

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

Juliana Oliveira Freitas Silveira

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE DULOXETINA SOBRE
CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E SINTOMAS MOTORES EM
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON – ESTUDO ABERTO**

Santa Maria, RS
2019

Juliana Oliveira Freitas Silveira

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE DULOXETINA SOBRE CITOCINAS
INFLAMATÓRIAS E SINTOMAS MOTORES EM PACIENTES COM DOENÇA DE
PARKINSON – ESTUDO ABERTO**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Área de Concentração em Neuropsicofarmacologia e Imunofarmacologia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Farmacologia**.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Fernando de Mello

Santa Maria, RS

2019

Juliana Oliveira Freitas Silveira

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE DULOXETINA SOBRE CITOCINAS
INFLAMATÓRIAS E SINTOMAS MOTORES EM PACIENTES COM DOENÇA DE
PARKINSON – ESTUDO ABERTO**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Área de Concentração em Neuropsicofarmacologia e Imunofarmacologia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Farmacologia**.

Aprovada em 22 de março de 2019

Carlos Fernando de Mello, Dr. (UFSM)
Presidente/Orientador

Renato Borges Fagundes, Dr. (UFRGS)

Michele Rechia Figuera, Dr^a. (UFSM)

Santa Maria, RS

2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, especialmente a minha melhor amiga e conselheira, minha mãe Ana Janete, por todo apoio e amor incondicional. Dedico também aos meus alunos do curso de Medicina, pelo carinho e incentivo recebido, motivo pelo qual ingressei na vida acadêmica.

AGRADECIMENTOS

No início desta dissertação de mestrado, não poderia deixar de agradecer a todas as pessoas que colaboraram para a realização deste trabalho, de maneira especial, agradeço:

- primeiramente a Deus, por sempre me abençoar e proteger.
- à minha mãe, por todo amor, apoio, confiança e motivação. Em memória ao meu pai que sempre se orgulhou de mim.
- ao professor Carlos Fernando de Mello, orientador desta dissertação, a quem manifesto minha gratidão e admiração. Agradeço pela oportunidade que me deu de realizar este trabalho, pela orientação e confiança no meu esforço.
- ao professor Ângelo Miralha da Cunha, por todo o incentivo, apoio e amizade.
- à professora Michele Fighera, exemplo de profissional como médica, docente e pesquisadora.
- à professora Gabriela Costa, por me mostrar que a aquisição de conhecimentos é um processo diário e continuado.
- à Dra. Catia Goi por me ensinar a confiar em mim mesma.
- às minhas colegas na pós-graduação Fernanda Tibolla e Vanessa Medeiros pela parceria nos estudos e pela bela amizade que surgiu nesse período.
- às minhas amigas Fernanda Rossatto Temp e Bruna Girardi pelo carinho com que me auxiliaram na execução da pesquisa.
- à minha grande amiga Marilian Benetti por sempre me mostrar que com dedicação e persistência podemos alcançar nossos objetivos.
- à minha querida amiga Fernanda Vares pelos conselhos e o carinho, sempre me motivando a seguir em frente.
- aos meus alunos Amanda, Jamir e Ana Letícia pela dedicação ao nosso trabalho e o empenho em aprender e apreciar a neurologia.
- à minha tia Iara Silveira pelo seu amor por mim e por todo carinho que sempre dedicou aos seus alunos como professora.
- aos meus queridos pacientes com doença de Parkinson e seus familiares pela maneira voluntária e solidária com que se dispuseram a participar deste estudo, contribuindo para o desenvolvimento da ciência.

Finalmente, gostaria de agradecer à Universidade Federal de Santa Maria por proporcionar o conhecimento científico através da sua pós-graduação.

A todos que de alguma forma contribuíram e acreditaram em mim. Muito obrigada!

“ A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original”.

Albert Einstein

RESUMO

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE DULOXETINA SOBRE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E SINTOMAS MOTORES EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON – ESTUDO ABERTO

AUTORA: Juliana Oliveira Freitas Silveira

ORIENTADOR: Carlos Fernando de Mello

Parkinsonismo é uma síndrome neurológica que se caracteriza pela presença de tremor de repouso, rigidez em roda dentada, instabilidade postural e bradicinesia. A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum e a principal causa de parkinsonismo, representando 80% dos casos. É o segundo transtorno do movimento mais prevalente. A neuroinflamação e o aumento das citocinas inflamatórias séricas têm sido associados à doença. Como diversos estudos mostram que medicamentos antidepressivos diminuem as citocinas pró-inflamatórias séricas em modelos animais de DP e melhoram os sintomas motores de pacientes selecionados, investigamos se a terapia adjuvante com duloxetine diminui os níveis periféricos de citocinas inflamatórias e os sintomas motores em pacientes com DP sem outras doenças inflamatórias crônicas. Este ensaio clínico aberto, não randomizado, não controlado por placebo, foi realizado no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) com o objetivo de avaliar se 8 semanas de terapia adjuvante com duloxetine melhoravam a Escala de Avaliação de Doença de Parkinson Unificada (UPDRS), a escala de Hoehn e Yahr modificada (HY) e PDQ-39 (Parkinson Disease Quality of Life Questionnaire) em 17 pacientes com DP. Os níveis séricos de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 10 (IL-10) foram determinados antes e após 4 e 8 semanas de intervenção farmacológica. Não houve desistências durante o estudo. A duloxetine melhorou estatisticamente os sintomas motores, as atividades de vida diária e a qualidade de vida em pacientes com DP. Dez pacientes apresentaram um decréscimo de 5 pontos (ou mais) dos escores da UPDRS, sendo arbitrariamente classificados como respondedores. A resposta terapêutica foi predita pela regressão logística dos parâmetros clínicos no recrutamento, sendo um escore de HY de pelo menos 2 o mais importante. Enquanto os níveis séricos de IL-6, IL-1 β e TNF- α diminuíram, os níveis de IL-10 aumentaram no final da intervenção farmacológica. Concluimos que a duloxetine melhora o perfil clínico e inflamatório de pacientes com DP. Sugerimos que a terapia adjuvante com duloxetine pode trazer benefícios adicionais para pacientes com DP selecionados.

Palavras-chave: Parkinsonismo. UPDRS. Neuroinflamação. ISRS. IRSN.

ABSTRACT

EFFECT OF DULOXETINE ADMINISTRATION ON INFLAMMATORY CYTOKINES AND MOTOR SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PARKINSON DISEASE - OPEN STUDY

AUTHOR: Juliana Oliveira Freitas Silveira

ADVISOR: Carlos Fernando de Mello

Parkinsonism is a neurological syndrome characterized by resting tremor, stiffness in cogwheels, postural instability and bradykinesia. Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease and the leading cause of parkinsonism, accounting for 80% of cases. It is the second most prevalent movement disorder. Neuroinflammation and the increase of serum inflammatory cytokines have been associated with the disease. As several studies have shown that antidepressant drugs decrease serum proinflammatory cytokines in animal models of PD and improve the motor symptoms of selected patients, we investigated whether adjuvant therapy with duloxetine decreases peripheral levels of inflammatory cytokines and motor symptoms in PD patients without other chronic inflammatory diseases. This open, non-randomized, non-placebo controlled clinical trial was conducted at the Santa Maria University Hospital with the objective of assessing whether 8 weeks of adjuvant therapy with duloxetine improved the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), the Hoehn and Yahr modified (HY) and PDQ-39 (Parkinson Disease Quality of Life Questionnaire) in 17 patients with PD. Serum levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 1 beta (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6) and interleukin 10 (IL-10) were determined before and after 4 and 8 weeks of pharmacological intervention. There were no withdrawals during the study. Duloxetine significantly improved motor symptoms, activities of daily living and quality of life in patients with PD. Ten patients presented a decrease of 5 points (or more) in the UPDRS scores, being arbitrarily classified as responders. The therapeutic response was predicted by the logistic regression of the clinical parameters in the recruitment, being a score of HY of at least 2 more important. While serum levels of IL-6, IL-1 β and TNF- α decreased, IL-10 levels increased at the end of the pharmacological intervention. We conclude that duloxetine improves the clinical and inflammatory profile of patients with PD. We suggest that adjuvant therapy with duloxetine may bring additional benefits to selected PD patients.

Keywords: Parkinsonism. UPDRS. Neuroinflammation. SSRI. SNRI.

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO CIENTÍFICO

Figure 1. Study design.....	41
Figure 2. UPDRS (A), UPDRS part I (B), UPDRS part II (C), UPDRS part III (D) and UPDRS part IV (E), PDQ-39 (F) scores before duloxetine (pre) and after 30 mg/day and 60 mg/day duloxetine.....	42
Figure 3. IL-1 β (A), IL-6 (B), TNF- α (C) and IL-10 (D) serum levels before duloxetine (pre) and after 30 mg/day and 60 mg/day duloxetine.....	43
Figure 4. Algorithm that calculates the probability of therapeutic response to duloxetine based on clinical parameters (HY and UPDRS part II and part III scores and time - in months - after the diagnosis).....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAN	Academia Americana de Neurologia
AINEs	Antinflamatórios não esteroidais
AMS	Atrofia de múltiplos sistemas
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo
DAT	Transportador da dopamina
DJ1	Proteindeglycase
DP	Doença de Parkinson
GBA	Acid beta-glucosidase
GDNF	Fator Neurotrófico Derivado da Glia
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
HY	Escala de Hoehn e Yahr modificada
IL-10	Interleucina 10
IL-1 β	Interleucina1 beta
IL-6	Interleucina 6
INF- γ	Interferon gama
ISRS	Inibidor seletivo de receptação de serotonina
IRSN	Inibidor de receptação de serotonina e noradrenalina
LEDD	levodopa equivalent daily dose
LRRK2	Leucine-rich repeat kinase 2
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society - Escala Unificada de Avaliação da DP
MPTP	Metilfeniltetraperidínio
NAT	Transportador da noradrenalina
PDQ 39	Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire
Parkin	Parkina
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PINK1	PTEN-induced putative kinase 1
PSP	Paralisia supranuclearprogressive
SERT	Transportador da serotonina
SNC	Sistema Nervoso Central
SNCA	Alpha-Synuclein
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
SSRI	Selective serotonina reuptake inhibitor
SNRI	Serotonin noradrenalin reuptake inhibitor
SYNJ1	Synaptojanin1
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UPDRS	Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
VPS35	Vacuolar protein sorting 35 homolog

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	11
1 INTRODUÇÃO	12
1.1 HIPÓTESE	13
1.2 OBJETIVOS	13
1.2.1 Objetivo Geral	13
1.2.2 Objetivos Específicos	13
1.3 JUSTIFICATIVA	13
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1 CONCEITOS	14
2.2 HISTÓRIA	15
2.3 EPIDEMIOLOGIA	15
2.4 FISIOPATOLOGIA	16
2.5 NEUROINFLAMAÇÃO	18
2.6 CITOCINAS INFLAMATÓRIAS	20
2.7 GENÉTICA	22
2.8 QUADRO CLÍNICO	23
2.9 COMPLICAÇÕES MOTORAS	24
2.10 ESCALAS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA	25
2.11 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	26
2.12 EXAMES COMPLEMENTARES	26
2.13 TRATAMENTO	27
2.14 DULOXETINA NA DOENÇA DE PARKINSON	28
3 ARTIGO – Duloxetine Add-on Therapy Improves UPDRS and PDQ-39 Scores and Peripheral Cytokines in Patients with Parkinson’s Disease	30
3.1 INTRODUCTION	31
3.2 METHODS	33
3.2.1 Trial design and ethics	33
3.2.2 Eligibility	33
3.2.3 Patients	34
3.2.4 Assessments	35
3.2.5 Outcome measures	35
3.2.6 Endpoints	35
3.2.7 Procedures	35
3.2.8 Statistical analyses	36
3.3 RESULTS	37
3.3.1 Primary Outcome Measures	37
3.3.2 Secondary Outcome Measures	38
3.4 DISCUSSION	38
REFERENCES	44
4 DISCUSSÃO	47
5 CONCLUSÕES	50
REFERÊNCIAS	51
ANEXO A	65
ANEXO B	66
ANEXO C	67
ANEXO D	74
ANEXO E	78

APRESENTAÇÃO

O trabalho será organizado da seguinte forma: primeiramente é apresentada a **INTRODUÇÃO, OBJETIVOS e REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**. A seguir, são apresentados os resultados, na forma de um artigo no periódico Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. As seções Materiais e métodos, Resultados, Discussão e Referências, encontram-se no próprio artigo. No final deste documento encontram-se os itens **DISCUSSÃO E CONCLUSÕES**. As **REFERÊNCIAS** correspondem somente às citações que aparecem nos itens **INTRODUÇÃO, DISCUSSÃO e REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson é o segundo transtorno do movimento mais frequente e a segunda doença neurodegenerativa mais comum (HESS; OKUN, 2016). Os transtornos do movimento são uma subespecialidade dentro da neurologia. Pela sua importância, foi criado um ambulatório específico no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) para avaliação e acompanhamento de pacientes portadores de parkinsonismo, tremor, distonia, coreia, ataxias, balismo, tiques, atetose e mioclonias.

Ansiedade e depressão são sintomas não-motores frequentes em pacientes com a doença de Parkinson, sendo muitas vezes necessária a introdução de tratamento medicamentoso para essas condições (BRICHTA; GREENGARD; FLAJOLET, 2013). Estudos mostram benefícios com o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), tricíclicos e outros antidepressivos, mas até o momento não há consenso entre os neurologistas sobre a melhor escolha (ZHUO et al., 2017). Uma revisão sistemática e meta-análise recente mostrou que os antidepressivos inibidores seletivos de recepção de serotonina não apenas melhoram o humor como também os sintomas motores em pacientes parkinsonianos (ZHUO et al., 2017).

Modelos animais em DP e ensaios clínicos sugerem que a inflamação está relacionada à fisiopatologia da doença (WANG; LIU; ZHOU, 2015). Zhang e colaboradores estudaram a fluoxetina em um modelo experimental sugerindo que ela possa ter uma ação protetora contra a neurotoxicidade gerada pela ativação da micróglia (ZHANG et al., 2012). Vários estudos sugerem que os antidepressivos atuam sobre astrócitos e micróglia suprimindo a produção e/ou liberação de citocinas pró-inflamatórias, mas o mecanismo exato de como essa supressão melhora os sintomas depressivos ainda é desconhecido (DE BERARDIS et al., 2010; HANNESTAD; DELLAGIOIA; BLOCH, 2011). Essas evidências tornam os antidepressivos um grupo de medicamentos com potencial ação terapêutica em doenças neurodegenerativas mediadas por inflamação (ZHANG et al., 2012). Contudo, até o momento, não há ensaios clínicos investigando o efeito da administração de duloxetina sobre a inflamação, medindo os níveis séricos de interleucina 10 (IL-10), interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e sobre o comprometimento motor em pacientes com doença de Parkinson.

1.1 HIPÓTESE

A duloxetina reduz os níveis séricos de citocinas inflamatórias, melhora o comprometimento motor em pacientes com doença de Parkinson e, conseqüentemente, sua qualidade de vida.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Estudar o efeito da terapia adjuvante com duloxetina sobre marcadores periféricos de neuroinflamação e comprometimento motor de pacientes com doença de Parkinson.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Determinar se a introdução de duloxetina como terapia adjuvante nas doses de 30 mg e 60 mg ao dia modifica os níveis séricos de TNF- α , IL-6, IL-1 β e IL-10 em pacientes com doença de Parkinson.

- Determinar se a introdução de duloxetina como terapia adjuvante nas doses de 30 mg e 60 mg ao dia modifica os escores da escala unificada de avaliação da doença de Parkinson (UPDRS), da escala dos estágios de incapacidade de Hoehn e Yahr modificada (HY) e do questionário de qualidade de vida PDQ-39 antes e após a administração da medicação.

- Estabelecer se há correlação entre as possíveis mudanças nos níveis séricos de TNF- α , IL-6, IL-1 β e IL-10 com os escores das escalas UPDRS, HY e PDQ-39.

