os valores na UPDRS-III, sobretudo os dos sintomas não axiais. Os sintomas não axiais da UPDRS-III poderão ser mais vulneráveis (do que os sintomas axiais) a variação aleatória, a erros de medida, ou estarem associados a variação dependente de outras variáveis não consideradas.

O índice axial representa alterações na fala, levantar de uma cadeira, postura, estabilidade postural e marcha. É conhecido que estes sintomas surgem gradualmente com a progressão da doença e apresentam, ao longo do tempo, menor resposta ao tratamento com levodopa, refletindo a presença progressiva da patologia da DP em locais do cérebro além das vias nigro-estriatais.<sup>124,145,291-293</sup> O *freezing* da marcha é um sintoma relacionado e afeta os doentes nos estádios mais avançados da doença.<sup>294</sup> Estes sintomas estão associados a incapacidade e a perda de qualidade de vida,<sup>113,118,145,150,153,154,295</sup> e devem ser tidos em consideração ao estudar a progressão da doença e ao definir *endpoints* nos estudos de neuroprotecção.

Com base no estudo longitudinal a 3 anos, foi calculada a taxa de progressão clínica anual para cada uma das medidas. As taxas médias de progressão encontradas na nossa coorte variaram entre 1,2% e 3,8%, dependendo da medida. Estes resultados estão dentro da grande variabilidade de taxas de progressão clínica encontradas noutros estudos longitudinais com duração da doença comparável ao nosso.<sup>114,123,148,150,152,296</sup> A diversidade de valores encontrada na literatura poderá ser parcialmente explicada por diferenças metodológicas e das amostras. A considerável variabilidade inter-individual nas taxas de progressão (valores elevados de desvio-padrão na percentagem de progressão) limita a utilidade clínica destas taxas médias.

A natureza consecutiva da inclusão dos doentes e a extremamente elevada taxa de adesão ao estudo pelos doentes seguidos no nosso centro diminuiu potenciais enviesamentos na seleção. Uma amostra com base numa população hospitalar pode não representar perfeitamente a totalidade da população de doentes com DP. No entanto, a consulta de doenças do movimento do Serviço de Neurologia, fazendo parte do Serviço Nacional de Saúde com cobertura universal, recebe doentes com DP em todas as fases da doença e oferece-lhes seguimento a longo prazo. Além disso, para termos uma amostra representativa do global da população de doentes e para evitar, tanto quanto possível, perda de doentes na avaliação inicial e no seguimento, os doentes com sintomas motores severos em *OFF*, em que a avaliação no hospital era difícil, foram avaliados nos domicílios. Os estudos com base numa avaliação transversal têm a importante limitação, decorrente da possibilidade de existirem erros de diagnóstico nas fases iniciais da doença, de poderem ser incluídos doentes com outras patologias, sobretudo síndromes parkinsónicas atípicas. Contudo, esta limitação deverá ter tido pouco impacto neste estudo, uma vez que os doentes foram avaliados por neurologistas num único centro especializado em DP, o tamanho da população estudada foi grande, e a duração média da doença era de 9 anos. A grande variabilidade da idade de início da doença, da idade na avaliação, e da duração da doença é um ponto forte do estudo. A inclusão de doentes nos diferentes estadios da doença poderá facilitar a utilização dos resultados na prática clínica.

Para ultrapassar o efeito confundidor das flutuações motoras nas avaliações motoras, os doentes foram avaliados em condições bem definidas em relação

às tomas da medicação antiparkinsoniana. Tanto a UPDRS-III como a H&Y foram aplicadas a cada doente nas condições *OFF* e *ON*, no mesmo dia. Ainda que a condição de estar sem medicação antiparkinsoniana há 12 horas possa não ser representativa da verdadeira condição de não tratado, devido ao efeito de longa duração da levodopa e dos agonistas da dopamina,<sup>297-299</sup> foi aplicado de forma uniforme a todos os doentes o intervalo de 12 horas sem medicação. Intervalos mais longos seriam impraticáveis para muitos doentes. Para a condição *ON* foi utilizada a medicação matinal habitual de cada doente, o que pode não representar o melhor *ON* para alguns dos doentes, mas representa o *ON* matinal habitual. O protocolo com as duas condições decorrentes do efeito da medicação, *OFF* e *ON*, constitui uma vantagem importante em relação a outros estudos, em que foi explorada apenas uma das condições<sup>86,88,121,122,137,140,289,291,292</sup> ou não houve diferenciação entre as duas condições.<sup>114,117,123,150,276,286,296</sup> A avaliação dos doentes ter sido feita por especialistas em doenças do movimento constitui outro ponto forte deste estudo prospetivo.

Idealmente o estudo longitudinal deveria ter incluído todos os doentes do estudo transversal, mas, devido a limitações logísticas, apenas pudemos incluir cerca de 30% dos doentes avaliados no estudo transversal para nova avaliação aos 3 anos. Desses 88 doentes, 20 (23%) foram perdidos para o estudo longitudinal. Esta percentagem de perda de doentes é semelhante à encontrada noutros estudos com tempo semelhante de seguimento.<sup>114,117,123,129,151,276,292,295</sup> Consideramos que exista um enviesamento de sobrevivência no nosso estudo longitudinal. Essa limitação poderia ser minimizada se os doentes do estudo transversal se encontrassem nas fases iniciais da DP. No entanto, com essa abordagem seria sacrificada a representatividade da amostra e não seria estudada a progressão dos sintomas nos estadios mais avançados da doença. Além disso, no nosso estudo os doentes perdidos para a avaliação aos 3 anos tinham características clínicas e demográficas semelhantes na avaliação transversal às dos que foram avaliados aos 3 anos.

Em resumo, com base na avaliação transversal de 300 doentes com DP, em *OFF* e em *ON*, propusemos algoritmos para modelar a progressão da DP numa série de escalas e índices. A seguir, estudámos o comportamento dos modelos com dados independentes (análise de *cross validation*) e confirmámos a

estabilidade dos modelos ao longo do tempo (estudo longitudinal). Os resultados do estudo mostram que os métodos propostos podem ser utilizados na modelação longitudinal da DP e podem ser usados como uma base para explorar o impacto de tratamentos já existentes ou de novas terapêuticas. Esta abordagem pode ser vantajosa para a identificação de desvios significativos em relação ao esperado com a progressão da doença, por exemplo os resultantes do tratamento com STN-DBS. A abordagem dos efeitos da STN-DBS na progressão da DP é difícil, devido à natureza progressiva da doença e à impossibilidade, por razões éticas, da existência de um grupo placebo a longo prazo. Os resultados deste e de outros estudos sobre a progressão da DP podem ajudar a suportar a prática clínica, designadamente no aconselhamento individual de doentes, e nas decisões terapêuticas.<sup>90,300</sup>

#### **1.4- Estudo 4. Seguimento a longo-termo da doença de Parkinson tratada com estimulação dos núcleos subtalâmicos – progressão dos sintomas e fatores preditivos.**

##### **Questão**

A eficácia, a longo-termo, da STN-DBS tem sido demonstrada em estudos não controlados. Apesar do benefício, os sintomas agravam-se progressivamente, sendo questionado se esse agravamento corresponde à progressão esperada da doença. A progressão é diferente de doente para doente, sendo importante conhecer fatores preditivos do benefício.

##### **Objetivo**

Este estudo tem como objetivos: 1) caracterizar, a longo-termo, o agravamento dos sintomas motores e da perda de independência funcional, em doentes com DP tratados com STN-DBS, tendo como referência para a progressão esperada



os modelos estatísticos desenvolvidos no estudo 3 e 2) identificar fatores preditivos de benefício.

## **Hipótese**

Esperamos que os doentes com STN-DBS se mantenham, em escalas clínicas e de independência, estáveis ao longo do tempo em relação ao previsto pelos modelos. Ou seja, que a progressão dos sintomas nos doentes operados corresponda à progressão da DP prevista pelos modelos. O estudo permitirá identificar fatores preditivos de benefício.

## **Sujeitos e procedimentos**

### *Sujeitos*

De 68 doentes consecutivos com DP submetidos a STN-DBS no CHP, entre junho de 2006 e maio de 2015, 66 tinham pelo menos uma avaliação anual pós-operatória (entre 1 e 6 anos após a cirurgia, até agosto de 2016). Quando foram selecionados para a cirurgia, todos os doentes estavam em fases avançadas da doença, tinham complicações motoras com períodos *OFF* severos apesar da otimização do tratamento médico, idade inferior a 70 anos, boa resposta à levodopa, e não apresentavam contra-indicações cognitivas, psiquiátricas, médicas ou neurorradiológicas. Os doentes e os familiares foram informados sobre os procedimentos, os riscos e o benefício a esperar com o tratamento cirúrgico.

### *Cirurgia e estimulação*

O procedimento cirúrgico consistiu, em todos os casos, na implantação bilateral de elétrodos quadripolares (DBS 3389, Medtronic®) nos núcleos subtalâmicos, com a utilização de um estereotaxímetro Leksell® e sob anestesia local. A localização dos alvos foi feita com base nas coordenadas estereotáxicas teóricas

e na visualização direta do STN em imagens de ressonância magnética, procedendo a pequenos ajustes individuais. Os planeamentos do alvo e da trajetória foram efetuados em *software* dedicado e coregistrados com imagens protocoladas de tomografia axial computadorizada no dia da cirurgia. Em todos os doentes foi feito registo intra-operatório utilizando microelétrodos, com 3 a 5 trajetórias simultâneas separadas por 2 mm entre si, com o equipamento Ben-Gun®. Foi feita estimulação intra-operatória, utilizando os microelétrodos, para seleção do trajeto para a implantação definitiva. No mesmo tempo operatório foi implantado, sob anestesia geral, um estimulador programável (Kinetra, Medtronic®, ou Activa PC, Medtronic®). Os parâmetros de estimulação e a medicação foram progressivamente ajustados, sobretudo até aos 3 meses após a cirurgia, sendo a partir dessa altura feitos pequenos ajustes.

Os parâmetros de estimulação foram registados em cada avaliação, e foram revistos os efeitos adversos registados prospectivamente.

#### *Procedimentos das avaliações*

Antes da cirurgia os doentes foram avaliados com a UPDRS. A UPDRS-III e a escala de H&Y foram aplicadas de manhã após 12 horas sem medicação antiparkinsónica (condição *OFF*). A seguir, os doentes foram avaliados sob o efeito de uma toma de levodopa correspondente à LED matinal acrescida de 30% (condição *ON*). Nalguns doentes, em que o melhor *ON* não tinha sido obtido, foi administrada uma dose suplementar de levodopa. Foi utilizado o índice axial construído a partir da UPDRS-III, e foi aplicada a escala de S&E.