1.3 JUSTIFICATIVA

A doença de Parkinson causa marcante sofrimento em seus portadores. Há mais de trinta anos a levodopa é considerada o tratamento mais efetivo no controle da doença. Entretanto, mesmo com seu uso em dose e posologias adequadas, sua progressão inexorável compromete a qualidade de vida desses pacientes. Tal limitação motiva a realização de estudos que busquem tratamentos adjuvantes que auxiliem na melhora do quadro clínico e sobretudo do bem estar de seus portadores.

A fisiopatologia da doença de Parkinson não é completamente esclarecida, mas evidências recentes sugerem que a neuroinflamação estaria envolvida tanto no seu desencadeamento como na sua progressão. Sabe-se, ainda, que medicações antidepressivas reduzem a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias. Assim, a realização dessa pesquisa procura avaliar se a administração oral de duloxetina, um antidepressivo dual, reduz os marcadores periféricos de inflamação associada a doença de Parkinson, e se ocorre melhora do comprometimento motor desses pacientes. Com isso, busca-se determinar se a duloxetina pode ser usada como um esquema terapêutico adjuvante à levodopa na doença de Parkinson.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 CONCEITOS

Parkinsonismo é uma síndrome neurológica, uma síndrome extrapiramidal, que se caracteriza pela presença de tremor de repouso, bradicinesia, rigidez em roda dentada e instabilidade postural (HESS; OKUN, 2016; HUGHES et al., 1992). Segundo os critérios diagnósticos do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido, são necessários dois desses sinais clínicos, sendo a bradicinesia obrigatória (HUGHES et al., 1992; POSTUMA et al., 2015).

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa em frequência, depois da doença de Alzheimer, além de ser a etiologia mais comum de parkinsonismo, representando 80% dos casos. Outras causas incluem: paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas, degeneração corticobasal, demência com corpos de Lewy, vascular, infecciosa, metabólica, hidrocefalia normobárica e medicamentosa (HESS; OKUN, 2016; KALIA; LANG, 2015).

O raciocínio diagnóstico em neurologia segue uma sequência de passos: coleta de informações sobre sinais e sintomas durante anamnese, realização de exame físico geral e neurológico completo para definição do diagnóstico sindrômico, seguido da correlação dos achados do exame físico com exames complementares, realizando o diagnóstico topográfico, e por fim, a busca do diagnóstico etiológico.

Seguindo o raciocínio diagnóstico em neurologia, define-se parkinsonismo como diagnóstico sindrômico, e a doença de Parkinson como um dos possíveis diagnósticos etiológicos.

2.2 HISTÓRIA

A doença foi descrita pela primeira vez em 1817 por James Parkinson, um médico inglês, em sua monografia intitulada *An Essay on Shaking Palsy*, traduzida como *Um Ensaio sobre a Paralisia Agitante*. O ensaio descrevia seis casos de pacientes com movimentos involuntários tremulantes, alteração da marcha, com inclinação do tronco para frente, sem alteração sensitiva ou da cognição. Posteriormente, Jean-Martin Charcot, um neurologista francês, descreveu o espectro clínico da doença, destacando o tremor como sinal cardinal e detalhando outros sintomas como disautonomia, dor e até mesmo demência em alguns casos. Charcot foi quem propôs a denominação doença de Parkinson, em homenagem a James Parkinson, e apresentou o primeiro tratamento da doença com uma substância de efeito anticolinérgico, a hiosciamina (HUGHES et al., 1992; OBESO et al., 2017; LEES; HARDY; REVESZ, 2009)

2.3 EPIDEMIOLOGIA

A DP é o segundo transtorno do movimento mais frequente. O primeiro é o tremor essencial. A prevalência é de 1% em pessoas com mais de 60 anos e 3% com mais de 80. Geralmente surge na quinta e sexta décadas de vida (HESS; OKUN, 2016; KALIA; LANG, 2015). Quando inicia antes dos 40 ou 50 anos é denominada forma precoce, sendo associada à mutação em vários genes (ALCALAY, 2016; PAL et al., 2016). A incidência é de 8 a 18 casos por 100.000 pessoas-ano (HESS; OKUN, 2016). Segundo dados do Ministério da Saúde de 2017, existem cerca de 200.000 pessoas com a doença no Brasil.

A idade é o principal fator de risco. Outros fatores de risco incluem: exposição a metais pesados, pesticidas e herbicidas, traumatismo cranioencefálico e constipação intestinal (ABBOTT et al., 2001; KALIA; LANG, 2015). São considerados fatores de proteção o consumo de cafeína, tabagismo, uso de medicações bloqueadoras dos canais de cálcio e anti-inflamatórios não esteroidais, especialmente o ibuprofeno (ASCHERIO; SCHWARZSCHILD, 2016; BASSANI; VITAL; RAUH, 2015). Diversos estudos mostram redução do risco de desenvolver a DP em usuários de AINEs. Apesar disso, não se recomenda o uso dessas medicações como profilaxia ou tratamento da doença (SCHIESS, 2003; ASCHERIO; SCHWARZSCHILD, 2016; KALIA; LANG, 2015).

2.4 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da DP não é completamente esclarecida. Cerca de 90% dos pacientes não têm história familiar da doença e são considerados casos esporádicos ou idiopáticos (HESS; OKUN, 2016; NAGATSU; SAWADA, 2005). A forma familiar corresponde a 10% dos casos, em que é possível identificar genes causadores da doença, sendo mais relacionada à forma precoce de início dos sintomas (KALIA; LANG, 2015; NAGATSU; SAWADA, 2005; PAL et al., 2016; ROSENTHAL et al., 2016).

A teoria mais aceita é a de que vários processos, incluindo mutações genéticas e fatores ambientais determinam a ocorrência de inflamação, estresse oxidativo, alterações mitocondriais, levando ao acúmulo de proteínas anormais em aglomerados e consequente toxicidade celular (LEITE, 2009; TEIVE, 2005; TAYLOR; MAIN; CRACK, 2013). Esse acúmulo de proteínas anormais resulta da incapacidade do sistema proteossomal da ubiquitina em degradar e eliminar as proteínas intracelulares mutantes/danificadas (MCKAUGHT; OLANOW, 2003; TEIVE, 2005). A DP é considerada uma sinucleinopatia pela presença de alfa sinucleína, a principal proteína desses aglomerados (LEES; HARDY; REVESZ, 2009; OBESO et al., 2017).

O marcador neuropatológico é a presença dos corpos ou corpúsculos de Lewy, definidos como corpos de inclusão citoplasmática, eosinofílicos, na substância negra do mesencéfalo (GOLBE; LANGSTON, 1993; GIBB; LEES, 1994; MIZUNO et al., 1997; OLANOW, 1998; TEIVE, 2005). Foram descritos há mais de um século por Friedrich Lewy, mas apenas em 1997 a alfa sinucleína foi identificada (LEWY, 1913; SPILLANTINI et al., 1997; MCCANN; CARTWRIGHT; HALLIDAY, 2016). Os corpúsculos de Lewy tem como maiores componentes os agregados de proteínas alfa sinucleína. Alguns autores sugerem que os corpúsculos se formam como uma resposta citoprotetora dos neurônios dopaminérgicos (PAHAPILL, 2000; MCKAUGHT; OLANOW, 2003; TEIVE, 2005). Essa degeneração nigroestriatal, com consequente depleção dos transportadores de dopamina, leva à diminuição dos níveis de dopamina no estriado (BOOTH et al., 2015).

Pesquisas indicam a ocorrência de disfunção monoaminérgica múltipla, incluindo o déficit de sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos (TEIVE, 2005; KALIA; LANG, 2015). A teoria de Braak (elaborada através de estudos anatomopatológicos de pacientes com DP) corrobora essa hipótese, definindo seis estágios evolutivos na DP. No estágio 1, ocorre comprometimento do núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago, além da zona reticular intermediária e do núcleo olfatório anterior. No

estágio 2, existe lesão adicional dos núcleos da rafe, núcleo reticular gigantocelular e do complexo lócus ceruleus. Estágios 1 e 2 mostram alteração noradrenérgica. No estágio 3, ocorre lesão da parte compacta da substância negra do mesencéfalo. No estágio 4 existem alterações das regiões prosencefálicas e do mesocortex temporal. Os estágios 3 e 4 demonstram disfunção noradrenérgica, serotoninérgica e dopaminérgica. No estágio 5 há comprometimento de áreas de associação do neocortex e neocortex prefrontal. No estágio 6 ocorre lesão de áreas de associação do neocortex, áreas pré-motoras e área motora primária. Nos estágios 5 e 6, além dos neurotransmissores já citados, ocorre também alteração de acetilcolina (BRAAK et al., 2003; TEIVE, 2005). Essa progressão patológica relacionada ao quadro clínico sugere que a DP não é apenas uma doença por deficiência de dopamina.

Braak e colaboradores em 2003 realizaram estudos anatomopatológicos em pacientes com DP e controles sadios e identificaram a presença de corpúsculos de Lewy nos bulbos/tratos olfatórios de pacientes com sintomas motores da doença e também nos neurônios do plexo mioentérico em pacientes com DP e na fase pré motora (BRAAK et al., 2003). Hawkes e colaboradores sugerem que o processo patológico inicia simultaneamente em dois locais (no núcleo olfatório anterior e dentro dos plexos das células nervosas entéricas) e que isso não ocorre de forma independente. Sugere-se que um insulto patológico comum, um fator neurotrópico desconhecido ou substância patogênica, talvez um agente viral, induz a doença e desencadeia o envolvimento seqüencial nas regiões já descritas (ELIZAN; CASALS, 1983; HAWKES; DEL TREDICI; BRAAK, 2007).

A DP esporádica apresenta um período prodrômico durante o qual vários sintomas não-motores se desenvolvem, em particular, anosmia, constipação e distúrbios do sono (OBESO et al., 2017). Estudos de Braak e colaboradores demonstram que os locais inicialmente acometidos são o bulbo olfatório e plexo mioentérico, propondo que um agente neurotrópico, provavelmente viral, entra no encéfalo através de duas vias: nasal e gástrica. As secreções nasais contendo o patógeno neurotrópico são deglutidas e penetram o epitélio, atingindo os axônios do plexo de Meissner. Os neurônios motores parassimpáticos do nervo vago acabam sendo atingidos via transmissão trans-sináptica. Isso permitiria o transporte retrógrado até a ponte e mesencéfalo, acometendo a substância negra e desencadeando os sintomas motores típicos da doença. A teoria dual hit defende então que a doença começa pelo núcleo olfatório e pelo intestino (HAWKES; DEL TREDICI; BRAAK, 2007).

Uma falha nos mecanismos de organização celular pode levar à liberação de alfa sinucleína do meio intracelular para o extracelular. Estes agregados extracelulares de alfa sinucleína se disseminam via transcelular e induzem mais agregação patológica nos

neurônios, perpetuando o processo inflamatório e consequentemente a neurodegeneração. (LEE, 2008; LASHUEL et al., 2013; MCCANN; CARTWRIGHT; HALLIDAY, 2016). Essa hipótese surgiu a partir de estudos em que foram transplantados neurônios dopaminérgicos embrionários saudáveis para o putâmen de pacientes com DP (KORDOWER, et al., 2008; VISANJI et al., 2014). Em quatro relatos de casos, autópsias realizadas 10 a 22 anos pós-transplante encontraram evidências de alfa sinucleína como inclusões citoplasmáticas nos neurônios transplantados (OLANOW; PRUSINER, 2009). Estas observações levam à proposta de que a progressão da DP pode ocorrer devido às propriedades da alfa sinucleína semelhantes à proteína priônica ou *prion-like* (MCCANN; CARTWRIGHT; HALLIDAY, 2016; STEINER; QUANSAH; BRUNDIN, 2018; VISANJI et al., 2014).

2.5 NEUROINFLAMAÇÃO

Há mais de 200 anos James Parkinson sugeriu que a doença fosse uma condição inflamatória, desencadeada por um possível agente infeccioso, e essa teoria ainda é tema de debate até hoje (OBESO et al., 2017).

Os marcos dessa condição inflamatória são a presença de microglia ativada e astrócitos reativos no parênquima do SNC, com aumento da produção de citocinas, quimiocinas, prostaglandinas e espécies reativas de oxigênio (SHARIFI et al., 2015; PAL et al., 2016). Esses processos podem resultar em ruptura da barreira hematoencefálica e consequente participação do sistema imune adaptativo (PAL et al., 2016). Essa quebra na barreira hematoencefálica e inflamação ativam a migração de leucócitos para o encéfalo. Ocorre uma resposta sistêmica com a expressão de quimiocinas hepáticas aumentando a atividade dos leucócitos, perpetuando o processo inflamatório periférico e exacerbando os danos ao SNC (FERRARI; TARELLI, 2011).

Os astrócitos são células multifuncionais do SNC que produzem fatores tróficos e podem ser ativados em situações de dano ao SNC como nas doenças neurodegenerativas, além de fazerem parte da barreira hemato-encefálica (ABBOTT; RONNBACK; HANSSON, 2006). Tem sido sugerido que os astrócitos podem ter um papel neuroprotetor na DP ao liberar glutatona peroxidase (responsável pela detoxificação de peróxidos orgânicos e inorgânicos) e GDNF (fator neurotrófico derivado da glia) (HIRSCH; HUNOT, 2009). Damier e colaboradores realizaram estudos anatomopatológicos e mostraram aumento significativo do número de astrócitos e da expressão da proteína ácida fibrilar glial (GFAP) nos neurônios dopaminérgicos sobreviventes de pacientes com DP (DAMIER et al., 1993;

HIRSCH; HUNOT, 2009). Entretanto, Mirza e colaboradores não identificaram essa reação astrocítica em pacientes com a doença, sugerindo que mais estudos são ainda necessários para esclarecer o real papel dos astrócitos na DP (HIRSCH; HUNOT, 2009; MIRZA et al.; 2000).

Sabe-se que a inflamação é uma resposta de defesa contra um estímulo nocivo. No sistema nervoso central (SNC), essa função de defesa é desempenhada pela micróglia (FERRARI; TARELLI, 2011). Assim, em 1988, um grupo de pesquisadores foi um dos primeiros a discutir sobre a neuroinflamação na fisiopatologia da DP após demonstrar infiltrados de células T no sistema nervoso de pacientes com a doença (BASSANI; VITAL; RAUH, 2015; MCGEER et al., 1988). Desde então estudos em modelos animais de DP e ensaios clínicos demonstram uma resposta inflamatória sustentada com infiltrado de células T e ativação da micróglia relacionada à degeneração de neurônios dopaminérgicos (WANG; LIU; ZHOU, 2015). A resposta inflamatória no SNC envolve o sistema imune adaptativo e inato. Essa resposta imune depende da integridade da barreira hematoencefálica e também da modulação da resposta dos astrócitos e micróglia (TAYLOR; MAIN; CRACK, 2013). Linfócitos T CD4 + e CD8 +, que normalmente circulam na periferia e são os principais componentes da resposta imune adaptativa, foram encontrados na parte compacta da substância negra de pacientes com DP, bem como de camundongos tratados com MPTP (PHANI; LOIKE; PRZEDBORSKI, 2012; BASSANI; VITAL; RAUH, 2015).

Estudos *post-mortem* de cérebros de pacientes com DP mostram ativação da micróglia, especialmente na substância negra e putamen, mas também no hipocampo e em algumas áreas corticais nas quais a morte neuronal é significativa (LONG-SMITH; SULLIVAN; NOLAN, 2009; BASSANI; VITAL; RAUH, 2015).

Micróglia são células inflamatórias do SNC, que atuam na vigilância imunológica, fagocitam neurônios em degeneração e, dessa forma, produzem espécies de oxigênio e nitrogênio e citocinas pró-inflamatórias (LONG-SMITH; SULLIVAN, NOLAN, 2009). A micróglia é ativada em resposta à inflamação, trauma, isquemia, tumor e processos neurodegenerativos (MCCANN; CARTWRIGHT; HALLIDAY, 2016; OUCHI et al., 2005). Contudo, existe uma discussão questionando se o envolvimento microglial é secundário à degeneração ou é um participante inicial do processo neurodegenerativo na DP (MCCANN; CARTWRIGHT; HALLIDAY, 2016; PAL et al., 2016; WANG; LIU; ZHOU, 2015).