Após a cirurgia, os doentes foram avaliados com os mesmos instrumentos, na condição com estimulação e sem medicação (*Stim ON / Med OFF*), há pelo menos 12 horas sem medicação antiparkinsónica.

Os resultados das avaliações foram colhidos retrospectivamente dos protocolos de avaliação e padronizados para as características demográficas e clínicas dos doentes (no momento da avaliação) de acordo com os modelos estatísticos desenvolvidos no estudo 3. Os valores das escalas na condição *Stim ON / Med OFF* foram padronizados para os algoritmos desenvolvidos para a condição com medicação.

A seguinte informação foi recolhida: sexo, idade na cirurgia, idade de início da doença (idade aquando do primeiro sintoma motor subjetivo), primeiro sintoma

motor (bradicinesia, tremor isolado ou associado a outros sintomas, alterações da marcha ou outros), história familiar de DP, medicação antiparkinsoniana na altura da avaliação, capacidade do doente para descrever o esquema de medicação. A medicação antiparkinsoniana foi convertida em LED.

### *Análise estatística*

Para caracterização da amostra e apresentação dos resultados foi utilizada estatística descritiva. O teste de Wilcoxon foi usado para comparar as pontuações brutas e padronizadas antes da cirurgia e ao 1 ano de seguimento pós-operatório.

O perfil longitudinal dos sintomas motores e das escalas de independência funcional após a cirurgia (valores brutos e padronizados), incluindo até 6 avaliações anuais por doente, foi estudado com *generalized estimating equations*. O efeito quadrático do tempo foi testado. Quando não havia evidência de efeito quadrático, foi considerada apenas uma evolução linear. Adicionalmente, foi investigado o potencial valor preditivo, para a evolução dos sintomas motores e da independência funcional, das variáveis: sexo, idade na cirurgia, idade de início da doença, tremor nos primeiros sintomas, tremor como primeiro sintoma isolado, história familiar de DP, LED na altura da cirurgia, pontuações brutas e padronizadas antes da cirurgia em *OFF* e em *ON*. As variáveis demográficas e clínicas que tinham sido consideradas em cada medida para os algoritmos de padronização não foram analisadas como preditivas das pontuações padronizadas. Um modelo linear longitudinal foi construído para cada uma destas variáveis, tendo a variável tempo como covariável. Devido à limitação do tamanho da amostra, não foram feitos ajustamentos multivariados adicionais, ou seja, foram apenas considerados modelos com a variável estudada e o tempo. Por fim, analisámos se as pontuações brutas e padronizadas ao longo do tempo do índice axial se modificava quando as pontuações eram padronizadas, em cada avaliação do pós-operatório, para a LED nesse momento.

Foi considerado 0,05 como nível significativo para todos os testes. As análises foram feitas utilizando SPSS e R.

## Resultados

### *Características da população*

Foram incluídos 66 doentes (25 do sexo feminino e 41 do sexo masculino) com pelo menos uma avaliação pós-operatória anual. No momento da cirurgia, os doentes tinham idades compreendidas entre 39 e 69 anos. A idade de início encontrava-se entre os 19 e os 61 anos. A duração da doença aquando da cirurgia encontrava-se entre 5 e 32 anos, todos os doentes eram capazes de descrever o esquema de medicação e a LED situava-se entre 660 mg e 2850 mg (Tabela D1). Na avaliação do primeiro ano após a cirurgia, todos os doentes tinham redução da LED, e a redução no grupo de doentes era significativa ( $p < 0,001$ ). A redução da LED persistiu ao longo de todo o seguimento (redução média situou-se entre 57% e 71%).

**Tabela D1.** Características demográficas e clínicas dos doentes com DP submetidos a STN-DBS

	Na cirurgia (n =66)
Sexo – Masculino	41 (62,1%)
Idade	57,0 (7,7)
Idade de início da DP	43,1 (9,3)
Idade no início da DP $\geq$ 55	6 (9,1%)
Duração da doença – anos	14,0 (6,2)
Descrição da medicação	66 (100%)
História familiar de DP	16 (24,2%)
Tremor nos primeiros sintomas	38 (57,6%)
Tremor primeiro sintoma isolado	22 (33,3%)
Dose equivalente de levodopa – mg	1540 (442)

Ocorreram os seguintes efeitos adversos relacionados com a cirurgia: 1 hematoma cerebral de pequena dimensão que não deixou sequelas; 2 elétrodos tiveram que ser reposicionados; 2 doentes tiveram infeção com envolvimento do material implantado, que teve que ser removido, e posteriormente realizada nova implantação; 3 doentes apresentaram estado confusional transitório nos dias a seguir à cirurgia; 2 doentes apresentaram disartria / hipofonia persistente e marcada, blefaroespasmos e distonia da face; 1 doente sofreu fraturas de ossos

pélvicos ao readquirir autonomia com a cirurgia, com recuperação total; 1 doente fez uma possível tentativa de suicídio.

Durante o seguimento, 4 doentes faleceram por causas não relacionadas com a cirurgia (2 por infeção respiratória, 1 que se apresentava numa fase avançada da doença e tinha múltiplas intercorrências médicas, 1 com morte súbita) e não puderam ser avaliados (1 ao 3º ano e 3 aos 5º e 6º anos após a cirurgia). Não foram realizadas 13 avaliações por os doentes terem feito medicação antiparkinsónica nas 12 horas anteriores (1 por ano no 1º, 2º, 3º e 5º anos; 4 no 4º ano e 5 no 6º ano), 27 avaliações não foram realizadas por motivos logísticos, incluindo ausência dos registos e seguimento noutros centros (1 no 3º, 3 no 2º, 4 no 4º, 6 no 5º, e 12 no 6º ano), e 1 doente não foi avaliado ao 4º ano devido a infeção com envolvimento do material implantado.

#### *1º ano após a cirurgia*

As pontuações brutas e padronizadas antes e após a cirurgia encontram-se na tabela D2. As pontuações brutas e padronizadas de todas as escalas um ano após a cirurgia, na condição *Stim ON / Med OFF*, foram significativamente melhores que as pontuações brutas e padronizadas no pré-operatório na condição *OFF Med* ( $p < 0,001$ ). Em comparação com a pontuação bruta no pré-operatório em *ON*, a gravidade dos sintomas motores incluídos no índice axial aumentou na avaliação do 1º ano na condição *Stim ON / Med OFF* ( $p = 0,036$ ). A pontuação padronizada da S&E em *ON* melhorou quando comparada com a pontuação padronizada do pré-operatório em *ON* ( $p = 0,003$ ). As restantes pontuações brutas e padronizadas não apresentaram diferenças significativas em comparação com o pré-operatório na condição *ON* ( $p > 0,05$ ).

**Tabela D2.** Avaliações pré- e pós-operatórias dos doentes com DP submetidos a STN-DBS.

		Pré-operatório		Pós-operatório <i>Stim ON / Med OFF</i>					
		<i>OFF Med</i>	<i>ON Med</i>	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	6 anos
Amostra do estudo		n = 66	n = 66	n = 66	n = 64	n = 52	n = 51	n = 48	n = 37
UPDRS-III	Bruto	43,9 (11,1)	16,1 (6,3)	16,7 (7,0)*	17,3 (6,4)	18,4 (7,3)	19,7 (7,9)	20,3 (5,9)	20,2 (5,7)
	Padronizado	-0,9 (0,9)	0,7 (0,9)	0,7 (1,1) §	0,7 (0,9)	0,6 (1,1)	0,6 (1,1)	0,6 (1,3)	0,7 (1,5)
	n	n = 66	n = 66	n = 65	n = 60	n = 55	n = 42	n = 38	n = 20
H&Y	Bruto	3,4 (0,7)	2,3 (0,3)	2,4 (0,4)*	2,4 (0,5)	2,5 (0,5)	2,6 (0,5)	2,7 (0,4)	2,7 (0,4)
	Padronizado	-0,9 (1,2)	0,2 (0,9)	0,1 (1,2)§	0,1 (1,1)	0,3 (1,2)	0,3 (1,3)	0,1 (1,2)	0,4 (1,2)
	n	n = 62	n = 59	n = 50	n = 50	n = 49	n = 38	n = 34	n = 23
Índice axial	Bruto	8,0 (3,4)	3,0 (1,7)	3,8 (2,4)*‡	4,5 (2,6)	5,1 (2,6)	5,7 (2,8)	5,9 (2,2)	5,9 (2,3)
	Padronizado	-0,6 (1,2)	0,4 (1,2)	0,1 (1,2)§	-0,1 (1,1)	-0,1 (1,3)	-0,2 (1,3)	-0,4 (1,1)	-0,1 (1,5)
	n	n = 61	n = 61	n = 55	n = 51	n = 51	n = 40	n = 34	n = 21
S&E <i>OFF</i>	Bruto	55,4 (9,9)		86,0 (9,2)*	87,2 (8,6)	83,5 (11,2)	83,5 (10,9)	82,7 (9,8)	80,9 (8,1)
	Padronizado	-1,2 (0,9)		1,5 (0,9)§	1,7 (0,7)	1,6 (1,0)	1,8 (0,9)	1,8 (0,9)	1,8 (1,1)
	n	n = 54		n = 48	n = 50	n = 48	n = 37	n = 33	n = 22
S&E <i>ON</i>	Bruto		88,5 (6,8)	89,2 (7,1)	89,8 (5,9)	87,7 (9,9)	86,5 (10,6)	84,8 (10,0)	83,2 (7,2)
	Padronizado		0,1 (0,8)	0,2 (0,8)¥	0,4 (0,7)	0,5 (1,2)	0,5 (1,2)	0,5 (1,3)	0,4 (1,6)
	n		n = 54	n = 48	n = 50	n = 48	n = 37	n = 33	N = 22
Parâmetros de estimulação	Voltagem			3,2 (0,4)	3,2 (0,4)	3,2 (0,4)	3,2 (0,5)	3,1 (0,5)	3,2 (0,3)
	Pulso			60,6 (3,9)	60,0 (0,0)	60,0 (0,0)	60,0 (0,0)	60,0 (0,0)	60,0 (0,0)
	Frequência			137,5 (16,0)	140,4 (17,3)	140,3 (16,8)	139,7 (18,9)	140,0 (14,6)	148,5 (22,0)
LED				454 (271)	447 (283)	497 (295)	549 (352)	544 (298)	642 (363)
	% redução			71%	71%	68%	65%	65%	57%

A amostra do estudo corresponde ao número de indivíduos que deveriam ter sido avaliados em cada momento (ou seja, que estavam vivos no momento do seguimento). Para cada escala/ condição / momento de avaliação, o “n” disponível é indicado. Os dados são apresentados como média (desvio padrão). É indicada a % de redução da LED em relação ao pré-operatório. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar as pontuações do pré-operatório com as do 1 ano de pós-operatório. Os símbolos seguintes indicam  $p < 0,05$  e:

\* Valor bruto ao 1 ano de seguimento *Stim ON / Med OFF* melhor que no pré-operatório em *OFF*

‡ Valor bruto ao 1 ano de seguimento *Stim ON / Med OFF* pior que no pré-operatório em *ON*

§ Valor padronizado ao 1 ano de seguimento *Stim ON / Med OFF* melhor que o valor padronizado no pré-operatório em *OFF*

¥ Valor padronizado ao 1 ano de seguimento *Stim ON / Med OFF* melhor que o valor padronizado no pré-operatório em *ON*

### *Até aos 6 anos de seguimento no pós-operatório*

A gravidade das pontuações brutas de todas as medidas aumentou significativamente do 1º até ao 6º ano de pós-operatório, como indicado pelos coeficientes positivos para o tempo nas pontuações brutas da UPDRS-II, H&Y e índice axial; e os coeficientes negativos para a S&E *OFF* e S&E *ON*, uma vez que os valores brutos destas medidas de independência funcional têm uma escala invertida em relação às anteriores variáveis de sintomas motores (Tabela D3, a e b).

Não ocorreu alteração estatisticamente significativa com o tempo na gravidade das pontuações padronizadas da UPDRS-III, H&Y, e S&E *ON*. No entanto, a pontuação padronizada do índice axial foi pior que o esperado com o tempo, enquanto a pontuação padronizada da S&E *OFF* foi melhor que o esperado com o tempo. Foi identificado um efeito quadrático do tempo para os valores brutos e padronizados do índice axial. O declínio com o tempo do valor padronizado do índice axial manteve-se estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) quando ajustado para a LED em cada momento de avaliação pós-cirúrgica. Os resultados estão na Tabela D3, a e b)

Como representado na Tabela D3 (a e b), além do tempo (e tempo<sup>2</sup> para o índice axial), idade mais elevada aquando da cirurgia foi significativamente preditiva de menor benefício após a cirurgia para os valores brutos do índice axial e da S&E *ON*; doentes com início mais tardio da doença apresentaram menor benefício nas pontuações brutas e padronizadas do índice axial, e padronizadas da S&E *OFF* e *ON*; tremor nos primeiros sintomas (e tremor como primeiro sintoma isolado) foi associado com melhores pontuações padronizadas na H&Y; história familiar de DP foi relacionada com maior benefício nas pontuações brutas e padronizadas da UPDRS-III, e pontuações padronizadas do índice axial; melhores pontuações brutas na UPDRS-III no pré-operatório em *OFF* foram associadas a melhores pontuações nessa escala no pós-operatório; melhores pontuações padronizadas na H&Y, índice axial e S&E no pré-operatório em *OFF* foram associadas com maior benefício nessas escalas; melhores pontuações brutas no pré-operatório em *ON* foram relacionadas com maior benefício no pós-operatório nas pontuações brutas e padronizadas da UPDRS-III, pontuações brutas da H&Y, e pontuações brutas e padronizadas do índice axial; melhores pontuações padronizadas no pré-operatório em *ON* foram relacionadas com

maior benefício no pós-operatório nas pontuações brutas e padronizadas da UPDRS-III, H&Y, índice axial, e pontuações padronizadas da S&E ON. Quando considerado o tempo (e tempo<sup>2</sup> para o índice axial), sexo, duração da doença, LED no pré-operatório, e pontuações brutas no pré-operatório em *OFF* não foram fatores preditivos significativos de benefício para qualquer das medidas.



**Tabela D3.** Modelo linear com utilização de *generalized estimating equations* para medidas repetidas de série de escalas ao longo de seis anos de pós-operatório

**a) Sintomas motores**

	UPDRS-III				H&Y				Índice axial			
	Bruto		Padronizado		Bruto		Padronizado		Bruto		Padronizado	
	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$
Tempo	<b>1,10</b>	<b>&lt; 0,001</b>	-0,07	0,059	<b>0,08</b>	<b>&lt; 0,001</b>	-0,02	0,601	<b>1,00</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>-0,32</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Tempo <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>-0,11</b>	<b>0,007</b>	<b>0,05</b>	<b>0,010</b>
<b>Variáveis independentes*</b>												
Sexo	-2,67	0,097	0,29	0,236	-0,19	0,077	< -0,01	0,999	-0,16	0,792	-0,19	0,539
Idade na cirurgia	0,15	0,130			< 0,01	0,982			<b>0,09</b>	<b>0,014</b>		
Idade de início	0,10	0,241			< 0,01	0,548			<b>0,07</b>	<b>0,019</b>	<b>-0,05</b>	<b>0,001</b>
Duração da doença na cirurgia	0,04	0,783			-0,01	0,491			-0,02	0,716		
Tremor nos primeiros sintomas	0,10	0,952	0,16	0,508	-0,06	0,546	<b>0,73</b>	<b>0,018</b>	-0,25	0,661	0,37	0,21
Tremor primeiro sintoma isolado	0,68	0,683	0,20	0,424	-0,09	0,408	<b>0,70</b>	<b>0,033</b>	0,22	0,724		
História familiar de DP	<b>-4,49</b>	<b>0,012</b>	<b>0,88</b>	<b>0,001</b>	-0,09	0,458	0,21	0,573	-0,96	0,146	<b>0,73</b>	<b>0,035</b>
LED no pré-operatório	< -0,01	0,264	< 0,01	0,630	< 0,01	0,765	< -0,01	0,453	< 0,0	0,634	< -0,01	0,497
Pontuação bruta pré-op OFF	0,14	0,043	< -0,01	0,948	0,12	0,128	< -0,01	0,995	0,10	0,238	-0,03	0,577
Pontuação padroniz. pré-op OFF	<b>-2,08</b>	<b>0,016</b>	0,22	0,095	-0,08	0,073	<b>0,42</b>	<b>0,001</b>	-0,46	0,079	<b>0,39</b>	<b>0,003</b>
Pontuação bruta pré-op ON	<b>0,41</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>-0,04</b>	<b>0,034</b>	<b>0,69</b>	<b>&lt; 0,001</b>	-1,08	0,053	<b>0,59</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,24</b>	<b>0,009</b>
Pontuação standard pré-op ON	<b>-3,06</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,48</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>-0,19</b>	<b>0,002</b>	<b>0,98</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>-0,77</b>	<b>0,003</b>	<b>0,63</b>	<b>&lt; 0,001</b>

Valores brutos mais elevados e valores padronizados mais baixos correspondem a maior gravidade dos sintomas motores

\* Cada variável independente foi apenas ajustada para o Tempo (e tempo<sup>2</sup> quando aplicável). As variáveis independentes incluídas nos modelos de padronização não foram analisadas como covariáveis.

**Tabela D3.** Modelo linear com utilização de *generalized estimating equations* para medidas repetidas de série de escalas ao longo de 6 anos de pós-operatório.

**b) Independência funcional**

	S&E OFF				S&E ON			
	Bruto		Padronizado		Bruto		Padronizado	
	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$
Tempo	<b>-0,88</b>	<b>0,002</b>	<b>0,06</b>	<b>0,019</b>	<b>-1,34</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<0,01	0,933
<b>Variáveis independentes*</b>								
Sexo	4,05	0,067	0,01	0,978	1,67	0,335	-0,11	0,582
Idade na cirurgia	-0,21	0,138			<b>-0,23</b>	<b>0,033</b>		
Idade de início	-0,13	0,279	<b>-0,04</b>	<b>&lt; 0,001</b>	-0,13	0,158	<b>-0,04</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Duração da doença na cirurgia	-0,08	0,668			-0,11	0,459		
Tremor nos primeiros sintomas	0,83	0,704	0,31	0,142	-0,85	0,613	0,32	0,102
Tremor primeiro sintoma isolado	3,09	0,176			-1,29	0,467	0,33	0,114
História familiar de DP	2,47	0,337	0,30	0,231	1,64	0,418	0,32	0,184
LED no pré-operatório	< -0,01	0,771	< -0,01	0,423	< 0,01	0,641	< -0,01	0,731
Pontuação bruta no pré-operatório	0,12	0,286	-0,01	0,906	0,17	0,170	< -0,01	0,906
Pontuação standard. no pré-operatório	0,83	0,528	<b>0,30</b>	<b>0,010</b>	0,91	0,445	<b>0,29</b>	<b>0,032</b>

Valores brutos e valores padronizados mais elevados correspondem a maior independência funcional.

\* Cada variável independente foi apenas ajustada para o Tempo (e tempo<sup>2</sup> quando aplicável). As variáveis independentes incluídas nos modelos de padronização não foram analisadas como covariáveis.

## Discussão

Os resultados do estudo demonstraram a eficácia a longo-termo da STN-DBS para tratamento da doença de Parkinson em estadios avançados, pela melhoria significativa nos sintomas motores (comparação dos valores em bruto antes da cirurgia em *OFF* com os valores anuais após a cirurgia em *Stim ON / Med OFF*), pela melhoria na independência em *OFF* e pela redução significativa da medicação antiparkinsoniana após a cirurgia. Apesar do benefício observado, os doentes com DP submetidos a STN-DBS apresentaram, como esperado, um declínio clínico significativo entre o 1º e o 6º anos de seguimento após a cirurgia. Estes resultados são consistentes com estudos prévios a longo termo.<sup>184-193</sup>

Não está totalmente esclarecido se o declínio clínico observado nas avaliações após a cirurgia corresponde à progressão natural da doença. Para ajudar a responder a essa questão, além de analisar os valores das escalas em bruto, utilizámos os algoritmos para modelar a progressão da DP desenvolvidos no estudo 3 (na população de DP geral, sob tratamento médico) para explorar os resultados a longo termo dos doentes com STN-DBS. As pontuações após a cirurgia na condição *Stim ON / Med OFF* foram padronizadas de acordo com os algoritmos desenvolvidos para a condição com medicação. Encontrámos que os resultados pós-operatórios padronizados foram relativamente estáveis ao longo dos 6 anos de seguimento para as UPDRS-III e H&Y, mas não para os sintomas axiais. Ou seja, os sintomas motores após a cirurgia em relação à condição dos modelos sob efeito da medicação (sem tratamento cirúrgico), com exceção dos sintomas axiais, não se alteraram significativamente ao longo do tempo. Os resultados para os sintomas não axiais estão de acordo com o encontrado por Merola et al<sup>200</sup> e sugerem que a STN-DBS não tem um impacto global na progressão natural da DP.