A ativação da micróglia também tem uma função protetora. Ocorre durante o desenvolvimento e remodelamento do cérebro saudável. A apoptose ocorre durante desenvolvimento embrionário e de forma precoce no período pós-natal. Dessa maneira, os neurônios que não fizeram com sucesso conexões sinápticas são eliminados pela micróglia

(LONG-SMITH; SULLIVAN, NOLAN, 2009; BACHELOR et al, 1999). A micróglia ativada pode liberar fatores tróficos essenciais na sobrevivência de neurônios dopaminérgicos. O mais conhecido desses fatores é o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) e o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF). Esses fatores podem reduzir o estresse oxidativo e diversos estudos em modelos animais com MPTP sugerem que a liberação desses compostos pela microglia ativada é normalmente protetora para os neurônios dopaminérgicos. Além de liberar esses fatores, a micróglia é capaz de fagocitar detritos celulares resultante da apoptose celular, melhorando o ambiente dos neurônios sobreviventes à lesão (SMITH; CASS, 2007; PHANI; LOIKE; PRZEDBORSKI, 2012).

Apesar dessa ação neuroprotetora descrita acima, a maioria dos estudos conclui que a neuroinflamação é de fato nociva aos neurônios porque a micróglia ativada produz em excesso espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias (PHANI; LOIKE; PRZEDBORSKI, 2012).

2.6 CITOCINAS INFLAMATÓRIAS

Citocinas são proteínas sinalizadoras de baixo peso molecular ou glicoproteínas secretadas por células do sistema imune em resposta a um estímulo externo (patógenos, inflamação ou lesão tecidual). Essas células podem ser macrófagos, monócitos, linfócitos e células do endotélio vascular que detectam o patógeno, desencadeando uma resposta imune. Existem várias classes de citocinas: interleucinas, linfocinas, hematopietinas, quimiocinas, interferons e elementos da família do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador (TGF) e fator de necrose tumoral alfa (TNF) (GALIC; RIAZI; PITTMAN, 2012). As citocinas podem agir nas células que as produzem (ação autócrina), em células adjacentes (ação parácrina) ou distantes de onde foram secretadas (ação endócrina) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

Citocinas são importantes em várias funções no SNC (SHIGEMOTO-MOGAMI, 2014; BORSINI et al., 2015). Acredita-se que durante a resposta inflamatória, as citocinas influenciam a neurogênese, especialmente nas doenças psiquiátricas e nas condições neurodegenerativas (MAKHIJA; KARUNAKARAN, 2013; FUSTER-MATANZO et al., 2013; BORSINI et al., 2015). Metanálises recentes mostram níveis séricos significativamente elevados de citocinas, particularmente IL-1 β , IL-6, e TNF- α , em pacientes com depressão (DOWLATI et al., 2010; BORSINI et al., 2015). Embora as citocinas possam exercer efeitos tóxicos diretos por mecanismos jusantes à ativação dos seus receptores e indução de apoptose,

elas também podem provocar efeitos citotóxicos indiretos, induzindo enzimas que produzem espécies reativas tóxicas, como a óxido nítrico sintase (HISAHARA et al.; 2000; HIRSCH; HUNOT, 2009).

Citocinas podem ser pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, e anti-inflamatórias, como IL-10 (GALIC; RIAZI; PITTMAN, 2012).

TNF- α é uma citocina pró-inflamatória produzida por macrófagos, células linfóides e neurônios que se ligam aos seus receptores e ativam fatores de transcrição do fator nuclear kappa-B (NF- κ B) e c-jun N-terminal quinase (JNK). Essas vias de sinalização levam à inflamação e apoptose das células (KOUCHAKI et al., 2018).

A IL-6 é uma citocina multifuncional pleiotrópica envolvida na hematopoiese, inflamação e regulação da imunidade em resposta a um quadro infeccioso agudo. Ela é produzida por células endoteliais, fibroblastos, monócitos e macrófagos durante a inflamação sistêmica (AKDIS et al., 2011; DURSUN et al., 2015).

A IL-1 foi descrita pela primeira vez como uma proteína indutora de febre, sendo chamada de pirógeno leucocítico humano. Ela é composta por duas grandes proteínas, IL-1 α e IL-1 β (DINARELLO, 2009; AKDIS et al., 2011). IL-1 α é traduzida em uma forma biologicamente ativa, enquanto que o IL-1 β é traduzida como pro-IL-1 β e nenhuma atividade biológica ocorre até que seja processada pela caspase-1. A IL-1 β é uma interleucina pró-inflamatória produzida intensamente por macrófagos, monócitos, fibroblastos e células dentríticas. Sua síntese pode ser induzida por vírus, IFN- γ e TNF- α (AKDIS et al., 2011; DURSUN et al., 2015).

A IL-10 é uma das mais importantes citocinas anti-inflamatórias (KWILASZ et al.; 2015) e tem função na regulação da inflamação e resposta imune (JOHNSTON, 2008; ZHU et al., 2017). No SNC é expressa por micróglia, astrócitos, oligodendrócitos e neurônios tanto em condições normais quanto em estados patológicos (LIM et al., 2013; ZHU et al., 2017). IL-10 inibe a liberação de mediadores pró-inflamatórios, aumenta a produção de mediadores anti-inflamatórios e antagoniza a ação de citocinas inflamatórias. Age ainda como um agente anti-apoptótico, inibindo as ações da caspase-3 (ZHU et al., 2017).

Muitos estudos mostram elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias e neurotrofinas no SNC de pacientes com DP (MCGEER et al., 1988; NAGATSU; SAWADA, 2005; REALE et al., 2009). Níveis aumentados de TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6 e fator de crescimento transformador também foram detectados por pesquisadores no parênquima cerebral e no liquor de pacientes com a doença (MOGI et al., 1994; REALE et al., 2009; DZAMKO; ROWE; HALLIDAY, 2015).

Uma revisão sistemática e metanálise recente demonstrou maiores concentrações periféricas de IL-6, fator de necrose tumoral, IL-1 β , IL-2, IL-10 e proteína C reativa em pacientes com DP comparados aos controles, reforçando a evidência clínica de que a resposta inflamatória tem papel na patogênese da doença (QIN; ZHANG; CAO, 2016; ROSENTHAL et al., 2016).

2.7 GENÉTICA

James Parkinson não mencionou nenhuma possível causa genética para os casos relatados em sua obra (OBESO et al., 2017). A contribuição genética como risco para a DP foi descrita pela primeira vez por Gowers, que verificou a ocorrência de história familiar da doença em 15% dos seus pacientes (GOWERS, 1893; FOLTYNIE et al., 2002).

Embora as formas familiares de DP correspondam a 5-10% de todos os casos, mutações em vários genes também foram identificados nas formas esporádicas (WOOD-KACZMAR; GANDHI; WOOD, 2006; DODSON; GUO, 2007).

O primeiro gene associado à DP foi o *SNCA* que codifica a proteína alfa sinucleína, também conhecido como *PARK1* (*Parkinson disease protein1*) (DODSON; GUO, 2007; KALIA; LANG, 2015). A mutação nesse gene é uma causa rara de DP. A identificação desse gene levou à descoberta da alfa sinucleína como principal componente dos corpúsculos de Lewy (GOEDERT et al., 2013; BONIFATI, 2014). A causa mais comum de DP de herança autossômica dominante é a mutação no *LRRK2* ou *PARK8* enquanto que a herança recessiva está relacionada ao *Parkin* (KALIA; LANG, 2015; OBESO et al., 2017).

Mutações em diversos genes estão associadas a essa doença neurodegenerativa, em formas dominantes e recessivas, algumas de início precoce e outras de início tardio, incluindo *SNCA*, *Parkin*, *PINK1* (*PTEN-inducedputativekinase 1*), *Protein deglycase DJ-1*, *LRRK2* (*Leucine-richrepeatkinase 2*), *GBA* (*acid beta-glucosidase*), *VPS35* (*Vacuolar proteinsorting 35 homolog*), *SYNJ1* (*Synaptojanin 1*), *DNAJC6*, *ATP13A2* e *FBX07* (BONIFATI, 2014; DZAMKO; ROWE; HALLIDAY, 2016; OBESO et al., 2017).

O maior e mais recente estudo genético feito com 19 mil pacientes e 100 mil controles, em caucasianos, demonstrou associação consistente de 26 loci genéticos independentes com risco de DP (NALLS et al., 2014; OBESO et al., 2017).

Apesar do grande número de genes identificados, não é recomendada a testagem genética rotineira de pacientes (SIDEROWF; STERN, 2003).

2.8 QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da DP é muito heterogêneo, sendo as manifestações clínicas, sua gravidade e progressão muito variáveis entre os pacientes. Costuma-se fazer distinção em duas categorias, conforme a predominância dos sintomas motores: forma tremulante e forma rígido-acinética (KALIA; LANG, 2015; OBESO et al., 2017).

Na DP ocorrem alterações motoras e não-motoras, e não existe, até o momento, um biomarcador diagnóstico ou outro que permita monitorar a progressão da doença. Assim, o diagnóstico de DP é clínico. Embora a AAN (Academia Americana de Neurologia) não defenda nenhum critério específico, os critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido são os mais utilizados atualmente (HESS; OKUN, 2016; HUGHES et al., 1992; RIEDER et al., 2010). A Sociedade de Distúrbios do Movimento (MDS) fez uma revisão desses critérios diagnósticos em 2015 (POSTUMA et al., 2015), mas as mudanças propostas ainda são motivo de debate e a maioria dos pesquisadores utiliza ainda os critérios do Reino Unido (OBESO et al., 2017).

Segundo esses critérios, a bradicinesia é obrigatória, associada a pelo menos outro sinal cardinal, seja ele tremor de repouso, rigidez em roda denteada ou instabilidade postural (HESS; OKUN, 2016; HUGHES et al., 1992). O segundo passo é buscar na história clínica fatores que excluam a doença, tais como: acidente vascular encefálico (AVE) de repetição com progressão dos sintomas em degraus, traumatismo craniano grave, história definida de encefalite, início dos sintomas após tratamento com antipsicóticos, regressão espontânea dos sintomas, quadro clínico exclusivamente unilateral após três anos, sinais cerebelares, crises oculógiras, paralisia supranuclear do olhar, sinais autonômicos precoces, sinais piramidais, demência precoce, presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante, ausência de resposta a altas doses de levodopa, exposição a metilfeniltetrapridínio (MPTP). O terceiro e último passo é verificar a presença de critérios de suporte (são necessários 3 ou mais para o diagnóstico): início unilateral, presença de tremor de repouso, sintomas progressivos e que permanecem assimétricos, boa resposta à levodopa mantida por 5 anos ou mais, presença de discinesias induzidas pela levodopa, evolução clínica de dez anos ou mais (HESS; OKUN, 2016; RIEDER et al., 2010).

Fase pré motora: é o período entre o começo da degeneração dopaminérgica e a ocorrência de sintomas motores em que a doença avança silenciosamente. Estudos demonstram que ocorre significativa perda de células dopaminérgicas nessa fase e não é possível fazer o diagnóstico sem a presença das manifestações motoras (OBESO et al., 2017).

Nessa fase é frequente o surgimento de sinais e sintomas não-motores como hiposmia, distúrbio do sono, ansiedade, humor deprimido, constipação, disfunção erétil, incontinência urinária, fadiga, desatenção, bradifrenia e síndrome das pernas inquietas (AARSLAND; KRAMBERGER, 2015; HESS; OKUN, 2016). A constipação é o sintoma gastrointestinal mais frequente em pacientes com Parkinson. Alguns estudos avaliam a associação entre constipação e a doença, questionando se esse sintoma não motor seria apenas um sintoma inicial, um marcador ou apenas um fator de risco (ABBOTT et al., 2001). A fisiopatologia desses sintomas não-motores não é completamente esclarecida, mas acredita-se que ocorram por lesões de vias neuronais não-dopaminérgicas. (OBESO et al., 2017). Esses sintomas não-motores não são necessários nem suficientes para o diagnóstico. Como não há uma terapia neuroprotetora disponível, a pesquisa dessas alterações para um diagnóstico precoce é questionável (ADLER; BEACH, 2016; OBESO et al., 2017).

Sintomas motores: o diagnóstico da doença só é feito pela combinação de sinais motores secundários à degeneração neuronal dopaminérgica na parte compacta da substância negra (HUGHES et al., 1992; OBESO et al., 2017). A bradicinesia ou lentificação motora é obrigatória e se apresenta como hipomímia facial, hipofonia, micrografia e dificuldade na realização de tarefas da vida diária. A rigidez (hipertonia plástica) é percebida pela resistência muscular ao movimento passivo realizado pelo examinador, descrita como rigidez em roda dentada. O tremor de repouso ocorre em 70% dos pacientes, inicialmente unilateral e distal, progredindo para contralateral e proximal. Pode ocorrer ainda um tremor postural reemergente. A instabilidade postural costuma ocorrer com a progressão da doença e se surge precocemente faz suspeitar de um parkinsonismo atípico (HESS; OKUN, 2016; OBESO et al., 2017). Com a progressão da doença e em uma fase motora mais avançada é frequente a ocorrência de sintomas cognitivos e psiquiátricos, especialmente demência e psicose (COONEY; STACY, 2016).

2.9 COMPLICAÇÕES MOTORAS

50-80% dos pacientes apresentarão complicações motoras em 5 a 10 anos de tratamento com levodopa (STACY et al., 2005), como as flutuações motoras (wearing-off e fenômeno on-off) e discinesias. Estas surgem após alguns anos de tratamento, em uma fase mais avançada da doença (RIEDER et al., 2010). *Wearing-off* é a redução do efeito da levodopa ou de agonistas dopaminérgicos antes da próxima dose. Com a progressão da

doença, o efeito da levodopa reduz gradualmente, mas a razão desse fenômeno não é completamente esclarecida (MELO et al., 2010).

Fenômeno *on-off* é quando o paciente oscila entre períodos de boa mobilidade (*on*) e franco parkinsonismo (*off*), podendo ocorrer várias vezes ao dia, com duração variável (MÜLLER; RUSS, 2006). Flutuações não-motoras também podem ocorrer: disautonomia, dor e manifestações psiquiátricas e cognitivas (MELO et al., 2010).

Discinesias são movimentos involuntários que podem se apresentar de diversas formas: coreia, distonia, atetose, balismo, estereotipia ou com diferentes combinações, que podem ocorrer no período *on* ou *off*. No período *on*, as discinesias podem surgir quando o paciente está no momento de melhor ação da levodopa sobre os sintomas parkinsonianos (pico de dose) ou pode ser difásica (ocorre assim que a levodopa começa a agir e no final do seu efeito de dose) (MÜLLER; RUSS, 2006).

2.10 ESCALAS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

As escalas de avaliação clínica são utilizadas para verificar a progressão da doença e fazer estadiamento. Além disso, elas podem ser aplicadas em pesquisas clínicas (OPARA et al., 2017). As escalas de avaliação da Doença de Parkinson são UPDRS (Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson), MDS-UPDRS (Movement Disorder Society - Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson), HY (Escala de Hoehn e Yahr modificada) e PDQ-39 (Questionário para avaliação de qualidade de vida na Doença de Parkinson) (SHULMAN et al., 2016).

UPDRS, a mais utilizada das escalas, foi elaborada em 1984 com o objetivo de avaliar a progressão da doença, sendo dividida em quatro partes. Parte I: cognição, comportamento e humor; Parte II: atividades da vida diária; Parte III: exame motor e Parte IV: complicações da terapia. Cada item é pontuado de 0 a 4. O escore final varia de 0 a 199. Quanto maior a pontuação, maior o comprometimento neurológico (GOETZ et al., 2004).

O Conselho Executivo Internacional da Movement Disorder Society (MDS) desenvolveu uma força-tarefa para avaliar as escalas existentes. Este grupo identificou os pontos fortes da escala UPDRS, mas também identificou pontos fracos, concluindo que havia a necessidade de uma nova versão para abordar melhor os sintomas não-motores. Surgiu então a MDS-UPDRS (GOETZ, 2008; SKORVANEK, 2018).

Hoehn e Yahr é escala para o estadiamento da doença, amplamente usada, mas é criticada por avaliar principalmente a instabilidade postural sem abordar outros sintomas motores e não-motores (GOETZ et al., 2004).