É conhecido que a STN-DBS pode ter efeito prejudicial na fala,<sup>201-207</sup> na marcha,<sup>206,212,213,216,217</sup> e na estabilidade postural.<sup>223</sup> No entanto, no nosso estudo os sintomas axiais apresentaram agravamento superior ao esperado ao longo do tempo, do 1º até ao 6º anos de seguimento, quando comparado com os doentes sob tratamento médico, o que coloca a possibilidade de a STN-DBS ter perda de eficácia ou poder mesmo potenciar o agravamento destes sintomas

motores ao longo do tempo. Pode ser especulado que a energia fornecida era demasiado baixa nos últimos anos, uma vez que os parâmetros de estimulação se mantiveram relativamente estáveis ao longo do tempo. Algumas séries<sup>184,185,189,190,193,225</sup> mostraram estabilidade dos parâmetros ao longo do tempo, enquanto outras<sup>186,187,191,192</sup> encontraram aumento progressivo da amplitude ou da energia fornecida ao longo do seguimento. Desconhece-se se um aumento dos parâmetros de estimulação teria resultado numa progressão diferente dos sintomas axiais. Deve ser tido em consideração que a LED permaneceu baixa ao longo dos anos. A importante redução da medicação pode ter tido um efeito negativo no índice axial. Tem sido sugerido que a STN-DBS e a levodopa possam ter um efeito sinérgico na melhoria da marcha,<sup>301-303</sup> da estabilidade postural<sup>303,304</sup> e dos sintomas axiais em conjunto.<sup>218</sup>

Outra explicação possível poderá ser a existência de um efeito cumulativo negativo da estimulação nos sintomas axiais. Apesar dos parâmetros de estimulação permanecerem estáveis, a estimulação prolongada pode ter induzido alterações plásticas nas estruturas cerebrais profundas que tenham efeito prejudicial nestes sintomas. Não pode ser excluída a possibilidade de os parâmetros de padronização utilizados na análise dos resultados pós-cirúrgicos serem inadequados. Considerámos para a progressão da doença a condição sob o efeito da medicação, sendo essa a referência para estudar a evolução em *Stim ON / Med OFF* no seguimento até aos 6 anos. Colocámos a hipótese que essas condições são comparáveis porque os sintomas que respondem à levodopa respondem à STN-DBS. A condição *Stim ON / Med OFF* é a que melhor representa o efeito da estimulação. Contudo, nalguns doentes também representa um estado motor inferior ao real após a cirurgia. O efeito da retirada da medicação pode variar com o tempo,<sup>297-299</sup> o que pode alterar os resultados nas avaliações repetidas. Finalmente, é provável que tenhamos subavaliado o verdadeiro benefício da STN-DBS, uma vez que os doentes foram avaliados em condições artificiais, sem o efeito de uma dose eficaz de levodopa (teste agudo com levodopa) e apenas com o efeito da estimulação, sem a medicação crónica. A avaliação com a S&E pode refletir melhor o estado dos doentes no dia a dia do que a observação no hospital em condições definidas, mas artificiais. Com efeito, as pontuações na S&E foram mais favoráveis para a STN-DBS do que as medições motoras. A independência em *OFF*, medida pela escala S&E,

apresentou uma melhoria muito marcada após a cirurgia. Um resultado semelhante tinha sido encontrado noutro estudo a longo-termo.<sup>184</sup> A padronização dos resultados pós-cirúrgicos revelou que a independência dos doentes em *OFF* foi mais estável ao longo do tempo que o esperado sem estimulação, como mostrou o aumento significativo dos resultados padronizados ao longo dos anos. O valor padronizado da escala S&E em *ON* melhorou do pré para o pós-operatório e não sofreu alterações ao longo dos seis anos de seguimento. Este resultado é consistente com o encontrado noutro estudo.<sup>187</sup>

A seleção dos doentes é um aspecto fundamental da STN-DBS. A identificação de fatores preditivos do benefício tem recebido muita atenção dos investigadores e dos clínicos. Encontrámos que a idade, a idade de início da doença, a história familiar de DP e a presença de tremor nos primeiros sintomas estavam associados com o benefício a longo-termo. Os doentes mais idosos apresentaram maior declínio nos sintomas axiais<sup>216,230,238-241</sup> e na independência funcional. Outros estudos tinham encontrado que os doentes mais idosos tinham menor benefício nos sintomas motores<sup>189,237,238</sup> e na qualidade de vida,<sup>238,240,242,243</sup> pior funcionamento cognitivo,<sup>244,245</sup> e mais complicações cirúrgicas.<sup>242,246</sup> Estes resultados suportam a noção que a idade e a duração da doença têm efeitos cumulativos na apresentação clínica da DP.<sup>122,146,278,286</sup> O efeito positivo, no benefício motor e funcional da cirurgia, da idade mais jovem no início da doença e da presença de história familiar de DP é consistente com estudos prévios.<sup>189,251</sup> A idade mais jovem poderá ser mais significativa do que a presença de mutações nos genes *LRRK2*,<sup>257,258</sup> *parkin*,<sup>259,260</sup> *PINK1*<sup>260</sup> e *VPS35*<sup>261</sup> em que não foram encontradas diferenças significativas no benefício motor com a cirurgia. Um efeito positivo da presença de tremor nos primeiros sintomas foi observado na H&Y. A presença de tremor no início da doença foi associada a curso mais benigno da progressão da doença em doentes não tratados com cirurgia.<sup>92,149</sup> O sexo não apresentou associação com o benefício motor ou funcional da cirurgia, tal como noutros estudos.<sup>249,250</sup> Os nossos resultados não confirmaram a possível associação entre a LED antes da cirurgia e o benefício com a STN-DBS.<sup>191</sup>

Os valores pré-cirúrgicos das escalas em *OFF* e em *ON* apresentaram valor preditivo forte do benefício motor com a cirurgia. Os doentes com melhores pontuações no pré-operatório apresentaram maior benefício após a cirurgia. O

valor preditivo dos resultados antes da cirurgia em *OFF*<sup>191,193,251</sup> e em *ON*<sup>171,190,191,212,237,305</sup> são consistentes com outros estudos a longo-termo para os sintomas motores, as alterações da marcha, a instabilidade postural, e a incapacidade. Os resultados do estudo também sugerem que a padronização dos valores pré-cirúrgicos pode ser mais informativa para predizer o benefício do que os valores em bruto.

Apesar da inclusão consecutiva, alguns doentes foram perdidos no seguimento ou falharam uma ou mais avaliações anuais. A existência de perda de dados nalguns dos momentos das avaliações é um problema comum e uma limitação dos estudos longitudinais com avaliações anuais. A análise estatística utilizada assume que a perda de dados não é informativa. Este pressuposto pode limitar a generalização dos resultados. No entanto, a maioria das observações em falta foram por razões logísticas e provavelmente não relacionadas com o *outcome*. Assim, o risco de viés devido à perda de dados deverá ser baixo.

O protocolo de avaliação dos doentes foi aplicado prospectivamente por especialistas em doenças do movimento que, no entanto, estavam também envolvidos na seleção e tratamento dos doentes com STN-DBS e conheciam a condição do tratamento. Ainda que a condição da avaliação estivesse bem definida e fosse aplicada uniformemente, o facto de os doentes e os avaliadores conhecerem a condição do tratamento é uma potencial causa de viés e uma limitação do estudo.

Os doentes foram avaliados apenas na condição *Stim ON / Med OFF* e não nas outras três condições de tratamento possíveis (*Stim OFF / Med OFF*, *Stim OFF / Med ON*, e *Stim ON / Med ON*). A não aplicação destas diferentes condições é uma limitação do estudo. No entanto, esse extenso protocolo teria aumentado o tempo das avaliações, causaria desconforto adicional aos doentes, e teria levantado questões importantes na interpretação dos resultados. Por exemplo, quando a estimulação é desligada o reaparecimento dos sintomas não é imediato e o tempo para o seu reaparecimento é variável para os diferentes sinais.<sup>306</sup> A avaliação pós-cirúrgica em *ON Med* é perturbada pela menor amplitude da resposta à levodopa em doentes submetidos a STN-DBS.<sup>184,224-226</sup>

Em resumo, uma análise inovadora foi utilizada para estudar a eficácia a longo-termo da STN-DBS na DP avançada. Os resultados demonstram que a

progressão dos sintomas motores do 1º até ao 6º anos de seguimento da STN-DBS é, na maior parte, paralela à dos doentes sob tratamento médico. No entanto, o manuseamento dos doentes tratados com STN-DBS pode ser prejudicial para a progressão dos sintomas axiais. Os resultados mostraram benefício importante e mantido da STN-DBS na independência funcional dos doentes. Foram identificados vários factores preditivos de benefício motor e funcional, como a idade, a idade de início da doença, a história familiar de DP, a presença de tremor no início dos sintomas e os valores nas escalas no pré-operatório em *OFF* e em *ON*. Estas características clínicas e demográficas devem ser tidas em consideração na seleção e na informação dos doentes candidatos a tratamento com STN-DBS.

### **Capítulo III – Discussão geral e conclusões**

Os estudos desenvolvidos evidenciaram a heterogeneidade clínica e etiopatogénica da DP. Mas, também permitiram identificar fatores associados a esta variabilidade individual e padrões específicos de progressão da doença, que podem ser úteis na prática clínica, nomeadamente, na seleção de doentes para tratamento com STN-DBS.

A  $\alpha$ -sin na forma agregada como marca patológica da DP<sup>21</sup> e a presença da forma patológica dessa proteína em múltiplas estruturas neuronais e órgãos,<sup>20</sup> levou aos conceitos de difusão da patologia da DP<sup>22,25-29</sup> e da existência de uma fase pré-motora de vários anos ou mesmo décadas. Antes de aparecerem os sintomas motores, é frequente a presença de sintomas não-motores, como a obstipação<sup>37</sup> e a perturbação do olfato.<sup>70</sup> A possibilidade da  $\alpha$ -sin se difundir a partir de um local inicial de agregação é suportada pela evidência da transmissão neurónio a neurónio, num processo semelhante ao das doenças priónicas.<sup>31-36</sup> Foi encontrada  $\alpha$ -sin, na forma patológica, na mucosa do cólon<sup>38</sup> e no tecido gástrico<sup>39</sup> antes do início dos sintomas motores e no bolbo olfativo<sup>22</sup> em fases precoces da doença. As alterações do olfato podem preceder pelo menos em 4 anos a DP clínica.<sup>70</sup>

A associação que encontramos, entre antecedentes de apendicectomia e a idade de início da DP, sugere que o apêndice ileocecal esteja envolvido na

doença, pelo menos em doentes com início tardio da DP. Estudos epidemiológicos posteriores encontraram menor risco de DP em doentes submetidos a vagotomia<sup>281</sup> e maior incidência de DP em doentes apendicectomizados.<sup>282,283</sup> Enquanto a apendicectomia está associada a um risco aumentado de DP na população em geral, entre os doentes com DP a remoção do apêndice parece atrasar o início da doença. Apesar destes estudos abordarem questões diferentes, os seus resultados apontam para o envolvimento do sistema gastrointestinal e do apêndice ileocecal na etiopatogenia da doença. Pode-se especular que os processos patológicos que levam à apendicectomia estão também envolvidos no desenvolvimento da patologia da DP. A apendicectomia em doentes suscetíveis de desenvolver DP pode corresponder à remoção de um local de agregação de  $\alpha$ -sin e desse modo atrasar o início da doença. A vagotomia poderá interromper ou impedir a transmissão da patologia do sistema nervoso entérico para o cérebro.