A DP afeta a qualidade de vida de seus pacientes, e várias escalas foram criadas para sua avaliação. O PDQ-39 é um questionário com 39 perguntas desenhado para avaliar a qualidade de vida do parkinsoniano, tendo sido traduzido e validado em muitos idiomas. Cada item pontua de 0 (nunca) a 4 (sempre). Escores mais altos representam pior qualidade de vida (LANA et al., 2007). A Força-Tarefa da Sociedade para Transtornos do Movimento recomenda seu uso (MARTINEZ-MARTIN et al., 2011; SOUZA et al., 2007).

2.11 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muitas condições entram no diagnóstico diferencial com a DP, como tremor essencial, paralisia supranuclear progressiva (PSP) ou síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, degeneração corticobasal, atrofia de múltiplos sistemas (AMS), demência por corpúsculos de Lewy, parkinsonismo vascular, parkinsonismo induzido por medicações, algumas formas de ataxia espinocerebelar, Doença de Huntington, Doença de Wilson, neuroferritinopatia, degeneração hepato-lenticular adquirida, hidrocefalia de pressão normal e parkinsonismo secundário a causas tóxicas (MPTP, cianeto, manganês) (HESS; OKUN, 2016; OBESO et al., 2017).

2.12 EXAMES COMPLEMENTARES

Apesar dos avanços na medicina, o diagnóstico da DP ainda é clínico. Os exames complementares são utilizados para descartar os diagnósticos diferenciais (HESS; OKUN, 2016). Não há um biomarcador capaz de prever o desenvolvimento da doença ou mesmo diagnosticar em uma fase precoce (CAMPOLO et al., 2016).

Estudos de neuroimagem molecular, com radiotraçadores que têm afinidade pelo transportador da dopamina (DAT), avaliam a densidade do transportador através da tomografia por emissão de fóton único (SPECT) ou a tomografia por emissão de pósitrons (PET) (SHIH et al., 2006). Em 2011, o SPECT foi aprovado nos EUA como uma ferramenta adicional na avaliação de pacientes com DP (HESS; OKUN, 2016). O DAT está presente na membrana pré-sináptica e serve como marcador dos níveis de dopamina no estriado. O SPECT em pacientes com DP mostra a diminuição do transportador (BOOTH et al., 2015).

O TRODAT-1 é um derivado tropano marcado com Tecnécio 99 que cruza a barreira hematoencefálica e, por apresentar elevada afinidade pelo transportador da dopamina, é captado pela cintilografia em modo SPECT, demonstrando a densidade do transportador. Este exame auxilia no diagnóstico diferencial entre DP e outras causas, como tremor essencial, medicamentoso e vascular (SHIH et al., 2006).

A cintilografia miocárdica com meta-iodo-benzil-guanidina (^{123}I cMIBG) também pode ser um instrumento de avaliação complementar. Esse exame avalia a atividade noradrenérgica do miocárdio, que geralmente está reduzida em pacientes com Parkinson (LEITE et al., 2014).

2.13 TRATAMENTO

James Parkinson em sua obra escreveu ser necessário um modo de diagnóstico precoce e tratamento adequado a fim de reduzir a progressão da doença, mas isso permanece como grande desafio na atualidade, sendo o grande objetivo de muitos estudos clínicos (OBESO et al., 2017). A DP permanece incurável, mas existem vários tratamentos para melhorar a sintomatologia e a qualidade de vida dos pacientes (LEES; HARDY; REVESZ, 2009).

A introdução da levodopa, um precursor da dopamina, no tratamento desses pacientes no final da década de 60 foi revolucionária e permanece como padrão ouro no manejo farmacológico da doença (BASSANI VITAL; RAUH, 2015; FAHN, 1999; FERRAZ, 1999; TOLOSA, 1998). Apesar do efeito positivo inicial, logo surgiu uma preocupação quanto aos efeitos adversos da medicação e sua possível toxicidade neuronal, chegando-se a questionar se ela seria responsável pela progressão da doença (FAHN et al, 2004, FERRAZ, 1999). Estudos em modelos animais mostraram que a levodopa não é tóxica, e pode até regenerar os neurônios nigrais lesados. Pessoas sem a doença expostas à medicação não desenvolvem a degeneração estriatonigral (FAHN et al, 2004).

Um grande ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, multicêntrico, realizado de setembro/1999 a agosto/2001, em 33 cidades dos Estados Unidos da América e 5 do Canadá, avaliou a introdução precoce e tardia da levodopa no tratamento de pacientes com Parkinson, o estudo ELLDOPA. O objetivo do grupo era avaliar a progressão da doença através da escala UPDRS, verificar quando havia diminuição da resposta, se a dose da medicação tinha influência sobre essa resposta e se o início precoce do tratamento tinha influência sobre os sinais e sintomas e a qualidade de vida do paciente. O

estudo mostrou que a levodopa não acelera a progressão da doença, mas que altas doses estão relacionadas a efeitos adversos como discinesias, sendo necessário individualizar o tratamento de acordo com a resposta de cada paciente (FAHN; OAKES; SHOULSON, 2004).

A terapia de reposição dopaminérgica com levodopa é altamente efetiva na melhora dos sintomas motores, mas existem outras terapias disponíveis como anticolinérgicos (biperideno, triexifenidil), agonistas dopaminérgicos (pramipexol, bromocriptina), inibidores da enzima monoaminoxidase B (selegilina, rasagilina), bloqueador do receptor NMDA (amantadina) e inibidor da COMT (entacapona) (CONNOLLY; LANG, 2014; FAHN, 2004; FERRAZ, 1999). O tratamento dos sintomas não-motores permanece um desafio (BARONE et al., 2009).

Os tratamentos disponíveis até o momento são apenas sintomáticos e não revertem o processo neurodegenerativo. É importante ressaltar que a escolha do esquema terapêutico é individualizada, sendo necessário avaliar caso a caso, levando em consideração a idade do paciente, as medicações em uso, comorbidades, o comprometimento motor e cognitivo (BASSANI; VITAL; RAUH, 2015; RIEDER et al., 2010).

2.14 DULOXETINA NA DOENÇA DE PARKINSON

A neuroinflamação pode estar relacionada à fisiopatologia da doença de Parkinson e outras doenças neurológicas (ZHANG et al., 2012). Estudos demonstram que a ativação da micróglia e a liberação de diversas citocinas inflamatórias ocorrem também na depressão maior e, dessa forma, acredita-se que os antidepressivos possam reduzir seus níveis circulantes ou interferir em sua ação, melhorando os sintomas dos pacientes. Os inibidores seletivos de receptação da serotonina (ISRS), tricíclicos e inibidores de receptação da serotonina e noradrenalina (IRSN) podem inibir a produção e/ou a liberação de citocinas pró-inflamatórias e estimular a produção de citocinas anti-inflamatórias, demonstrando seu benefício já bem estabelecido no tratamento de algumas doenças psiquiátricas (DE BERARDIS et al., 2010).

Sintomas depressivos e ansiosos são frequentes em pacientes parkinsonianos, ocorrendo em cerca de 55% dos casos, comprometendo a qualidade de vida, a cognição e o estado funcional (BONUCELLI et al., 2012; BROEN et al., 2016; GOODARZI et al., 2016). Em 25%, esses sintomas podem anteceder o quadro motor (BONUCELLI et al., 2012; CASTRIOTO et al., 2016). Dessa forma, os antidepressivos são muito prescritos na prática clínica, mas não há uma recomendação clara de qual utilizar. A escolha é

individualizada, considerando os efeitos colaterais de cada medicação e a possível interação com as demais medicações em uso (GOODARZI et al., 2016). Em uma metanálise realizada por Zhuo e colaboradores, os ISRS e IRSN foram igualmente eficazes para tratar depressão em pacientes com DP, mas os IRSN demonstraram menor ocorrência de efeitos colaterais (ZHUO et al., 2017). As recomendações são de associar tratamento farmacológico com não-farmacológico, como psicoterapia e estimulação magnética transcraniana (BOMASANG-LAYNO et al., 2015).

A duloxetine é uma medicação antidepressiva, inibidora da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e em menor grau de dopamina (BONUCELLI et al., 2012; KARPA; CAVANAUGH; LAKOSKI, 2002). Ela atua sobre o transportador da serotonina (SERT) e noradrenalina (NET), inibindo-os e sendo conhecida como inibidor *dual*. A duloxetine exerce ainda uma terceira ação no córtex pré-frontal sobre a dopamina, isso porque o NET capta tanto noradrenalina quanto dopamina, e seu bloqueio faz aumentar os níveis dos dois neurotransmissores (CHOI et al., 2015; STAHL, 2014). Estudos em modelos animais sugerem que medicações que inibem o transportador da noradrenalina poderiam potencializar a ação da levodopa aumentando a dopamina no estriado mesmo na vigência de lesão da via dopaminérgica nigroestriatal. Esse conceito torna o transportador da noradrenalina um alvo promissor no desenvolvimento de novos tratamentos para a DP (ARAI et al., 2008; CHOTIBUT; FIELDS; SALVATORE, 2014; NISHIJIMA et al., 2016).

A duloxetine é rapidamente absorvida. Sua meia-vida é de 12 horas. Sua concentração plasmática aumenta linearmente com a elevação das doses. Metabolizada pelo fígado, pelo citocromo P450 1A2 e 2D6, ela é excretada por via renal (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Ela também pode interferir no metabolismo de outros fármacos, mas não tem interação com levodopa, pramipexol, amantadina ou entacapona. Entre as reações adversas mais comuns estão sonolência, náuseas, vômitos, boca seca e sudorese noturna. Doses elevadas de duloxetine podem causar hipertensão arterial, estando assim contraindicada em pacientes com insuficiência renal, hepática e/ou cardíaca grave (SHARMA; GOLDBERG; CERIMELE, 2000; SKINNER et al., 2003).

Além de atuar como antidepressivo, a duloxetine é indicada para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e de diversas síndromes dolorosas, como neuropatia periférica, fibromialgia e dor musculoesquelética crônica (DE BERARDIS et al., 2010; KARPA; CAVANAUGH; LAKOSKI, 2002). Ela também pode ser utilizada no tratamento da incontinência urinária de esforço por aumentar a atividade do esfíncter externo da uretra através de sua ação glutamatérgica excitatória medular (SKINNER et al., 2003; PARK; LEE,

2017). Como os demais IRSN, acredita-se que a duloxetina possa reduzir os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias nos quadros de doença psiquiátrica (REALE et al., 2009). Até o momento, não encontramos estudos avaliando essa medicação em pacientes com DP que apresentem níveis séricos elevados dessas citocinas. Como a DP possui um componente inflamatório e apresenta disfunção monoaminérgica múltipla, a duloxetina poderia reduzir a inflamação e aumentar a atividade noradrenérgica e dopaminérgica que se encontram deficientes no paciente com a doença.

3 ARTIGO - Duloxetine Add-on Therapy Improves UPDRS and PDQ-39 Scores and Peripheral Cytokines in Patients with Parkinson's Disease

Os materiais e métodos, assim como resultados e a discussão que fazem parte desta dissertação estão apresentados na forma de artigo científico, este está intitulado como “Duloxetine Add-on Therapy Improves UPDRS and PDQ-39 Scores and Peripheral Cytokines in Patients with Parkinson's Disease”, foi submetido para publicação na revista *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.

Juliana Oliveira Freitas Silveira^{1,2}, Ana Letícia Fornari Caprara¹, Jamir Pitton Rissardo¹, Amanda Fernandes Klajn¹, Fernanda Rossatto Temp², Bruna Amanda Girardi³, Marta Maria Medeiros Frescura Duarte^{2,4}, Thiago Duarte², Paulo Gilberto Medeiros Jauris¹, Carlos Fernando Mello²

Author affiliations

1. Department of Neurology, Hospital Universitário de Santa Maria, HUSM, Brazil.
2. Pharmacology Graduate Program, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Brazil
3. Biochemical Toxicology Graduate Program, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Brazil

Correspondence to

Dr Carlos Fernando Mello, Department of Pharmacology and Toxicology, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil
cf.mello@smail.ufsm.br

ABSTRACT

Background Neuroinflammation and increased serum inflammatory cytokines have been associated with Parkinson's disease (PD). Since selected antidepressants decrease serum

proinflammatory cytokines in animal models of PD and improve the motor symptoms of selected patients, we investigated whether add-on therapy with duloxetine decreases peripheral inflammatory cytokine levels and motor symptoms in patients with PD without other chronic inflammatory diseases.

Methods This open-label, non-randomized, non-placebo controlled, clinical trial was performed at Santa Maria University Hospital aiming to evaluate whether 8 weeks of add-on therapy with duloxetine improved Unified Parkinson's Disease Assessment Scale (UPDRS), modified Hoehn and Yahr (HY) and PDQ-39 (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire) scores in 17 patients with PD. Serum levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 1 beta (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6) and interleukin 10 (IL-10) were determined before and after 4 and 8 weeks of pharmacological intervention.

Results There were no dropouts during the study. Duloxetine statistically improved motor symptoms, activities of daily living and quality of life in patients with PD. Ten patients presented a 5 units (or more) decrease of UPDRS scores, being arbitrarily classified as responders. Therapeutic response was predicted by logistic regression of clinical parameters at recruitment, being a HY score of at least 2 the most important. While IL-6, IL-1 β and TNF- α serum levels decreased, IL-10 levels increased at the end of pharmacological intervention.

Conclusion Duloxetine improves the clinical and inflammatory profile of patients with PD. We suggest that add-on therapy with duloxetine may cause additional benefit for selected PD patients.

Brazilian Registry of Clinical Trials ([http://www.ensaiosclinicos.gov.br/](http://www ensaiosclinicos.gov.br/)): RBR-5nryr5

Keywords: Parkinsonism. UPDRS. Neuroinflammation. SSRI. SNRI.

3.1 INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is the second most frequent neurodegenerative condition after Alzheimer's disease, and the most common etiology of parkinsonism, accounting for 80% of the cases (1). This neurological syndrome is characterized by resting tremor, bradykinesia, cogwheel stiffness and postural instability. According to the diagnostic criteria of the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank, at least two of these clinical signs must be present, and bradykinesia is mandatory (2,3). Accumulating evidence indicates that a variety

of nonmotor symptoms are part of the disease, such as hyposmia, constipation, rapid eye movement (REM) sleep disorder, which occur even before the initial motor symptoms. In addition, important nonmotor symptoms install with disease progression, including cognitive impairment and psychiatric symptoms, particularly anxiety, psychosis and depressive mood (1,4).

The molecular pathogenesis of PD seems to involve multiple mechanisms, and alterations in α -synuclein proteostasis, mitochondrial function, oxidative stress, calcium homeostasis, axonal transport, as well as increased neuroinflammation, have been reported in affected patients (5). In line with this view, microglial activation in the midbrain (6,7), and high levels of cytokines in the serum and cerebrospinal fluid of patients with PD have been reported (8,9). A meta-analysis showed that patients with PD have high concentrations of interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 beta (IL-1 β), interleukin 2 (IL-2), interleukin 10 (IL-10) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in the peripheral blood (10), and increased levels of interferon gamma (IFN- γ) in the cerebrospinal fluid (CSF) have been associated with PD severity (11).

Neuronal loss in the substantia nigra, which causes striatal dopamine deficiency, and intracellular inclusions containing aggregates of α -synuclein are neuropathological hallmarks of PD (4). However, accumulating evidence indicates that multiple aminergic dysfunction, namely dopaminergic, serotonergic and noradrenergic deficit occurs in the disease, as well as functional alterations in other neurotransmitter systems, such as GABAergic, glutamatergic and cholinergic (12).

Accordingly, nortriptyline and desipramine, tricyclic antidepressants that inhibit serotonin and norepinephrine reuptake, are respectively superior to paroxetine and citalopram to treat depressive symptoms in PD patients (13,14). Moreover, the serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) venlafaxine improves PD-related depression compared with placebo, suggesting that nonspecific inhibitors of amine transporters may be more suitable to treat PD-related depression than compounds targeting the serotonin transporter alone. At last, a recent network meta-analysis showed that though TCA, SNRI and SSRI satisfactorily reduce PD-related depressive symptoms, SNRI seem to be the safest medication (15). But, the effects of SNRI on Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores (daily living and motor aspects) were considered poor when compared with SSRIs (15).