É amplamente reconhecida a existência de perturbação do olfato na DP. Tendo como referência dados normativos ajustados às características demográficas dos doentes, confirmámos a elevada frequência de perturbação olfativa em doentes com DP sem demência. A presença de perturbação do olfato estava associada a maior gravidade de sintomas motores para a mesma duração de doença. Estes resultados sugerem variabilidade patológica, que poderá ser ao nível da difusão ou do mecanismo envolvido. Vários estudos mostraram ausência de alterações do olfato em doentes com mutações no gene *parkin*,<sup>51,53</sup> enquanto em doentes com mutações no gene *LRRK2* foi encontrada menor frequência de hiposmia<sup>65</sup> ou mesmo ausência de alterações do olfato.<sup>74</sup>

De acordo com as recomendações da conferência de 2014 da *National Institute of Neurological Disorders and Stroke Parkinson's Disease*, caracterizar a progressão clínica a longo-termo da DP deve ser uma das prioridades de investigação da doença.<sup>91</sup> Neste trabalho académico, a partir de uma avaliação transversal de uma série consecutiva de 300 doentes, foram usadas características demográficas e clínicas de interesse para construir modelos estatísticos de progressão da doença. A avaliação transversal permite a inclusão de doentes em todas as fases da doença, o que é importante devido à não linearidade da progressão da DP com o tempo. Duas das limitações mais frequentes dos estudos longitudinais de progressão são a não



representatividade da amostra estudada e a perda de doentes ao longo do seguimento, o que poderá resultar em modelos de progressão enviesados.<sup>307</sup> A validade dos modelos de progressão desenvolvidos (com base em dados transversais) foi confirmada com uma análise de *cross-validation* e num estudo longitudinal. Ou seja, os modelos propostos podem ser usados noutras séries de doentes e permitem estudar a progressão dos sintomas a nível individual.

A posição relativa do doente nos modelos foi estável ao longo do tempo. Esta estabilidade permite prever a evolução futura dos sintomas, o que pode facilitar o estudo de tratamentos sintomáticos ou modificadores da doença. A utilização dos modelos poderá permitir a constituição de grupos mais homogêneos de doentes em ensaios clínicos.

Com base nos modelos desenvolvidos, estudámos a progressão de sintomas motores e da perda de independência funcional em doentes submetidos a STN-DBS. De acordo com a hipótese colocada, globalmente a progressão dos sintomas motores e a perda de independência funcional do 1º ao 6º ano pós-operatório acompanharam a progressão da doença prevista pelos modelos estatísticos. No entanto, os sintomas axiais apresentaram um agravamento superior ao esperado. Em geral a STN-DBS não altera a progressão dos sintomas motores da DP, mas pode ter perda de eficácia, ou mesmo um efeito negativo, para os sintomas axiais.

Os modelos previamente desenvolvidos foram usados para estudar a progressão dos sintomas no pós-operatório, com base em medidas repetidas. Esta abordagem teve como objetivo ultrapassar a impossibilidade de realização de estudos controlados da STN-DBS nas fases avançadas da DP. No entanto, existem diferenças incontornáveis nas condições de avaliação entre doentes com STN-DBS e doentes sem tratamento cirúrgico. Ainda assim, considerou-se que a condição *ON* dos doentes não operados era equivalente à condição *Stim ON / Med OFF*, uma vez que os sintomas que respondem à medicação respondem habitualmente à STN-DBS.<sup>236</sup>

Tendo em consideração os resultados do estudo dos doentes submetidos a STN-DBS, e os dados existentes na literatura, pensamos que deve ser testada menor redução da medicação no pós-operatório e explorado o efeito do aumento dos parâmetros de estimulação ao longo do tempo, para evitar o agravamento excessivo dos sintomas axiais.

A avaliação com a S&E pode refletir melhor o estado dos doentes no dia a dia do que a observação no hospital em condições definidas, mas artificiais. Com efeito, as pontuações na S&E foram mais favoráveis para a STN-DBS do que as medições motoras. A independência em *OFF*, medida pela escala S&E, apresentou uma melhoria muito marcada após a cirurgia. Um resultado semelhante tinha sido encontrado noutro estudo a longo-termo.<sup>184</sup> A padronização dos resultados pós-cirúrgicos revelou que a independência dos doentes em *OFF* foi mais estável ao longo do tempo que o esperado sem estimulação, como mostrou o aumento significativo dos resultados padronizados ao longo dos anos. O valor padronizado da escala S&E em *ON* melhorou do pré para o pós-operatório e não sofreu alterações ao longo dos seis anos de seguimento. Este resultado é consistente com o encontrado noutro estudo.<sup>187</sup>

Foram explorados e identificados fatores preditivos de benefício com STN-DBS. Verificámos que a utilização de pontuações padronizadas no pré-operatório, de escalas motoras e de independência funcional, tem mais valor preditivo do que as pontuações em bruto. Os modelos de progressão da doença propostos neste trabalho académico podem ter utilidade na decisão cirúrgica, no consentimento informado e na monitorização pós-operatória.

Idade mais jovem aquando da cirurgia, início da DP mais precoce, presença de tremor nos primeiros sintomas e existência de história familiar de DP estão associados a maior benefício ao longo do tempo no pós-operatório, o que provavelmente será reflexo de menor progressão da doença nos doentes com estas características.

A associação da idade mais avançada com maior progressão dos sintomas e menor benefício com a STN-DBS está de acordo com estudos clínicos e patológicos que indicam que a idade e a duração da doença têm efeitos aditivos e independentes na apresentação clínica da DP.<sup>122,146,278,286</sup>

Para a relativa benignidade e o maior benefício com o tratamento cirúrgico em doentes com idade de início mais precoce poderá existir um efeito confundidor da maior prevalência de formas monogénicas de DP, que têm patologia heterogénea.<sup>72,73</sup> Nas formas autossómicas recessivas com mutações nos genes *parkin* e *PINK1*, a doença tem início precoce.<sup>308</sup> Os doentes com mutações nestes genes têm importantes alterações na função mitocondrial e a agregação patológica de  $\alpha$ -sin será uma característica pouco significativa.<sup>279</sup> As

alterações patológicas nestes doentes estão sobretudo confinadas à substância *nigra* (SN) e não incluem corpos de Lewy, e os doentes têm um risco baixo de aparecimento de sintomas não motores, como declínio cognitivo ou disautonomia.<sup>308</sup>

A presença de tremor nos primeiros sintomas da DP está associada a menor progressão dos sintomas motores e a maior benefício com a STN-DBS. Estes resultados suportam que os doentes com predomínio de tremor apresentam progressão mais lenta da doença.<sup>139</sup> A presença de tremor poderá estar ligada a mecanismos etiopatogénicos menos difusos.

Em suma, os estudos 1 e 2 deste trabalho académico apontam para a necessidade de considerar o envolvimento precoce dos sistemas entérico e olfativo na exploração do local de início e da etiopatogenia da DP. Os resultados do estudo 3 demonstram que é possível explicar em grande parte a heterogeneidade clínica da doença e modelar a sua progressão. O estudo 4 confirma a utilidade dos modelos de progressão propostos e mostra que a STN-DBS em grande parte não altera a progressão da DP.

Espera-se que estudos futuros reproduzam e aperfeiçoem os modelos de progressão propostos e a sua aplicação em doentes tratados com STN-DBS. Poderá enriquecer a modelação da DP a inclusão de outros fatores, tais como genética, epigenética e biomarcadores.<sup>91,309</sup>

## Capítulo IV - Bibliografia

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 2002;14:223-36; discussion 2.
2. Berg D, Postuma RB, Bloem B, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. Mov Disord 2014;29:454-62.
3. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH, National Institute for Clinical E. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. The Lancet Neurology 2006;5:235-45.
4. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord 2015;30:1591-601.
5. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 1992;55:181-4.

6. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 1991;18:275-8.
7. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142-6.
8. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1497-9.
9. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain : a journal of neurology* 2002;125:861-70.
10. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.
11. Boeve BF, Dickson DW, Duda JE, et al. Arguing against the proposed definition changes of PD. *Mov Disord* 2016;31:1619-22.
12. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. Abolishing the 1-year rule: How much evidence will be enough? *Mov Disord* 2016;31:1623-7.
13. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1600-11.
14. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2006;5:525-35.
15. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2008;255 Suppl 5:18-32.
16. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014;29:1583-90.
17. Bronstein J, Carvey P, Chen H, et al. Meeting report: consensus statement-Parkinson's disease and the environment: collaborative on health and the environment and Parkinson's Action Network (CHE PAN) conference 26-28 June 2007. *Environmental health perspectives* 2009;117:117-21.
18. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2003;348:1356-64.
19. Feng Y, Jankovic J, Wu YC. Epigenetic mechanisms in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 2015;349:3-9.
20. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord* 2012;27:8-30.
21. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839-40.
22. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 2003;24:197-211.
23. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2012;2.
24. Houlden H, Singleton AB. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. *Acta neuropathologica* 2012;124:325-38.
25. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research* 2004;318:121-34.
26. Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of neural transmission* 2003;110:517-36.
27. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience letters* 2006;396:67-72.