Considering the neuroinflammatory nature of PD, one might reasonably look for therapies that treat the main symptoms of the disease and also decrease inflammation. In this sense, it has been reported that SNRIs decrease the serum levels of several proinflammatory

cytokines (16). In addition, studies on animal models of PD suggest that inhibition of serotonin and noradrenaline transporters increases the effect of levodopa (17). However, the effect of SNRI on peripheral cytokine levels and clinical outcome of PD patients is unknown. Therefore, the aim of this study was to investigate whether the adjunct therapy with duloxetine alters the peripheral cytokine profile and UDPRS (18) and 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) scores of patients with PD (19).

3.2 METHODS

3.2.1 Trial design and ethics

In this study we conducted an open-label, non-randomized, no placebo-controlled, unicentric clinical trial, at the Hospital of the Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil.

The study was conducted in compliance with current Good Clinical Practice standards and in accordance with the principles set forth under the Declaration of Helsinki (1989). The trial was approved by Local Ethics Committee and the institutional review board of the University of Santa Maria (CAAE - 79378317.0.0000.5346) before patient enrollment. All patients entering the trial agreed to and signed an institutional review board approved statement of informed consent. The trial was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>): RBR-5nryr5

3.2.2 Eligibility

Fifty-three adult patients of both sexes with Parkinson's disease, diagnosed according to the criteria of the UK Parkinson's Brainstem Bank (2), were evaluated in the Movement Disorders outpatient clinic of the Hospital of the Federal University of Santa Maria (HUSM). Seventeen patients were eligible to enroll the study according to the inclusion criteria. All of them completed the study. Eligibility criteria were: 1) Age older than 40 years (thus excluding early Parkinson's Disease); 2) With diagnosis of Parkinson's Disease; 3) Using levodopa; 4) without antidepressants for at least two weeks; 5) with a Free and Informed Consent Term read and signed. Participants were excluded if they: 1) had dementia, glaucoma or major depression; 2) had rheumatological diseases; 3) suffered from heart, kidney or liver disease; 4) had poorly controlled blood pressure (BP > 140 x 90 mmHg).

3.2.3 Patients

Between December 2017 and May 2018, 53 patients were screened and a convenience sample of 17 patients (mean age: 68.5 years, 13 men and 4 women) were enrolled. All of 17 completed this study. Thirty six patients were excluded. One had an early form of the disease, 6 had dementia, 6 had diagnosis of major depression, 7 had heart diseases (uncontrolled hypertension, arrhythmias, heart insufficiency and coronary artery disease), 2 had rheumatoid arthritis, 2 had kidney insufficiency, 3 lost follow-up in the service for unknown reasons, 2 died from other clinical complications, 2 were successfully receiving mirtazapine, and there was no clinical reason for changing antidepressant therapy and 5 did not want to participate in the study.

Demographic characteristics of selected patients:

	Age (years old)	Sex	Time of diagnosis (in months)	Comorbidities	LEDD (mg/d)
Patient 1	72	M	31	-	600
Patient 2	67	M	180	Benign prostatic hyperplasia	2428
Patient 3	74	M	48	systemic arterial hypertension	300
Patient 4	61	M	96	-	1100
Patient 5	72	W	72	systemic arterial hypertension	1125
Patient 6	74	M	156	Benign prostatic hyperplasia	600
Patient 7	76	M	72	Diabetes	300
Patient 8	60	M	24	Benign prostatic hyperplasia	400
Patient 9	64	M	21	-	400
Patient 10	60	M	35	systemic arterial hypertension	800
Patient 11	75	W	36	hypothyroidism	400
Patient 12	70	W	18	-	1000
Patient 13	73	W	48	Hypothyroidism	400
Patient 14	75	M	36	Diabetes	300
Patient 15	57	M	60	Benign prostatic hyperplasia	500
Patient 16	78	M	24	-	600
Patient 17	54	M	96	-	900

3.2.4 Assessments

All assessments were made by trained evaluators (medicine students) with clinical practice. All patients were analyzed when they were in the “on” state (1-1.5 hours after taking medication).

3.2.5 Outcome measures

Our primary aim was to investigate whether add-on duloxetine therapy improved UPDRS and PDQ-39 questionnaire scores. Our secondary goal was to assess whether duloxetine decreased serum levels of inflammatory cytokines. We also exploratorily investigated whether previous UPDRS, Hoehn and Yahr scale (HY) and PDQ-39 scores and cytokine levels predicted a duloxetine-induced improvement of UPDRS, HY and PDQ-39 scores at the end of the study. All clinical scales used were validated to Portuguese language.

3.2.6 Endpoints

Our primary efficacy endpoint was response to therapy, defined as a decrease in the total UPDRS scores and/or a decrease in the 39-item Parkinson’s Disease Questionnaire (PDQ-39) scores from baseline to week 4 and week 8 evaluations. Secondary efficacy endpoints were reduction in UPDRS part I (mentation, behavior and mood); part II (activities of daily living) and part III (motor examination).

3.2.7 Procedures

Phase 1 - Baseline clinical status and serum levels of cytokines

Enrolled participants were clinically evaluated and had their baseline UPDRS, modified HY and PDQ-39 scores determined in the first visit. They also had 5 ml of their blood collected for determination of serum IL-6, IL-1 β , IL-10 and TNF- α levels by ELISA. The samples were centrifuged and stored at -80 °C until analysis.

Phase 2 - Pharmacological treatment

Commercially available duloxetine (30 mg Dual [®] , Aché Laboratories, São Paulo, Brazil) was acquired from standard commercial sources and provided for the patients that enrolled in the study at no cost. The medication was stored in a closed room at the Neuropsychiatry outpatient clinic, accessible only to the researchers, and dispensed to the patients. A previous study has shown that add on therapy with duloxetine at a dose of 20 mg/day for 2-8 weeks improves UPDRS part III scores in patients with advanced PD (21). Since duloxetine presentations in Brazil are 30 and 60 mg, we decided to prescribe duloxetine at a dose of 30 mg (p.o., once a day) for four weeks. All medications, except duloxetine add-on therapy, were maintained during the study. All patients received LDOPA (0.3-1.0 g/day; divided in 3 to 5 doses) plus a dopa decarboxylase inhibitor (carbidopa or benserazide), six used pramipexole (0.375-0.75 mg/day), four used amantadine (100-300 mg/day), one received entacapone (200-800 mg/day) and two received biperiden (2 mg/day). The levodopa equivalent daily dose (LEDD) ranged from 300 to 2428 mg/day. At the end of this period (four weeks) the patients were re-evaluated and the questionnaires applied for follow up. The patients had also their blood collected for cytokine determination. Duloxetine dose was then increased to 60 mg (p.o., once a day) for additional four weeks. At the end of additional four weeks (8 weeks of treatment), all patients were re-evaluated and the questionnaires (UPDRS, HY modified scale and PDQ-39) applied again, for follow up. The patients had also their blood collected for cytokine determination. The experimental design of the study is presented in Figure 1.

3.2.8 Statistical analyses

Statistical analyses were performed using the R and GraphPad Prism 6.05 softwares. Summaries of continuous measures are presented as mean and SD. Primary and secondary endpoints were scored for each patient and compared with respective baseline values using repeated measures ANOVA followed by two-tailed paired Student t test, with Bonferroni's correction. The same statistical approach was used to analyze cytokine levels data. A $p < 0.05$ was considered statistically significant. Though duloxetine treatment improved UPDRS scores in our sample, an exploratory analysis revealed improvement only in a subset of patients. Therefore, we decided to evaluate whether the following baseline variables (clinical variables assessed before duloxetine treatment: age (in years), time from diagnosis (in months); UPDRS part I, II, III and IV scores; HY and PDQ-39 scores; L-dopa and pramipexole dosing; could predict a therapeutic response to duloxetine. To this end, we

arbitrarily established a 5-point decrease in the total UPDRS score as a therapeutic response to duloxetine. This value was chosen because initial UPDRS scores was 29.9 +/- 12.6 (mean +/- SD) in our sample. Since it is well known that UPDRS scores do not spontaneously decrease along time (20), a decrease of five units of UPDRS scores might be considered an improvement of the clinical condition. Roa's efficient score statistic was used to select variables with possible predictive value for duloxetine-induced clinical improvement. Since clinical variables UPDRS part II, part III and HY scores and time from diagnosis (in months) significantly contributed for the model ($p < 0.05$), a logistic regression including only these variables was carried out in order to determine whether they could predict the pharmacological response to duloxetine. The importance of selecting only clinical variables for the prediction model resides in its immediate clinical application. The significance of the model was assessed by the Nagelkerke's R² test.

3.3 RESULTS

There were no dropouts or loss of patient follow-up during the study. Adverse effects were observed in 3/17 (17.64%) patients. Two patients had nausea without vomiting and one had transient tremor worsening in the first days of treatment with duloxetine. No other side effects were reported.

3.3.1 Primary Outcome Measures

Statistical analysis revealed a significant difference in total UPDRS scores between the two levels of duloxetine dosage [$F(2,32)=10.95$; $p < 0.001$, fig 2A]. Post-hoc paired comparisons revealed decreased UPDRS mean scores in the presence of 30 mg/day and 60 mg/day duloxetine compared with basal condition (absence of duloxetine). The effect of duloxetine on each of the four UPDRS components was analyzed. A significant improvement was observed in part II [activity of daily living: $F(2,32)=11.33$; $p < 0.001$, fig 2C] and part III [motor exam: $F(2,32)=7.1$; $p < 0.005$, fig 2D]. Duloxetine had no effect UPDRS part I (fig 1B) and part IV (fig 2E).

Statistical analysis revealed a significant effect of duloxetine levels on in PDQ-39 scores [$F(2,32)=21.31$; $p < 0.001$, fig 2F]. Post-hoc paired comparisons (paired Bonferroni tests) revealed decreased PDQ-39 scores in the presence of 30 mg/day and 60 mg/day duloxetine compared with basal condition (absence of duloxetine). In addition, 60 mg/day and

30 mg/day duloxetine PDQ-39 scores were also different. HY scores did not alter with pharmacological treatment. Mean (SD) HY scale scores obtained in the absence or in the presence of 30 mg/day and 60 mg/day duloxetine were respectively 2.00 (.53); 1.97(.54); 1.94(.49).

3.2 Secondary Outcome Measures

Statistical analysis (repeated measures ANOVA followed by paired Bonferroni tests) revealed a reduction of proinflammatory cytokines in the presence of duloxetine when compared with the basal condition (absence of duloxetine): [F(2,33)=73.41;p<0.001 for IL-1 β , fig 3A; F(2,33)=57.49; p<0.001 for IL-6, fig 3B; F(2,33)=40.13; p<0.001 for TNF- α , fig 3C]. Statistical analysis also revealed increased IL-10 levels in the presence of duloxetine compared with the basal condition [F(2,33)=37.92; p<0.001, fig 3D].

Statistical analysis did not find any correlation between the results of cytokine levels and the clinical scales applied.

Considering a decrease of 5 units of total UPDRS scores as a favorable response to duloxetine, ten patients could be classified as responders [mean total UPDRS change (range): -14.2 (-6 to -26)] and seven patients as non-responders [mean total UPDRS change (range): 1.5 (-3 to 8)] at the end of the trial. Roa's efficient score statistic revealed UPDRS part II, part III and HY scores and time from diagnosis (in months) as possible predictive variables for duloxetine-induced clinical improvement. Logistic regression revealed the highest odds ratio for HY scores (45.72), indicating that this variable is the most important to predict a therapeutic response to duloxetine, followed by UPDRS part III (13.14), part II scores (-4.58) and time from diagnosis (-0.20). The model correctly predicted the therapeutic response to duloxetine (100% of correct prediction) when the first three variables were considered (constant coefficient=-193.6). In fact, HY scores smaller than 2 were associated with no therapeutic response to duloxetine. The resulting algorithm that calculates the probability (P) of a therapeutic response to duloxetine (0= absence of response; 1=100% of chance of responding) is shown in Figure 4.

3.4 DISCUSSION

The main finding of this study is that adjunct treatment with duloxetine (30 and 60 mg/day) was associated with a progressive reduction in total UPDRS and PDQ-39 scores. HY

scores did not alter. The decrease of total UPDRS scores occurred because part II and III (activities of daily living and motor examination, respectively) scores were particularly improved by duloxetine. Therefore, one might conclude that duloxetine improves motor symptoms, activities of daily living and quality of life in patients with PD. This study also showed that proinflammatory cytokine serum levels decreased and IL-10 levels increased after duloxetine introduction, suggesting a decrease in the inflammatory profile of the patients.

The pathophysiology of PD is not completely known but accumulating evidence suggests that it is a multifactorial disorder with both genetic and environmental background (22). The combination of these causative factors results in oxidative stress, protein aggregation, excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, apoptosis and astrocyte and microglial activation that lead to the production of several proinflammatory cytokines (23). It has been proposed that neuroinflammatory mechanisms contribute to the cascade of events that lead to neuronal degeneration (24). Accordingly, microglial (6) and astrocyte (25) activation has been shown in the substantia nigra of PD patients, but also in hippocampus and cortical areas, where neuronal loss is significant (24). These cells have been implicated in the production of cytokines in the CNS of patients with PD, but also in other neurological and psychiatric disorders (10). Accordingly, increased CSF levels of TNF- α , IL-1 β , IL-2 and IL-6 have been described in PD (26, 27, 28). Increased serum levels of these and other proinflammatory cytokines, such as IFN- γ , RANTES, MCP-1, IL-4, IL-15 have been reported, indicating a peripheral immune activation in PD (9, 29, 30, 31). Interestingly, increased serum levels of the antiinflammatory cytokine IL-10 has also been reported (32).

Considering the amounting evidence supporting a role for neuroinflammation in PD, one might argue that drugs that also decrease inflammation may cause additional benefit for PD patients. Duloxetine is an IRSN that decreases serum levels of proinflammatory cytokines in animals (16). Serotonin and noradrenaline transporter inhibition increases the effect of levodopa in an animal model of PD (17). Interestingly, a recent study showed that duloxetine improves not only mood, but also motor symptoms in PD patients (21). However, the effect of SNRI on peripheral cytokine levels and clinical outcome of PD patients is unknown. To the best of our knowledge, there are no clinical studies investigating the effect of duloxetine administration on neuroinflammation, assessed by IL-10, IL-6, IL-1 β and TNF- α serum levels, and on motor impairment in patients with Parkinson's disease. In this sense, this study is the first to show a reduction of proinflammatory cytokines and motor improvement in the presence of duloxetine, and that previous clinical condition may predict a favorable motor

response to duloxetine. Our results also show that duloxetine can be safely prescribed to patients with PD, with minor evidence of adverse effects. Although duloxetine decreased peripheral markers of inflammation and improved the motor symptoms in our sample, we did not find a positive correlation between proinflammatory cytokine decrease (or IL-10 increase) and motor improvement in an individual basis. Even if a positive correlation was found, one might argue that other mechanisms might be involved in the clinical improvement of the patients. Accordingly, it has been argued that serotonin and noradrenaline uptake inhibition may increase the effect of levodopa by increasing dopamine availability (17). One might also argue that duloxetine interferes with cholinergic function, but current evidence indicates that duloxetine does not interact with muscarinic receptors (33). Our sample was severely limited by the low availability of PD patients without dementia, depression, heart disease, rheumatological or nephrological diseases. This limitation led us to develop an open-label, nonrandomized, no placebo-controlled clinical trial. Despite these limitations, given the soundness of the results obtained, which corroborate the data from Nishijima et al. (2017), we are confident that PD patients may have a significant improvement of their motor condition with duloxetine, particularly those who are more compromised (have HY scores 2 or above) and require antidepressant therapy. In addition, the current promising results justify performing a randomized controlled clinical trial to definitely establish the long-term efficacy and tolerability of duloxetine as adjunct treatment for PD.

Figure subtitles

Figure 1. Study design.

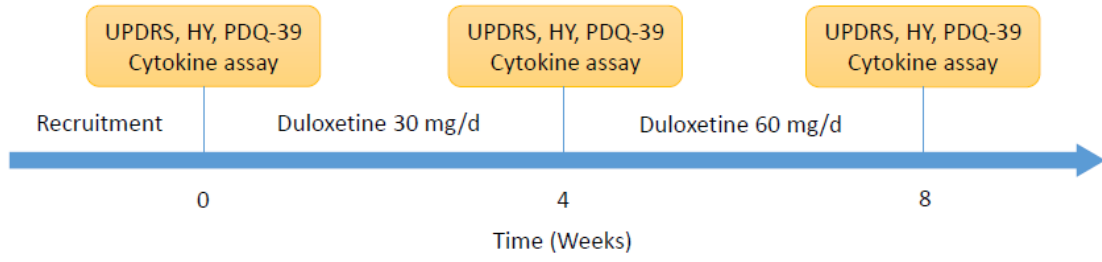


Figure 2. UPDRS (A), UPDRS part I (B), UPDRS part II (C), UPDRS part III (D) and UPDRS part IV (E), PDQ-39 (F) scores before duloxetine (pre) and after 30 mg/day and 60 mg/day duloxetine.

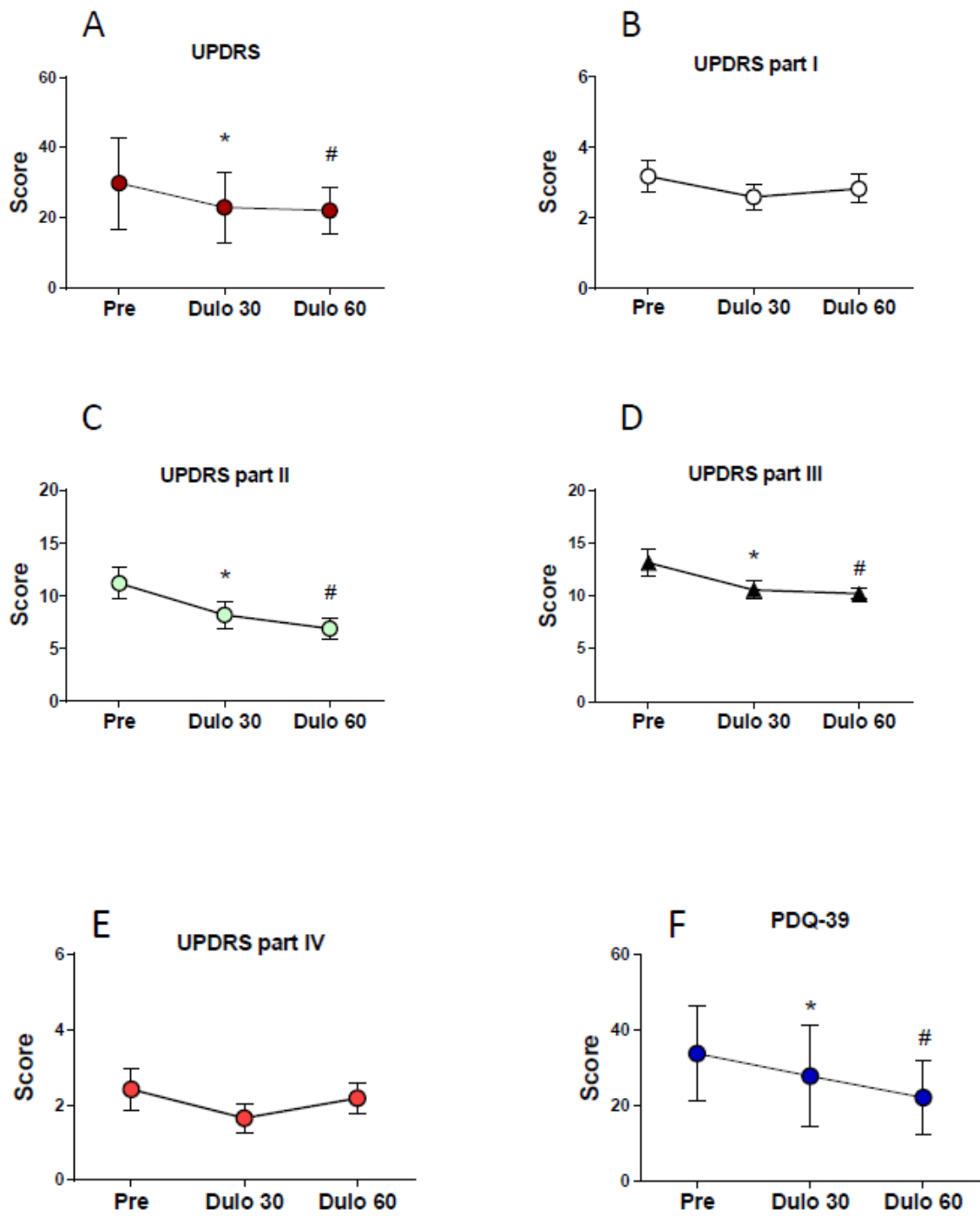


Figure 3. IL-1 β (A), IL-6 (B), TNF- α (C) and IL-10 (D) serum levels scores before duloxetine (pre) and after 30 mg/day and 60 mg/day duloxetine.

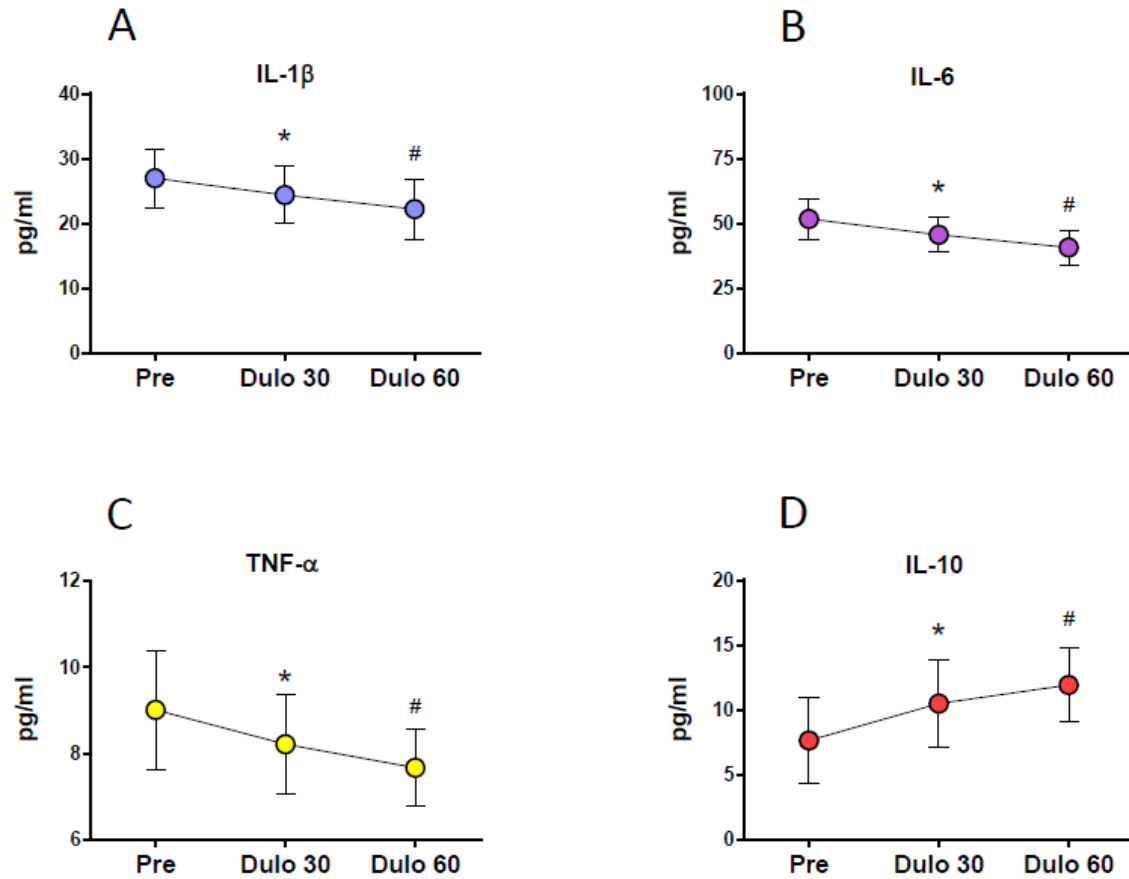


Figure 4. Algorithm that calculates the probability of therapeutic response to duloxetine based on clinical parameters (HY and UPDRS part II and part III scores and time - in months - after the diagnosis).

$$P = \frac{1}{1 + e^{-((-193.6) + v(45.72) + x(-4.59) + y(13.14) + z(-0.20))}}$$

Where v = HY score
 x = UPDRS part II score
 y = UPDRS part III score
 z = time from diagnosis (in months)

REFERENCES

1. Hess CW, Okun MS. Diagnosing Parkinson's Disease. *Continuum* 2016;**23**:1047–63.doi:10.1212/CON.0000000000000345
2. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, *et al.* Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;**55**:181–4. doi:10.1136/jnnp.55.3.181
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;**30**:1591–601.doi:10.1002/mds.26424
4. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, *et al.* Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord* 2017;**32**:1264–310.doi:10.1002/mds.27115
5. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol* 2009;**8**:382–97. doi:10.1016/S1474-4422(09)70062-6
6. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, *et al.* Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 1988;**38**:1285–1285.doi:10.1212/WNL.38.8.1285
7. Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, *et al.* Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005;**57**:168–75.doi: 10.1002/ana.20338
8. Ferrari CC, Tarelli R. Parkinson's disease and systemic inflammation. *Parkinsons Dis* 2011;**2011**: 436813. doi:10.4061/2011/436813
9. Reale M, Iarlori C, Thomas A, *et al.* Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*;2009;**23**:55–63. doi:10.1016/j.bbi.2008.07.003
10. Qin X-Y, Zhang S-P, Cao C, *et al.* Aberrations in Peripheral Inflammatory Cytokine Levels in Parkinson Disease. *JAMA Neurol*; 2016; **73**:1316. doi:10.1001/jamaneurol.2016.2742
11. Eidson LN, Kannarkat GT, Barnum CJ, *et al.* Candidate inflammatory biomarkers display unique relationships with alpha-synuclein and correlate with measures of disease severity in subjects with Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*; 2017;**14**:164. doi:10.1186/s12974-017-0935-1
12. Brichta L, Greengard P, Flajolet M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: Targeting neurotransmitter systems. *Trends Neurosci*; 2013;**36**:543–54.doi:10.1016/j.tins.2013.06.003
13. Menza M, Marin H, Mark MH. A controlled trial of antidepressants in patients with

- Parkinson disease and depression. *Neurology*;2009;**72**:886–92.doi:10.1212/01.wnl.0000336340.89821.b3
14. Devos D, Dujardin K, Poirot I, *et al.* Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*;2008;**23**:850–7. doi:10.1002/mds.21966
 15. Zhuo C, Xue R, Luo L, *et al.* Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease: A network meta-analysis. *Medicine*;2017;**96**:e6698.doi:10.1097/MD.0000000000006698
 16. De Berardis D, Conti CMV, Serroni N, *et al.* The effect of newer serotonin-noradrenalin antidepressants on cytokine production: A review of the current literature. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;**23**:417–22.doi:10.1177/039463201002300204
 17. Nishijima H, Ueno T, Ueno S, *et al.* Duloxetine increases the effects of levodopa in a rat model of Parkinson's disease. *Neurol Clin Neurosci* 2016;**4**:129–33. doi:10.1111/ncn3.12051
 18. Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, *et al.* Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. *Mov Disord* 1994;**9**:76–83.doi:10.1002/mds.870090112
 19. Hagell P, Nilsson MH. The 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): Is it a unidimensional construct? *Ther Adv Neurol Disord* 2009;**2**:205–14.doi:10.1177/1756285609103726
 20. Holden SK, *et al.* Progression of MDS-UPDRS Scores Over Five Years in De Novo Parkinson Disease from the Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort. *Mov Disord* 2018;**5**:47-53.doi: 10.1002/mdc3.12553
 21. Nishijima H, Ueno T, Kon T, *et al.* Effects of duloxetine on motor and mood symptoms in Parkinson's disease: An open-label clinical experience. *J Neurol Sci* 2017;**375**:186–9.doi:10.1016/j.jns.2017.01.066
 22. Taylor JM, Main BS, Crack PJ. Neuroinflammation and oxidative stress: Co-conspirators in the pathology of Parkinson's disease. *Neurochem Int*; 2013;**62**:803–19.doi:10.1016/j.neuint.2012.12.016
 23. Campolo J, De Maria R, Cozzi L, *et al.* Antioxidant and inflammatory biomarkers for the identification of prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2016;**370**:167–72.doi:10.1016/j.jns.2016.09.050
 24. Bassani TB, Vital MABF, Rauh LK. Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease and therapeutic evidence of anti-inflammatory drugs. *Arq*

- Neuropsychiatr* 2015;**73**:616–23.doi:10.1590/0004-282X20150057
25. Damier P, Hirsch EC, Zhang P, *et al.* Glutathione peroxidase, glial cells and Parkinson's disease. *Neuroscience* 1993;**52**:1–6.doi:10.1016/0306-4522(93)90175-F
 26. Mogi M, Harada M, Kondo T, *et al.* Interleukin-1 β , interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth factor- α are elevated in the brain from parkinsonian patients.*Neurosci Lett* 1994;**180**:147-150.doi:10.1016/0304-3940(94)90508-8
 27. Blum-Degen D, Müller T, Kuhn W, *et al.* Interleukin-1 β , and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 1995;**202**: 17-20. doi:10.1016/0304-3940(95)12192-7
 28. Müller T, Blum-Degen D, Przuntek H, *et al.* Interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid inversely correlate to severity of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1998;**98**: 142-144.doi:10.1111/j.1600-0404.1998.tb01736.x
 29. Gupta V, Garg RK, Khattri S. Levels of IL-8 and TNF- α decrease in Parkinson's disease. *Neurol Res* 2016;**38**:98–102.doi:10.1080/01616412.2015.1133026
 30. Chen H, O'Reilly E, Schwarzschild MA, *et al.* Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2008;**167**: 90-95.doi:10.1093/aje/kwm260
 31. Dzamko N, Rowe DB, Halliday GM. Increased peripheral inflammation in asymptomatic leucine-rich repeat kinase 2 mutation carriers. *Mov Disord* 2016;**31**:889–97.doi: 10.1002/mds.26529
 32. Brodacki B, Staszewski J, Toczyłowska B, *et al.* Serum interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNF α , and INF γ concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism. *Neurosci Lett* 2008;**441**:158–62.doi:10.1016/j.neulet.2008.06.040
 33. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, *et al.* Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;**56**:1333–41. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01737.x

4 DISCUSSÃO

Este estudo tem como principal resultado a melhora clínica dos pacientes com DP observada pela redução progressiva nos escores totais de UPDRS e PDQ-39 obtida com o tratamento adjuvante com duloxetina nas doses de 30 e 60 mg/dia. Os escores de HY não se modificaram. A diminuição dos escores totais de UPDRS ocorreu porque os escores das parte II e III (atividades de vida diária e exame motor, respectivamente) foram particularmente reduzidos pela intervenção farmacológica. Um estudo prospectivo, multicêntrico, foi realizado por Holden e colaboradores, destinado a determinar as taxas de progressão dos escores de MDS-UPDRS em participantes recém-diagnosticados com DP. Esse estudo de Coorte mostrou que os escores de MDS-UPDRS aumentaram de forma linear ao longo de 5 anos em pacientes com DP. Os escores totais da escala aumentaram 4,7 pontos por ano. O escore da parte I aumentou 0,92 pontos por ano, da parte II aumentou 0,99 pontos por ano e o escore da parte III aumentou 2,4 pontos por ano (HOLDEN et al., 2018). Com base na literatura, é possível afirmar que os escores das escalas MDS-UPDRS e UPDRS não diminuem espontaneamente ao longo do tempo. Os resultados do nosso estudo mostraram uma diminuição desses escores em grande parte da amostra. Podemos afirmar então que houve uma melhora da condição clínica. Optamos pela escala UPDRS ao invés da nova escala MDS-UPDRS porque esta requer mais tempo de aplicação ao envolver um cuidador/acompanhante do paciente para responder a primeira parte. Além disso, para fins de comparação dos nossos resultados com a literatura, a escala UPDRS ainda é a mais utilizada pelos pesquisadores.