28. Rey NL, Petit GH, Bousset L, Melki R, Brundin P. Transfer of human alpha-synuclein from the olfactory bulb to interconnected brain regions in mice. *Acta neuropathologica* 2013;126:555-73.
29. Lerner A, Bagic A. Olfactory pathogenesis of idiopathic Parkinson disease revisited. *Mov Disord* 2008;23:1076-84.
30. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta neuropathologica* 2014;128:805-20.
31. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nature medicine* 2008;14:504-6.
32. Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nature medicine* 2008;14:501-3.
33. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Olanow CW, Freeman TB. Transplanted dopaminergic neurons develop PD pathologic changes: a second case report. *Mov Disord* 2008;23:2303-6.
34. Li JY, Englund E, Widner H, et al. Characterization of Lewy body pathology in 12- and 16-year-old intrastriatal mesencephalic grafts surviving in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1091-6.
35. Luk KC, Kehm V, Carroll J, et al. Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science* 2012;338:949-53.
36. Luk KC, Kehm VM, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, Lee VM. Intracerebral inoculation of pathological alpha-synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative alpha-synucleinopathy in mice. *The Journal of experimental medicine* 2012;209:975-86.
37. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Quantitation of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European journal of neurology* 2008;15 Suppl 2:2-7.
38. Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord* 2012;27:716-9.
39. Hilton D, Stephens M, Kirk L, et al. Accumulation of alpha-synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta neuropathologica* 2014;127:235-41.
40. Phillips RJ, Walter GC, Wilder SL, Baronowsky EA, Powley TL. Alpha-synuclein-immunopositive myenteric neurons and vagal preganglionic terminals: autonomic pathway implicated in Parkinson's disease? *Neuroscience* 2008;153:733-50.
41. Gray MT, Munoz DG, Gray DA, Schlossmacher MG, Woulfe JM. Alpha-synuclein in the appendiceal mucosa of neurologically intact subjects. *Mov Disord* 2014;29:991-8.
42. Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Journal of chronic diseases* 1975;28:493-7.
43. Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1987;50:88-9.
44. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 1988;38:1237-44.
45. Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1992;55:138-42.
46. Daniel SE, Hawkes CH. Preliminary diagnosis of Parkinson's disease by olfactory bulb pathology. *Lancet* 1992;340:186.
47. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1997;62:436-46.
48. Barz S, Hummel T, Pauli E, Majer M, Lang CJ, Kobal G. Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1424-31.

49. Sobel N, Thomason ME, Stappen I, et al. An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001;98:4154-9.
50. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, et al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord* 2001;16:41-6.
51. Khan NL, Katzenschlager R, Watt H, et al. Olfaction differentiates parkin disease from early-onset parkinsonism and Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:1224-6.
52. Kim JY, Lee WY, Chung EJ, Dhong HJ. Analysis of olfactory function and the depth of olfactory sulcus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1563-6.
53. Verbaan D, Boesveldt S, van Rooden SM, et al. Is olfactory impairment in Parkinson disease related to phenotypic or genotypic characteristics? *Neurology* 2008;71:1877-82.
54. Double KL, Rowe DB, Hayes M, et al. Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Archives of neurology* 2003;60:545-9.
55. Herting B, Schulze S, Reichmann H, Haehner A, Hummel T. A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2008;255:367-70.
56. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism & related disorders* 2009;15:490-4.
57. Stephenson R, Houghton D, Sundararajan S, et al. Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2099-104.
58. Deeb J, Shah M, Muhammed N, et al. A basic smell test is as sensitive as a dopamine transporter scan: comparison of olfaction, taste and DaTSCAN in the diagnosis of Parkinson's disease. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2010;103:941-52.
59. Bohnen NI, Muller ML, Kotagal V, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2010;133:1747-54.
60. Meusel T, Westermann B, Fuhr P, Hummel T, Welge-Lussen A. The course of olfactory deficits in patients with Parkinson's disease--a study based on psychophysical and electrophysiological measures. *Neuroscience letters* 2010;486:166-70.
61. Rodriguez-Violante M, Lees AJ, Cervantes-Arriaga A, Corona T, Silveira-Moriyama L. Use of smell test identification in Parkinson's disease in Mexico: a matched case-control study. *Mov Disord* 2011;26:173-6.
62. Berendse HW, Roos DS, Raijmakers P, Doty RL. Motor and non-motor correlates of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 2011;310:21-4.
63. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain : a journal of neurology* 2012;135:161-9.
64. Hakyemez HA, Veyseller B, Ozer F, et al. Relationship of olfactory function with olfactory bulb volume, disease duration and Unified Parkinson's disease rating scale scores in patients with early stage of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2013;20:1469-70.
65. Gaig C, Vilas D, Infante J, et al. Nonmotor symptoms in LRRK2 G2019S associated Parkinson's disease. *PloS one* 2014;9:e108982.
66. Stern MB, Doty RL, Dotti M, et al. Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology* 1994;44:266-8.
67. Sommer U, Hummel T, Cormann K, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004;19:1196-202.

68. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:839-42.
69. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters E, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2004;56:173-81.
70. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2008;63:167-73.
71. Pearce RK, Hawkes CH, Daniel SE. The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10:283-7.
72. Hardy J, Cai H, Cookson MR, Gwinn-Hardy K, Singleton A. Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. *Annals of neurology* 2006;60:389-98.
73. Funayama M, Hasegawa K, Ohta E, et al. An LRRK2 mutation as a cause for the parkinsonism in the original PARK8 family. *Annals of neurology* 2005;57:918-21.
74. Khan NL, Jain S, Lynch JM, et al. Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data. *Brain : a journal of neurology* 2005;128:2786-96.
75. Siderowf A, Newberg A, Chou KL, et al. [99mTc]TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:1716-20.
76. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 3:S548-59.
77. Nelson AB, Kreitzer AC. Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction. *Annual review of neuroscience* 2014;37:117-35.
78. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience* 1986;9:357-81.
79. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences* 1990;13:281-5.
80. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences* 1990;13:266-71.
81. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436-8.
82. Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *The European journal of neuroscience* 1993;5:382-9.
83. Pollak P, Benabid AL, Gross C, et al. [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Revue neurologique* 1993;149:175-6.
84. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2012;2:a009621.
85. Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso JA. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:1032-41.
86. Hely MA, Morris JG, Traficante R, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM. The sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1999;67:300-7.
87. Auyeung M, Tsoi TH, Mok V, et al. Ten year survival and outcomes in a prospective cohort of new onset Chinese Parkinson's disease patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2012;83:607-11.
88. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013;84:1258-64.
89. Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD, Group CS. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2007;22:1839-51; quiz 988.

90. Mestre TA, Espay AJ, Marras C, Eckman MH, Pollak P, Lang AE. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease-the EARLYSTIM trial: early is not always better. *Mov Disord* 2014;29:1751-6.
91. Sieber BA, Landis S, Koroshetz W, et al. Prioritized research recommendations from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Parkinson's Disease 2014 conference. *Annals of neurology* 2014;76:469-72.
92. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
93. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *The New England journal of medicine* 1967;276:374-9.
94. Parkinson Study G. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 1993;328:176-83.
95. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Annals of neurology* 1995;38:771-7.
96. Effect of lazabemide on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *Annals of neurology* 1996;40:99-107.
97. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Archives of neurology* 2002;59:1541-50.
98. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2009;361:1268-78.
99. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2004;351:2498-508.
100. Parkinson Study G. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Archives of neurology* 2004;61:561-6.
101. Olanow CW, Schapira AH, LeWitt PA, et al. TCH346 as a neuroprotective drug in Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet Neurology* 2006;5:1013-20.
102. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007;22:2398-404.
103. Jankovic J, Watts RL, Martin W, Boroojerdi B. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease. *Archives of neurology* 2007;64:676-82.
104. Snow BJ, Rolfe FL, Lockhart MM, et al. A double-blind, placebo-controlled study to assess the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ as a disease-modifying therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:1670-4.
105. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2542-9.
106. Poewe W, Rascol O, Barone P, et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology* 2011;77:759-66.
107. Schapira AH, McDermott MP, Barone P, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *The Lancet Neurology* 2013;12:747-55.
108. Parkinson Study Group QEI, Beal MF, Oakes D, et al. A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease: no evidence of benefit. *JAMA neurology* 2014;71:543-52.
109. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain : a journal of neurology* 2014;137:2731-42.
110. Marras C, Rochon P, Lang AE. Predicting motor decline and disability in Parkinson disease: a systematic review. *Archives of neurology* 2002;59:1724-8.



111. Lerche S, Liepelt-Scarfone I, Alves G, et al. Methods in Neuroepidemiology Characterization of European Longitudinal Cohort Studies in Parkinson's Disease--Report of the JPND Working Group BioLoC-PD. *Neuroepidemiology* 2015;45:282-97.
112. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of neurology* 2003;60:387-92.
113. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005;20:190-9.
114. Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology* 2005;65:1436-41.
115. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1123-30.
116. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006;77:585-9.
117. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007;22:2409-17.
118. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837-44.
119. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Herlofson K, Alves G. Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1420-7.
120. Nandhagopal R, Kuramoto L, Schulzer M, et al. Longitudinal progression of sporadic Parkinson's disease: a multi-tracer positron emission tomography study. *Brain : a journal of neurology* 2009;132:2970-9.
121. Reinoso G, Allen JC, Jr., Au WL, Seah SH, Tay KY, Tan LC. Clinical evolution of Parkinson's disease and prognostic factors affecting motor progression: 9-year follow-up study. *European journal of neurology* 2015;22:457-63.
122. Lee CS, Schulzer M, Mak EK, et al. Clinical observations on the rate of progression of idiopathic parkinsonism. *Brain : a journal of neurology* 1994;117 ( Pt 3):501-7.
123. Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord* 2007;22:938-45.
124. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *The Lancet Neurology* 2009;8:1158-71.
125. Blin J, Dubois B, Bonnet AM, Vidailhet M, Brandabur M, Agid Y. Does ageing aggravate parkinsonian disability? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1991;54:780-2.
126. Caparros-Lefebvre D, Pecheux N, Petit V, Duhamel A, Petit H. Which factors predict cognitive decline in Parkinson's disease? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1995;58:51-5.
127. Gomez Arevalo G, Jorge R, Garcia S, Scipioni O, Gershanik O. Clinical and pharmacological differences in early- versus late-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:277-84.
128. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 1998;13:885-94.
129. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56:730-6.
130. Foltynie T, Brayne C, Barker RA. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2002;249:138-45.
131. Diederich NJ, Moore CG, Leurgans SE, Chmura TA, Goetz CG. Parkinson disease with old-age onset: a comparative study with subjects with middle-age onset. *Archives of neurology* 2003;60:529-33.

132. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain : a journal of neurology* 2004;127:550-60.
133. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004;19:1043-9.
134. Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005;76:343-8.
135. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et al. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:968-75.
136. Levy G. The relationship of Parkinson disease with aging. *Archives of neurology* 2007;64:1242-6.
137. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain : a journal of neurology* 2009;132:2958-69.
138. Wickremaratchi MM, Ben-Shlomo Y, Morris HR. The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease. *European journal of neurology* 2009;16:450-6.
139. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2009;132:2947-57.
140. Zhao YJ, Wee HL, Chan YH, et al. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Mov Disord* 2010;25:710-6.
141. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology* 2010;75:1270-6.
142. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences* 2010;289:18-22.
143. Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1596-602.
144. Aarsland D, Kvaloy JT, Andersen K, et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *Journal of neurology* 2007;254:38-45.
145. Poewe W. Clinical measures of progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24 Suppl 2:S671-6.
146. Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T, Lees AJ. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain : a journal of neurology* 2007;130:2123-8.
147. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology* 2009;73:206-12.
148. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Archives of neurology* 2001;58:1611-5.
149. Roos RA, Jongen JC, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11:236-42.
150. Post B, Muslimovic D, van Geloven N, et al. Progression and prognostic factors of motor impairment, disability and quality of life in newly diagnosed Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:449-56.
151. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1992;55:377-82.
152. Harrison MB, Wylie SA, Frysinger RC, et al. UPDRS activity of daily living score as a marker of Parkinson's disease progression. *Mov Disord* 2009;24:224-30.
153. Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2006;253 Suppl 7:VII2-6.

154. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000;69:308-12.
155. Pahwa R, Lyons KE. Treatment of early Parkinson's disease. *Current opinion in neurology* 2014;27:442-9.
156. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European journal of neurology* 2013;20:5-15.
157. Goetz CG, Pal G. Initial management of Parkinson's disease. *Bmj* 2014;349:g6258.
158. Rascol O, Hauser RA, Stocchi F, et al. Long-term effects of rasagiline and the natural history of treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016;31:1489-96.
159. Fahn S, & Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: *Recent developments in Parkinson's disease*, Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Lieberman A. Eds. Macmillan Health Care Information, Florham Park, NJ, 1987:153-63.
160. Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:858-66.
161. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26 Suppl 3:S2-41.
162. Sprenger F, Poewe W. Management of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *CNS drugs* 2013;27:259-72.
163. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *The New England journal of medicine* 1998;339:1044-53.
164. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Garcia Ruiz PJ, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. *Parkinsonism & related disorders* 2015;21:1023-30.
165. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26 Suppl 3:S42-80.
166. Rascol O, Perez-Lloret S, Ferreira JJ. New treatments for levodopa-induced motor complications. *Mov Disord* 2015;30:1451-60.
167. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337:403-6.
168. Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 1998;339:1105-11.
169. Krack P, Limousin P, Benabid AL, Pollak P. Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet* 1997;350:1676.
170. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Benabid AL. Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. *Lancet* 1997;350:1675.
171. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21 Suppl 14:S290-304.
172. Pollak P, Krack P. Deep-Brain Stimulation for Movement Disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. 5 th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2007:653-91.
173. Umemura A, Oyama G, Shimo Y, et al. Current Topics in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2016;56:613-25.
174. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Archives of neurology* 2011;68:165.
175. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study G. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2001;345:956-63.

176. Krause M, Fogel W, Heck A, et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2001;70:464-70.
177. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2010;362:2077-91.
178. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Archives of neurology* 2005;62:554-60.
179. Okun MS, Foote KD. Subthalamic nucleus vs globus pallidus interna deep brain stimulation, the rematch: will pallidal deep brain stimulation make a triumphant return? *Archives of neurology* 2005;62:533-6.
180. Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology* 2006;66:1830-6.
181. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2013;12:37-44.
182. Krack P, Hariz MI. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: reconciliation of evidence-based medicine with clinical practice. *The Lancet Neurology* 2013;12:25-6.
183. Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology* 2016;86:755-61.
184. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2003;349:1925-34.
185. Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005;76:1640-4.
186. Wider C, Pollo C, Bloch J, Burkhard PR, Vingerhoets FJ. Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism & related disorders* 2008;14:114-9.
187. Romito LM, Contarino MF, Vanacore N, Bentivoglio AR, Scerrati M, Albanese A. Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: long-term observation. *Mov Disord* 2009;24:557-63.
188. Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *Journal of neurology* 2009;256:225-33.
189. Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Tripoliti E, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using an MRI-guided and MRI-verified approach. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014;85:1419-25.
190. Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:578-86.
191. Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain : a journal of neurology* 2010;133:2664-76.
192. Zibetti M, Merola A, Rizzi L, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:2327-34.
193. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Archives of neurology* 2011;68:1550-6.
194. Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1718-28.
195. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine* 2006;355:896-908.

196. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama* 2009;301:63-73.
197. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology* 2010;9:581-91.
198. Perestelo-Perez L, Rivero-Santana A, Perez-Ramos J, Serrano-Perez P, Panetta J, Hilarion P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of neurology* 2014;261:2051-60.
199. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *The New England journal of medicine* 2013;368:610-22.
200. Merola A, Rizzi L, Zibetti M, et al. Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: a different long-term outcome? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014;85:552-9.
201. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, et al. Effects of contact location and voltage amplitude on speech and movement in bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2008;23:2377-83.
202. Klostermann F, Ehlen F, Vesper J, et al. Effects of subthalamic deep brain stimulation on dysarthrophonia in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008;79:522-9.
203. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, et al. Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology* 2011;76:80-6.
204. Wertheimer J, Gottuso AY, Nuno M, et al. The impact of STN deep brain stimulation on speech in individuals with Parkinson's disease: the patient's perspective. *Parkinsonism & related disorders* 2014;20:1065-70.
205. Hariz GM, Limousin P, Hamberg K. "DBS means everything - for some time". Patients' Perspectives on Daily Life with Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease* 2016;6:335-47.
206. Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S188-97.
207. Tripoliti E, Limousin P, Foltynie T, et al. Predictive factors of speech intelligibility following subthalamic nucleus stimulation in consecutive patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:532-8.
208. Stolze H, Klebe S, Poepping M, et al. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology* 2001;57:144-6.
209. Bakker M, Esselink RA, Munneke M, Limousin-Dowsey P, Speelman HD, Bloem BR. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:1092-9.
210. Vrancken AM, Allum JH, Peller M, et al. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on balance and finger control in Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2005;252:1487-94.
211. Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 2005;56:1313-21; discussion 21-4.
212. Schlenstedt C, Shalash A, Muthuraman M, Falk D, Witt K, Deuschl G. Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *European journal of neurology* 2016.
213. Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Burchiel KJ, Hogarth P, Horak FB. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease: laboratory investigation. *Journal of neurosurgery* 2012;117:1141-9.

214. van Nuenen BF, Esselink RA, Munneke M, Speelman JD, van Laar T, Bloem BR. Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:2404-6.
215. Tommasi G, Lopiano L, Zibetti M, et al. Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region. *Journal of the neurological sciences* 2007;258:99-103.
216. Russmann H, Ghika J, Villemure JG, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 2004;63:1952-4.
217. Ferraye MU, Debu B, Pollak P. [Deep brain stimulation and gait disorders in Parkinson disease]. *Revue neurologique* 2010;166:178-87.
218. Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, et al. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000;68:595-600.
219. Rocchi L, Chiari L, Horak FB. Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2002;73:267-74.
220. Robertson LT, Horak FB, Anderson VC, Burchiel KJ, Hammerstad JP. Assessments of axial motor control during deep brain stimulation in parkinsonian patients. *Neurosurgery* 2001;48:544-51; discussion 51-2.
221. St George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, Horak FB. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology* 2010;75:1292-9.
222. McNeely ME, Earhart GM. Medication and subthalamic nucleus deep brain stimulation similarly improve balance and complex gait in Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders* 2013;19:86-91.
223. Maurer C, Mergner T, Xie J, Faist M, Pollak P, Lucking CH. Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation on postural control in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2003;126:1146-63.
224. Moro E, Esselink RJ, Benabid AL, Pollak P. Response to levodopa in parkinsonian patients with bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Brain : a journal of neurology* 2002;125:2408-17.
225. Piboolnurak P, Lang AE, Lozano AM, et al. Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:990-7.
226. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain : a journal of neurology* 2005;128:2240-9.
227. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Troster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2006;5:578-88.
228. Castrioto A, Lhomme E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2014;13:287-305.
229. Bang Henriksen M, Johnsen EL, Sunde N, Vase A, Gjelstrup MC, Ostergaard K. Surviving 10 years with deep brain stimulation for Parkinson's disease--a follow-up of 79 patients. *European journal of neurology* 2016;23:53-61.
230. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, et al. Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients. *Brain : a journal of neurology* 2011;134:2074-84.
231. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Troster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord* 2006;21 Suppl 14:S305-27.
232. Hariz MI, Johansson F, Shamsgovara P, Johansson E, Hariz GM, Fagerlund M. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency: a case study. *Mov Disord* 2000;15:136-9.

233. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2000;123 ( Pt 10):2091-108.
234. Agid Y, Arnulf I, Bejjani P, et al. Parkinson's disease is a neuropsychiatric disorder. *Advances in neurology* 2003;91:365-70.
235. Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2008;131:2720-8.
236. Lang AE, Houeto JL, Krack P, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 2006;21 Suppl 14:S171-96.
237. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002;59:932-4.
238. Derost PP, Ouchchane L, Morand D, et al. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology* 2007;68:1345-55.
239. Shalash A, Alexoudi A, Knudsen K, Volkmann J, Mehdorn M, Deuschl G. The impact of age and disease duration on the long term outcome of neurostimulation of the subthalamic nucleus. *Parkinsonism & related disorders* 2014;20:47-52.
240. Umemura A, Oka Y, Okita K, Toyoda T, Matsukawa N, Yamada K. Predictive factors affecting early deterioration of axial symptoms after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2010;16:582-4.
241. Guehl D, Cuny E, Benazzouz A, et al. Side-effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: clinical evolution and predictive factors. *European journal of neurology* 2006;13:963-71.
242. Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Simonetta-Moreau M, et al. Does ageing influence deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2007;22:1457-63.
243. Volkmann J, Albanese A, Kulisevsky J, et al. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1154-61.
244. Aybek S, Gronchi-Perrin A, Berney A, et al. Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:974-81.
245. Smeding HM, Speelman JD, Huizenga HM, Schuurman PR, Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2011;82:754-60.
246. Rughani AI, Hodaie M, Lozano AM. Acute complications of movement disorders surgery: effects of age and comorbidities. *Mov Disord* 2013;28:1661-7.
247. Cozac VV, Ehrensperger MM, Gschwandtner U, et al. Older Candidates for Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease Have a Higher Incidence of Psychiatric Serious Adverse Events. *Front Aging Neurosci* 2016;8:132.
248. DeLong MR, Huang KT, Gallis J, et al. Effect of advancing age on outcomes of deep brain stimulation for Parkinson disease. *JAMA neurology* 2014;71:1290-5.
249. Chiou SM. Sex-Related Prognostic Predictors for Parkinson Disease Undergoing Subthalamic Stimulation. *World Neurosurg* 2015;84:906-12.
250. Hariz GM, Limousin P, Zrinzo L, et al. Gender differences in quality of life following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2013;128:281-5.
251. Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism & related disorders* 2014;20:376-81.
252. Aybek S, Lazeyras F, Gronchi-Perrin A, Burkhard PR, Villemure JG, Vingerhoets FJ. Hippocampal atrophy predicts conversion to dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2009;15:521-4.
253. Witt K, Daniels C, Krack P, et al. Negative impact of borderline global cognitive scores on quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 2011;310:261-6.