Este estudo sugere ainda que a duloxetina melhora o perfil inflamatório dos pacientes observado pela redução dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e aumento dos níveis de IL-10, uma importante citocina antiinflamatória.

A fisiopatologia da DP não é completamente esclarecida, mas sugere-se que a combinação de fatores genéticos e ambientais esteja envolvida (TAYLOR; MAIN; CRACK, 2013). Essa combinação de fatores leva à ocorrência de estresse oxidativo, agregação de proteínas, disfunção mitocondrial, apoptose e ativação de astrócitos e microglia, com a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias (CAMPOLO et al, 2016). Acredita-se que mecanismos neuroinflamatórios contribuem para a cascata de eventos que levam à degeneração neuronal (BASSANI; VITAL; RAUH, 2015). A ativação da micrógliia e de astrócitos tem sido demonstrada na substância negra de pacientes com DP (MCGEER et al.,

1988; DAMIER et al., 1993). Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-2 e IL-6 foram encontrados no SNC de pacientes com a doença (MOGI et al., 1994; BLUM-DEGEN et al., 1995; MULLER et al., 1998). Estudos mostram também a ativação imunológica periférica (REALE et al., 2009) ao descrever o aumento dos níveis séricos dessas citocinas citadas anteriormente bem como de IFN- γ , RANTES, MCP-1, IL-4 e IL-15 (CHEN et al., 2008; DZAMKO; ROWE; HALLIDAY, 2016). Nossos pacientes apresentaram aumento dos níveis séricos basais (pré-tratamento com duloxetina) de citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6, corroborando os dados da literatura. Observamos ainda níveis elevados de IL-10, o que também foi encontrado em outro trabalho (BRODACKI et al., 2008) e após a intervenção farmacológica, esses níveis séricos aumentaram.

Considerando que a neuroinflamação está relacionada tanto ao desencadeamento quanto à progressão do processo neurodegenerativo na DP (OBESO et al., 2017) poderíamos argumentar que as medicações que também diminuem a inflamação podem trazer benefícios adicionais para os pacientes com a doença. A duloxetina é um IRSN que diminui os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias em animais (DE BERARDIS et al., 2010). A inibição do transportador de serotonina e noradrenalina aumenta o efeito da levodopa em um modelo animal de DP (NISHIJIMA et al., 2016). Um estudo recente do mesmo grupo mostrou que a duloxetina melhora não apenas o humor, mas também os sintomas motores em pacientes com DP (NISHIJIMA et al., 2017). No entanto, até onde sabemos, não existem ensaios clínicos investigando o efeito da administração de duloxetina na neuroinflamação, avaliada pelos níveis séricos de IL-10, IL-6, IL-1 β e TNF- α associada à avaliação do comprometimento motor em pacientes com DP. Nesse sentido, este estudo é o primeiro a mostrar uma redução de citocinas pró-inflamatórias e melhora motora na presença de duloxetina, e que condições clínicas prévias, como maior tempo de doença e maior comprometimento motor, poderiam prever uma resposta motora favorável a esse IRSN. Nossos resultados também mostram que a duloxetina pode ser prescrita com segurança para pacientes com DP, tendo em vista a ocorrência de poucos efeitos adversos observados no período.

Embora a duloxetina tenha diminuído os marcadores periféricos de inflamação e melhorado os sintomas motores em nossa amostra, não encontramos uma correlação positiva entre a diminuição de citocinas pró-inflamatórias (ou o aumento de IL-10) e a melhora motora individual. Mesmo se uma correlação positiva foi encontrada, é possível considerar que outros mecanismos podem estar envolvidos na melhora clínica dos pacientes. Sugere-se que a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina pode aumentar o efeito da levodopa, aumentando a disponibilidade de dopamina no estriado (NISHIJIMA et al., 2016). Pode-se

também argumentar que a duloxetina interfere na função colinérgica, mas evidências atuais indicam que a ela não interage com os receptores muscarínicos (CHEW et al., 2008).

Nossa amostra foi limitada pela baixa disponibilidade de pacientes com DP sem demência, depressão, doença cardíaca, doenças reumatológicas ou renais. Optamos por excluir esses pacientes do estudo porque essas condições clínicas também alteram citocinas inflamatórias e poderiam ser agravadas ou descompensadas por efeitos colaterais inerentes ao medicamento. Essa limitação nos levou a desenvolver um ensaio clínico aberto, não randomizado, não controlado por placebo. Por se tratar de um estudo aberto, a melhora observada poderia, não intencionalmente, ter ocorrido porque tanto os pacientes como os examinadores sabiam que todos os participantes estavam recebendo o tratamento com duloxetina. Apesar dessas limitações, a solidez dos resultados obtidos corrobora os dados de Nishijima et al. (2017). Estamos confiantes de que a duloxetina é capaz de melhorar significativamente a condição motora de pacientes com DP, particularmente aqueles que estão mais comprometidos (com escores de HY 2 ou acima) e necessitam de terapia antidepressiva.

Todos os pacientes seguem em acompanhamento no ambulatório de Transtornos do Movimento no HUSM e aqueles que apresentaram boa resposta à medicação mantiveram o tratamento com duloxetina na dose de 30 mg/dia.

Os resultados promissores do nosso estudo justificam a realização de um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo para estabelecer definitivamente a eficácia a longo prazo e tolerabilidade da duloxetina como tratamento adjuvante na DP.

5 CONCLUSÕES

A terapia oral com duloxetina, nas doses de 30 mg e 60 mg ao dia, associada ao esquema terapêutico com levodopa reduziu os escores das escalas de avaliação motora (UPDRS total e partes II e III) e de qualidade de vida (PDQ-39) com significância estatística. O escore de HY não se modificou.

O tratamento adjuvante com duloxetina apresentou melhores resultados clínicos em pacientes com maiores escores de HY e das partes III e II de UPDRS.

O tratamento adjuvante com duloxetina, nas doses de 30 e 60 mg ao dia, reduziu o nível sérico das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) e aumentou o nível da citocina antiinflamatória IL-10.

Não houve correlação entre as mudanças nos níveis séricos de IL-6, IL-1 β , IL-10 e TNF- α com os escores das escalas UPDRS, HY e PDQ-39.

A medicação foi bem tolerada pelos pacientes com doença de Parkinson, mas deve ser prescrita com cautela em virtude das comorbidades clínicas frequentes em pacientes idosos e da possibilidade de eventos adversos relacionados à droga.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**, 6ª ed., Elsevier: Rio de Janeiro, 2008.

ABBOTT, R.D. *et al.* Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. **Neurology**. v.57, n.3, p.456-62, 2001. Disponível em: <<http://n.neurology.org/content/57/3/456.long>> Acesso em: 12 abr.2017. DOI10.1212/WNL.57.3.456.

ABBOTT, N.J.; RONNBACK, L.; HANSSON, E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. **Nat Rev Neurosci**. v.7, n.1, p. 41-53, 2006. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371949>> Acesso em 10 jan.2017. DOI10.1038/nrn1824.

ADLER, C.H.; BEACH, T.G. Neuropathological Basis of Nonmotor Manifestations of Parkinson's Disease. **Mov Disord**. v.31, n.8, p.1114–1119, 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4981515/>> Acesso em 15 jun. 2017. DOI10.1002/mds.26605.

AKDIS, M. *et al.* Interleukins, from 1 to 37, and interferon-g: Receptors, functions, and roles in diseases. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 128, n. 4, p. 701-21, 2011. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674910019494>> Acesso em 22 jun 2018. DOI10.1016/j.jaci.2010.11.050.

ALCALAY, R.N. Cytokines as potencial biomarkers of Parkinson Disease. **JAMA Neurology**. 2016. Disponível em: <<http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2553830>>Acesso em: 06 mai.2017. DOI 10.1001/jamaneurol.2016.3335.

AARSLAND, D.; KRAMBERGER, M.G. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. **Journal of Parkinson's Disease** v.5, p. 659–667, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406147>> Acesso em 12 set.2018. DOI10.3233/JPD-150604.

ARAI, A. *et al.* Reuptake of L-DOPA-Derived Extracellular DA in the Striatum of a Rodent Model of Parkinson's Disease via Norepinephrine Transporter. **Synapse** v.62, p. 632–635, 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reuptake+of+L-DOPA-Derived+Extracellular+DA+in+the+Striatum+of+a+Rodent+Model+of+Parkinson%E2%80%99s+Disease+via+Norepinephrine+Transporter>> Acesso em 04 jan. 2017. DOI10.1002/syn.20535.

ASCHERIO, A.; SCHWARZSCHILD, M.A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. **Lancet Neurol**. v.15, n.12, p.1257-1272. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27751556>> Acesso em 26 abr 2017. DOI10.1016/S1474-4422(16)30230-7.

BARONE, P. The Priamo Study: A Multicenter Assessment of Nonmotor Symptoms and Their Impact on Quality of Life in Parkinson's Disease. **Mov Disorder** v. 24, n. 11, p. 1641-1649, 2009. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.22643>> Acesso em 12 set.2017. DOI 10.1002/mds.22643.

- BASSANI, T.B.; VITAL, M.A.B. F.; RAUH, L.K. Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease and therapeutic evidence of anti-inflammatory drugs. **Arq Neuropsiquiatr.** v.73, n.7, p. 616-623, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200058>> Acesso em: 05 out.2016. DOI10.1590/0004-282X20150057.
- BATCHELOR, P.E. *et al.* Activated macrophages and microglia induce dopaminergic sprouting in the injured striatum and express brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor. **J. Neurosci.** v.19, p. 1708-1716, 1999. Disponível em <<http://www.jneurosci.org/content/jneuro/19/5/1708.full.pdf>> Acesso em 08 jan.2018. DOI10.1523/JNEUROSCI.19-05-01708.1999.
- BLUM-DEGEN, D. *et al.* Interleukin- β and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. **Neurosci Lett** v.202, p. 17-20, 1995. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0304394095121927>> Acesso em 16 abr.2017. DOI:10.1016/0304-3940(95)12192-7.
- BOMASANG-LAYNO, E. *et al.* Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and metaanalysis. **Parkinsonism and Related Disorders** v. 21, n.8, p. 833-42 Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=BOMESANG+LAYNO>> Acesso em 18 jan.2017. DOI10.1016/j.parkreldis.2015.04.018.
- BONIFATI, V. Genetics of Parkinson's disease – state of the art, 2013. **Parkinsonism and Related Disorders** v.20, Suppl 1, S23–S28, 2014. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262182>> Acesso em set.2017. DOI10.1016/S1353-8020(13)70009-9.
- BONUCCELLI, U. *et al.* A non-comparative assessment of tolerability and efficacy of duloxetine in the treatment of depressões patients with Parkinson's disease. **Expert OpinPharmacother.** v.13, n.16, p.2269-2280, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23067321>> Acesso em 29 abr.2017. DOI 10.1517/14656566.2012.736490.
- BOOTH, T.C. The Role of Functional Dopamine-Transporter SPECT Imaging in Parkinsonian Syndromes, Part 1. **AJNR Am J Neuroradiol** v.36, p.229-35, 2015. Disponível em: <<http://www.ajnr.org/content/36/2/229.long>> Acesso em 20 abr.2017. DOI10.3174/ajnr.A3970.
- BORSINI, A. The role of inflammatory cytokines as key modulators of neurogenesis. **Trends in Neurosciences.** v.38, n.3, p.145-57, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579391>> Acesso em 18 abr.2017. DOI10.1016/j.tins.2014.12.006
- BRAAK, H. *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiol Aging.** v.24, n.2. p.197-211, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12498954>> Acesso em 24 nov.2016. DOI10.1016/S0197-4580(02)00065-9.

BRICHTA, L.; GREENGARD, P.; FLAJOLET, M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: Targeting neurotransmitter systems. **Trends Neurosci.** v.36, n.9, p.543–54. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lars+Brichta%2C+Paul+Greengard%2C+and+Marc+Flajolet>> Acesso em 10 abr. 2017. DOI:10.1016/j.tins.2013.06.003.

BRODACKI, B, *et al.* Serum interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNF α , and INF γ concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism. **Neurosci Lett** v.441, p. 158–62, 2008. Disponível em

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394008008756>> Acesso em 12 mai.2017. DOI:10.1016/j.neulet.2008.06.040.

BROEN, M.P.G. et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Mov Disord**, 2016. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27125963>> Acesso em: 03 abr.2017. DOI 10.1002/mds.26643.

BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman.** 12 Ed. Artmed, p.335-362, 2012.

CAMPOLO, J. *et al.* Antioxidant and inflammatory biomarkers for the identification of prodromal Parkinson's disease. **J Neurol Sci** v.370, p.167–72. 2016. Disponível em

<[https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(16\)30615-3/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(16)30615-3/fulltext)> Acesso em 25 fev.2018. DOI:10.1016/j.jns.2016.09.050.

CASTRIOTO, A. Emotional Manifestations of PD: Neurobiological Basis. **Mov Disord.** v.31, n.8, p.1103-13, 2016. Disponível em

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27041545>> Acesso em 18 fev.2018. DOI:10.1002/mds.26587.

CHEN, H. et al. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. **Am J Epidemiol.** v.167, n. 90-95, 2008. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890755>> Acesso em 30 abr.2017. DOI 10.1093/aje/kwm260.

CHOI, H.S. *et al.* The anti-inflammatory activity of duloxetine, a serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, prevents kainic acid-induced hippocampal neuronal death in mice. **Journal of the Neurological Sciences.** v.358, p.390–397. 2015. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26453128>> Acesso em: 29 abr.2017. DOI 10.1016/j.jns.2015.10.001.

CHOTIBUTI, T.; FIELDS, V.; SALVATORI, M.F. Norepinephrine transporter inhibition with desipramine exacerbates L-DOPA-induced dyskinesia: role for synaptic dopamine regulation in denervated nigrostriatal terminals. **Mol Pharmacol.** v.86, n.6, p. 675-85, 2014. Disponível em <<http://molpharm.aspetjournals.org/content/86/6/675.long>> Acesso em 26 nov.2017. DOI: 10.1124/mol.114.093302.

CONNOLLY, B.S.; LANG, A.E. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease - A Review. **JAMA.** v.311, n.16, p.1670-1683, 2014. Disponível em

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24756517>> Acesso em 12 nov.2018.
DOI:10.1001/jama.2014.3654.

COONEY, J.W.; STACY, M. Neuropsychiatric Issues in Parkinson's Disease. **Curr Neurol Neurosci Rep.** v.16, n.49, 2016 Disponível em
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048443>> Acesso em jan.2018.
DOI10.1007/s11910-016-0647-4.

CORDIOLI, A.V. *et al.* **Psicofármacos.** 4 Ed. Porto Alegre: Artmed. p.143-145, 2011.

DAMIER, P. *et al.* Glutathione peroxidase, glial cells and Parkinson's disease. **Neuroscience** v. 52, n. 1, p. 1-6, 1993. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433802>> Acesso em 12 mar.2017. DOI10.1016/0306-4522(93)90175-F.

DE BERARDIS, D. *et al.* The effect of newer serotonin-noradrenalin antidepressants on cytokine production: a review of the current literature. **Int. J. Immunopathol. Pharmacol.** v. 23, n. 2, p. 417-422, 2010. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646337>> Acesso em: 30 abr. 2017.
DOI10.1177/039463201002300204.

DINARELLO, C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. **Annu Rev Immunol** v.27, p.519-50, 2009. Disponível em
<<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>> Acesso em 08 dez.2017. DOI 10.1146/annurev.immunol.021908.132612.

DODSON, M.W.; GUO, M. Pink1, Parkin, DJ-1 and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. **Current Opinion in Neurobiology**, v.17, p.331–337, 2007. Disponível em <<http://europepmc.org/abstract/med/17499497>> Acesso em 26 mai. 2018.
DOI10.1016/j.conb.2007.04.010.

DOWLATI, Y. *et al.* A meta-analysis of cytokines in major depression. **Biol. Psychiatry** v.67, p.446–457, 2010. Disponível em
<[https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(09\)01229-3/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(09)01229-3/fulltext)> Acesso em 12 mai.2017. DOI 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.