254. Floden D, Busch RM, Cooper SE, Kubu CS, Machado AG. Global cognitive scores do not predict outcome after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2015;30:1279-83.
255. Floden D, Cooper SE, Griffith SD, Machado AG. Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 2014;83:1627-33.
256. Thobois S, Ardouin C, Lhomme E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain : a journal of neurology* 2010;133:1111-27.
257. Greenbaum L, Israeli-Korn SD, Cohen OS, et al. The LRRK2 G2019S mutation status does not affect the outcome of subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2013;19:1053-6.
258. Schupbach M, Lohmann E, Anheim M, et al. Subthalamic nucleus stimulation is efficacious in patients with Parkinsonism and LRRK2 mutations. *Mov Disord* 2007;22:119-22.
259. Kim HJ, Yun JY, Kim YE, et al. Parkin mutation and deep brain stimulation outcome. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2014;21:107-10.
260. Moro E, Volkmann J, Konig IR, et al. Bilateral subthalamic stimulation in Parkin and PINK1 parkinsonism. *Neurology* 2008;70:1186-91.
261. Fleury V, Wider C, Horvath J, et al. Successful long-term bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in VPS35 Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2013;19:707-8.
262. Lohmann E, Welter ML, Fraix V, et al. Are parkin patients particularly suited for deep-brain stimulation? *Mov Disord* 2008;23:740-3.
263. Angeli A, Mencacci NE, Duran R, et al. Genotype and phenotype in Parkinson's disease: lessons in heterogeneity from deep brain stimulation. *Mov Disord* 2013;28:1370-5.
264. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *Journal of neurosurgery* 2012;116:84-94.
265. Tonge M, Ackermans L, Kocabicak E, et al. A detailed analysis of intracerebral hemorrhages in DBS surgeries. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;139:183-7.
266. Bhatia R, Dalton A, Richards M, Hopkins C, Aziz T, Nandi D. The incidence of deep brain stimulator hardware infection: the effect of change in antibiotic prophylaxis regimen and review of the literature. *Br J Neurosurg* 2011;25:625-31.
267. Little S, Beudel M, Zrinzo L, et al. Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2016;87:717-21.
268. Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992;7:2-13.
269. Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism & related disorders* 2000;6:165-70.
270. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990;40:1529-34.
271. Cavaco S, Teixeira-Pinto A. *Dementia Rating Scale - 2: Manual Técnico*. Cegoc-Tea: Lisboa, Portugal; 2011.
272. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Health Med* 2007;12:225-35; quiz 35-7.
273. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007;22:2314-24.
274. Dujardin K, Dubois B, Tison F, et al. Parkinson's disease dementia can be easily detected in routine clinical practice. *Mov Disord* 2010;25:2769-76.



275. 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;25:2649-53.
276. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain : a journal of neurology* 2007;130:1787-98.
277. Wickremaratchi MM, Knipe MD, Sastry BS, et al. The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset. *Mov Disord* 2011;26:457-63.
278. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain : a journal of neurology* 2010;133:1755-62.
279. Jenner P, Morris HR, Robbins TW, et al. Parkinson's disease--the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *Journal of Parkinson's disease* 2013;3:1-11.
280. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and applied neurobiology* 2007;33:599-614.
281. Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2015;78:522-9.
282. Marras C, Lang AE, Austin PC, Lau C, Urbach DR. Appendectomy in mid and later life and risk of Parkinson's disease: A population-based study. *Mov Disord* 2016;31:1243-7.
283. Svensson E, Horvath-Puho E, Stockholm MG, Sorensen HT, Henderson VW, Borghammer P. Appendectomy and risk of Parkinson's disease: A nationwide cohort study with more than 10 years of follow-up. *Mov Disord* 2016;31:1918-22.
284. Velseboer DC, de Bie RM, Wieske L, et al. Development and external validation of a prognostic model in newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2016;86:986-93.
285. Muslimovic D, Schmand B, Speelman JD, de Haan RJ. Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2007;13:920-32.
286. Levy G, Louis ED, Cote L, et al. Contribution of aging to the severity of different motor signs in Parkinson disease. *Archives of neurology* 2005;62:467-72.
287. Riggeal BD, Crucian GP, Seignourel P, et al. Cognitive decline tracks motor progression and not disease duration in Parkinson patients. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2007;3:955-8.
288. Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, Trotter M, Barker RA. The factor structure of the UPDRS as an index of disease progression in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease* 2011;1:75-82.
289. Goetz CG, Stebbins GT, Blasucci LM. Differential progression of motor impairment in levodopa-treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:479-84.
290. Hely MA, Morris JG, Reid WG, et al. The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1994;57:903-10.
291. Klawans HL. Individual manifestations of Parkinson's disease after ten or more years of levodopa. *Mov Disord* 1986;1:187-92.
292. Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, et al. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2011;82:1112-8.
293. Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology* 1987;37:1539-42.
294. Giladi N, Tal J, Azulay T, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:655-61.

295. Ellis TD, Cavanaugh JT, Earhart GM, et al. Identifying clinical measures that most accurately reflect the progression of disability in Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders* 2016;25:65-71.
296. Louis ED, Tang MX, Cote L, Alfaro B, Mejia H, Marder K. Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Archives of neurology* 1999;56:334-7.
297. Nutt JG, Carter JH, Woodward WR. Long-duration response to levodopa. *Neurology* 1995;45:1613-6.
298. Barbato L, Stocchi F, Monge A, et al. The long-duration action of levodopa may be due to a postsynaptic effect. *Clinical neuropharmacology* 1997;20:394-401.
299. Clissold BG, McColl CD, Reardon KR, Shiff M, Kempster PA. Longitudinal study of the motor response to levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:2116-21.
300. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:510-6.
301. Faist M, Xie J, Kurz D, et al. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2001;124:1590-600.
302. Lubik S, Fogel W, Tronnier V, Krause M, Konig J, Jost WH. Gait analysis in patients with advanced Parkinson disease: different or additive effects on gait induced by levodopa and chronic STN stimulation. *Journal of neural transmission* 2006;113:163-73.
303. St George RJ, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Hogarth P, Burchiel KJ, Horak FB. The effect of deep brain stimulation randomized by site on balance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:949-53.
304. Colnat-Coulbois S, Gauchard GC, Maillard L, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves balance control in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005;76:780-7.
305. Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 1998;121 ( Pt 3):451-7.
306. Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogouslavsky J, Vingerhoets FJ. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology* 2003;60:78-81.
307. Venuto CS, Potter NB, Ray Dorsey E, Kieburtz K. A review of disease progression models of Parkinson's disease and applications in clinical trials. *Mov Disord* 2016;31:947-56.
308. Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism & related disorders* 2013;19:407-15.
309. Malek N, Swallow DM, Grosset KA, et al. Tracking Parkinson's: Study Design and Baseline Patient Data. *Journal of Parkinson's disease* 2015;5:947-59.

## Capítulo V - Agradecimentos

Ao Doutor Bastos Lima. Pelo que me ensinou e pelo exemplo de trabalho e rigor. Pela amizade. A exigência, a ponderação, os muitos conhecimentos, foram sempre inspiradores.

À Doutora Sara Cavaco, um agradecimento especial. Por todo o trabalho e toda a disponibilidade. Pela competência e rigor científico, pela generosidade, pelos comentários vivos e certos. Este trabalho não seria o mesmo sem a sua orientação e os seus incentivos. Pela amizade. As muitas horas que passámos a trabalhar vão manter-se sempre como boas recordações.

Ao Doutor Paul Krack. Pela partilha dos largos conhecimentos científicos e pela disponibilidade constante para responder aos “e-mails” e discutir. Por toda a disponibilidade e amizade ao longo de 17 anos, respondendo quase sempre de imediato a questões sobre os doentes ou os trabalhos científicos.

Ao Doutor Armando Teixeira-Pinto. Pelo muito importante trabalho de análise metodológica e estatística, compreendendo e aceitando o meu interesse clínico. Pelo trabalho em horários incómodos, devido à diferença de fuso horário.

Ao Doutor José Barros. Pelo incentivo sempre que falámos do trabalho. Pelo rigor científico e na escrita. Foi importante a disponibilidade e a confiança que me transmitiu em momentos de maior dificuldade para a realização desta tese. Por ter permitido institucionalmente a realização deste trabalho.

Ao Doutor Manuel Correia. Pelo incentivo e apoio que sempre me deu. Pela disponibilidade para discutir ideias e fazer sugestões. Por ter permitido institucionalmente a realização deste trabalho.

Ao Dr. Nuno Vila-Chã. Um agradecimento especial pela importante participação na avaliação dos doentes. Pela ajuda para ultrapassar obstáculos e contrariedades.

À Dr.<sup>a</sup> Marina Magalhães. Por me ter despertado o interesse pelas doenças do movimento e pelo tratamento cirúrgico da doença de Parkinson. Pela partilha dos seus conhecimentos.

À Dr.<sup>a</sup> Alexandra Gonçalves. Pela participação na observação dos doentes. Pelos fins de semana em que me acompanhou à residência de bastantes doentes, vários longe do Porto.

Às Dras. Inês Moreira e Joana Fernandes. Pela participação na avaliação dos doentes e nos contactos telefónicos com os doentes e familiares.

À Dra. Margarida Calejo. Pela importante ajuda na organização e realização dos estudos.

À Dra. Joana Damásio. Pela participação no recrutamento dos doentes. Pela sua boa organização e apoio no trabalho.

Aos doentes e às famílias. Pela disponibilidade em participar nos estudos, alguns com sacrifício devido às limitações motoras. Vários tiveram que se deslocar de longe, e à despedida muitos me disseram “quando for preciso é só dizer”. E aos que nos receberam nas suas casas, com toda a disponibilidade para as demoradas avaliações.

Ao Conselho de Administração do CHP. Pela autorização do estudo.

O estudo recebeu apoio do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do Centro Hospitalar do Porto e da Fundação Ciência e Tecnologia (FCT) PEST-OE/SAU/UI0215/2011.