DURSUN, E. *et al.* The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. **J Neuroimmunol.** v.283, p.50-7, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26004156>> Acesso em
DOI10.1016/j.jneuroim.2015.04.014.

DZAMKO, N.; ROWE, D.B.; HALLIDAY, G.M. Increased peripheral inflammation in asymptomatic leucine-rich repeat kinase 2 mutation carriers. **Mov Disord** v.31, p.889–97. 2016. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.26529>> Acesso em set.2017. DOI:10.1002/mds.26529.

ELIZAN, T.S.; CASALS, J. The viral hypothesis in parkinsonism. **J Neural Transm Suppl** v. 19, p. 75–88, 1983. Disponível em
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Elizan+TS%2C+Casals+J.+The+viral+hypoth>

esis+in+parkinsonism.+J+Neural+Transm+Suppl+1983%3B+19%3A+75%E2%80%93388>
Acesso em 5 abr.2017.

FAHN, S. Parkinson Disease, the Effect of Levodopa, and the ELLDOPA Trial. **Arch Neurol** v.56, n.5, p. 529-535, 1999. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ELLDOPA+Fahn+1999>> Acesso em 07 jan.2018. DOI 10.1001/archneur.56.5.529.

FAHN, S. *et al.* Levodopa and the progression of Parkinson's disease. **N Engl J Med.** v.351, n.24, p.2498-508, 2004. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590952>> Acesso em 07 jan.2018. DOI 10.1056/NEJMoa033447.

FERRARI, C.C.; TARELLI, R. Parkinson's disease and systemic inflammation. **Parkinsons Dis.** v.436, n.813, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403862>> Acesso em: 02 set.2016. DOI 10.4061/2011/436813.

FERRAZ, H.B. Tratamento da Doença de Parkinson Rev. **Neurociências**, v.7, n.1, 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/323452>>. Acesso em: 03 set. 2018.

FOLTYNIE, T. *et al.* The genetic basis of Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** v.73, p.363–370, 2002. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1738059/>> Acesso em 05 jun. 2018. DOI10.1136/jnnp.73.4.363

FUSTER-MATANZO, A. *et al.* Role of neuroinflammation in adult neurogenesis and Alzheimer disease: therapeutic approaches. **Mediators Inflamm.** Article ID 260925, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3649701/>> Acesso em 10 ago.2017. DOI 10.1155/2013/260925.

GALIC, M.A.; RIAZI, K.; PITTMAN, Q. J. Cytokines and brain excitability. **Front Endocrinol**, v.33, n.1, p.116-25. 2012. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3547977/>> Acesso em 12 dez.2018. DOI10.1016/j.yfrne.2011.12.002.

GIBB, W.R.G.; LEES, A.J. Pathological clues to the cause of Parkinson's disease. In: Marsden CD, Fahn S (eds). **Movement Disorders** 3. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd., 1994, 145-166.

GOEDERT, M. *et al.* 100 years of Lewy pathology. **Nat Rev Neurol** v.9, p.13–24, 2013. Disponível em <<https://www.nature.com/articles/nrneurol.2012.242>> Acesso em 12 dez.2018. DOI 10.1038/nrneurol.2012.242.

GOETZ, C. G. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. **Movement Disorders**, v. 19, n. 9, 2004. Disponível em: <<http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/Task-Force-Papers/hoehnyahr.pdf>> Acesso em: 05 jan.2018. DOI 10.1002/mds.20213.

GOETZ, C.G. *et al.* Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results. **Movement Disorders** v.23, n. 15, p. 2129–2170. 2008. Disponível em

<<http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Resources/PDFs/MDS-UPDRS.pdf>>
Acesso em 10 fev.2018. DOI10.1002/mds.22340.

GOLBE, L.I.; LANGSTON, J.W. The etiology of Parkinson's disease: New directions for research. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). **Parkinson's disease and Movement disorders**, second edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993, 93-101.

GOODARZI, Z. *et al.* Guidelines for dementia or Parkinson's disease with depression or anxiety: a systematic review. Disponível em
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27887589>> Acesso em DOI 12 jan.2017.
DOI10.1186/s12883-016-0754-5.

GOWERS, W.R. A manual of diseases of the nervous system. **Philadelphia: Blakiston**, 1893. Disponível em <<https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101509155-bk>>
Acesso em 12 abr.2017.

GUPTA, V.; GARG, R. K.; KHATTRI, S. Levels of IL-8 and TNF- α decrease in Parkinson's disease. **Neurological Research**, 2016. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27078697>> Acesso em: 26 abr.2017.
DOI10.1080/01616412.2015.1133026.

HANNESTAD, J.; DELLAGIOIA, N.; BLOCK, M. The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis. **Neuropsychopharmacology**. v.36, p.2452–2459, 2011. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796103>> Acesso em: 10 out.2016.
DOI10.1038/npp.2011.132.

HAWKES, C.H.; DEL TREDICI, K.; BRAAK, H. Review: Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. **Neuropathol Appl Neurobiol**. v.33, n.6, p.599-614, 2007. Disponível em
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17961138>> Acesso em 05 abr.2017.
DOI10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x

HESS, C.H.; OKUN, M.S. Diagnosing Parkinson Disease. **Continuum (Minneapolis)** v.22, n.4, p.1047–1063. 2016. Disponível em:
<http://journals.lww.com/continuum/Abstract/2016/08000/Diagnosing_Parkinson_Disease.6.aspx> Acesso em 14 jan.2018. DOI: 10.1212/CON.0000000000000345.

HISAHARA, S. *et al.* Role of caspase-1 subfamily in cytotoxic cytokine-induced oligodendrocyte cell death. **Journal of Neural Transmission**, Supplement, v.58, p. 135-142, 2000. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Role+of+caspase-1+subfamily+in+cytotoxic+cytokine-induced+oligodendrocyte+cell+death%22>>
Acesso em 10 jan.2019

HIRSCH, E.C.; HUNOT, S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? **Lancet Neurol** v.8, n.4, p.382–97, 2009. Disponível em
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296921>> Acesso em 18 nov.2017.
DOI:10.1016/S1474-4422(09)70062-6.

HOLDEN, S.K. *et al.* Progression of MDS-UPDRS Scores Over Five Years in De Novo Parkinson Disease from the Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort. **Mov Disord**

v.5, p.47-53, 2018. Disponível em

<<https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mdc3.12553>> Acesso em 12 dez.2018.
DOI:10.1002/mdc3.12553.

HUGHES, A.J. *et al.* Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v.55; p.181-4. 1992. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1014720/>> Acesso em: 25 set.2017. DOI:10.1136/jnnp.55.3.181.

JOHNSTON, L.C. *et al.* Human interleukin-10 gene transfer is protective in a rat model of Parkinson's disease. **Mol. Ther.** v.16, n.8, p. 1392–1399, 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2725180/>> Acesso em 15 nov.2018. DOI10.1038/mt.2008.113.

KALIA, L.V.; LANG, A.E. Parkinson's disease. **The Lancet**. v. 386(9996), p.896-912. 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25904081>> Acesso em: 02 dez.2016. DOI 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.

KARPA, K. D.; CAVANAUGH, J.E. ; LAKOSKI, J.M. Duloxetine Pharmacology: Profile of a Dual Monoamine Modulator. **CNS Drug Reviews** v.8, n. 4, p. 361–376. 2002. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1527-3458.2002.tb00234.x>> Acesso em 12 mai.2017. DOI10.1111/j.1527-3458.2002.tb00234.x.

KORDOWER, J.H. *et al.* Transplanted dopaminergic neurons develop PD pathologic changes: a second case report. **Mov Disord** v. 23, p.2303–2306, 2008. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mov+Disord+2008%2C+23%3A2303%E2%80%932306.>> Acesso em 03 jan.2017. DOI10.1002/mds.22369.

KOUCHAKI, E. *et al.* Increased serum levels of TNF- α and decreased serum levels of IL-27 in patients with Parkinson disease and their correlation with disease severity. **Clinical Neurology and Neurosurgery** v.166, p.76–79, 2018. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846718300283?via%3Dihub>> Acesso em 03 jun.2018. DOI 10.1016/j.clineuro.2018.01.022.

KWILASZ, A.J. *et al.* The therapeutic potential of interleukin-10 in neuroimmune diseases **Neuropharmacology** v.96, p.55–69, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5144739/>> Acesso em 26 mar. 2017. DOI10.1016/j.neuropharm.2014.10.020.

LANA, R.C. *et al.* Percepção da qualidade de vida de indivíduos com doença de Parkinson através do PDQ-39. **Rev. bras. fisioter.** v.11, n.5, p. 397-402, 2007. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v11n5/a11v11n5>> Acesso em: 05 mai.2017. DOI:10.1590/S1413-35552007000500011.

LASHUEL, H.A. *et al.* The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. **Nat Rev Neurosci**. v.14, n.1, p.38-48, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4295774/>> Acesso em 11 jan.2017. DOI10.1038/nrn3406.

LEE, A.; GILBERT, R.M. Epidemiology of Parkinson Disease. **Neurol Clin.** v.34, n.4, p.955-965, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27720003>> Acesso em: 02 dez.2016. DOI 10.1016/j.ncl.2016.06.012.

LEE, H. J. *et al.* Assembly-dependent endocytosis and clearance of extracellular α -synuclein. **Int. J. Biochem.Cell. Biol.** 40, 1835–1849, 2008. Disponível em <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Int.+J.+Biochem.Cell.+Biol.+40%2C+1835%E2%80%931849+\(2008\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Int.+J.+Biochem.Cell.+Biol.+40%2C+1835%E2%80%931849+(2008))> Acesso em 12 jan.2017. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.01.017.

LEES, A.; HARDY, H.; REVESZ, T. Parkinson's disease. **Lancet**, v. 373, p. 2055–66, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524782>>. Acesso em: 02 dez.2016. DOI 10.1016/S0140-6736(09)60492-X.

LEITE, M.A.A. *et al.* Cardiac 123I-MIBG uptake in de novo Brazilian patients with Parkinson's disease without clinically defined dysautonomia. **Arq Neuropsiquiatr.** v.72, n.6, p.430-4. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2014000600430&lng=en&nrm=iso&tlng=en> Acesso em: 16 abr.2017. DOI:10.1590/0004-282X20140042.

LEWY, F.H. Zur pathologischen anatomie der Paralysis Agitans. *Dtsch Z Nervenheilk* 1913;50:50-55. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF02058003>> Acesso em 17 dez.2018.

LIM, S.H. *et al.* Neuronal Synapse Formation Induced by Microglia and Interleukin 10. **PLoS One.** v. 8, n.11, e81218, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3838367/>> Acesso em 18 abr.2017. DOI10.1371/journal.pone.0081218.

LONG-SMITH, C.M.; SULLIVAN, A.M.; NOLAN, Y.M. The influence of microglia on the pathogenesis of Parkinson's disease. **Prog Neurobiol.** v.89, n.3, p.277-87, 2009. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008209001294>> Acesso em 18 abri.2017. DOI10.1016/j.pneurobio.2009.08.001.

MAKHIIJA, K.; KARUNAKARAN, S. The role of inflammatory cytokines on the aetiopathogenesis of depression. **Aust. N. Z. J. Psychiatry** v.47, p. 828–839, 2013. Disponível em <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0004867413488220?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed> Acesso em 12 dez.2018. DOI10.1177/0004867413488220.

MARTINEZ-MARTIN, P. *et al.* Health-Related Quality-of-Life Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. **Mov Disorder**, v.26, n. 13, 2011. Disponível <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735480>> Acesso em 28 out.2017. DOI10.1002/mds.23834.

MCCANN, H.; CARTWRIGHT, H.; HALLIDAY, G.M. Neuropathology of a-Synuclein Propagation and Braak Hypothesis. **Mov Disorder**, v. 31, n. 2, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Neuropathology+of+a->

Synuclein+Propagation+and+Braak+Hypothesis> Acesso em 12 abr.2017.
DOI10.1002/mds.26421.

MCGEER, P.L. *et al.* Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. **Neurology** v.38, p.1285-1285. 1988. Disponível em
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=MCGEER%2C+P.L.+et+al.+Reactive+microglia+are+positive+for+HLADR+in+the+substantia+nigra+of+Parkinson%E2%80%99s+and+Alzheimer%E2%80%99s+disease+brains>> Acesso em: 10 jan.2017.
DOI:10.1212/WNL.38.8.1285.

MCKAUGHT, K.S.P.; OLANOW, C.W. Proteolytic stress: A unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease. **Ann Neurol** v. 53, suppl 3, p.S73-S86, 2003. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.10512>> Acesso em 10 fev.2017. DOI 10.1002/ana.10512.

MELO, L.M.; CHIEN, H.F.; BARBOSA, E.R. *et al.* Article Identification of wearing-off manifestations (reduction of levodopa effect) in Parkinson's disease using specific questionnaire and comparison of the results with routine ambulatory evaluations. **Arq Neuropsiquiatr** v.68, n.4, p.506-510, 2010. Disponível em
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2010000400007> Acesso em 10 jan.2018. DOI10.1590/S0004-282X2010000400007.

MIRZA, B. *et al.* The absence of reactive astrocytosis is indicative of a unique inflammatory process in Parkinson's disease. **Neuroscience** v. 95, p. 425-32, 2000. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452299004558?via%3Dihub>> Acesso em 12 fev.2017. DOI10.1016/S0306-4522(99)00455-8.

MIZUNO, Y. *et al.* Etiology of Parkinson's disease. In Watts RL, Koller WC (eds). Movement Disorders. **Neurologic Principles and Practice**. New York: McGraw-Hill, 1997, 161-182.

MOGI, M. *et al.* Interleukin-1b, interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth factor are elevated in the brain from parkinsonian patients. **Neuroscience Letters** v.180, p. 147-150, 1994. Disponível em
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0304394094905088>> Acesso em 18 mai.2017. DOI 10.1016/0304-3940(94)90508-8.

MULLER, T.; RUSS, H. Levodopa, motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease. **Expert Opin Pharmacother**, v.7, n.13, p.1715-30. 2006. Disponível em
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925499>> Acesso em 10 fev. 2018.
DOI10.1517/14656566.7.13.1715.

NAGATSU, T.; SAWADA, M. Inflammatory Process in Parkinson's Disease: Role for Cytokines. **Current Pharmaceutical Design**, v.11, p.999-1016, 2005. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777250>> Acesso em 05 out.2017.
DOI10.2174/1381612053381620.

NALLS, M.A. *et al.* Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. **Nat Genet** v.46, n.9, p. 989-993, 2014. Disponível em

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25064009>> Acesso em 06 nov.2017.
DOI:10.1038/ng.3043.

NISHIJIMA, H. *et al.* Effects of duloxetine on motor and mood symptoms in Parkinson's disease: An open-label clinical experience. **Journal of the Neurological Sciences**. v. 375, p.186-189, 2017. Disponível em: <[http://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(17\)30075-8/](http://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(17)30075-8/)> Acesso em: 29 abr.2017. DOI 10.1016/j.jns.2017.01.066.

NISHIJIMA, H. *et al.* Duloxetine increases the effects of levodopa in a rat model of Parkinson's disease. **Neurol Clin Neurosci** v.4, p.129–33, 2016. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ncn3.12051?scrollTo=references>> Acesso em 20 abr.2017. DOI:10.1111/ncn3.12051.

OBESO, J.A.; *et al.* Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. **Mov Disord** v.32, p.1264-310. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685546/>> Acesso em: 15 abr. 2018. DOI:10.1002/mds.27115.

OLANOW, C.M. *et al.* Neurodegeneration and Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E. **Parkinson's disease and Movement Disorders**. Third edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998; 67-103.

OLANOW, C.W.; PRUSINER, S.B. Is Parkinson's disease a prion disorder? **Proc Natl Acad Sci U S A** v.106, p.12571–12572, 2009. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2722298/>> Acesso em 12 dez.2016 DOI:10.1073/pnas.0906759106.

OPARA, J.A. *et al.* Motor assessment in Parkinson's disease. 2017). **Annals of Agricultural and Environmental Medicine** v.24, n.3, p. 411–415. 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28954481>> Acesso em 12 mai.2018. DOI:10.5604/12321966.1232774.

OUCHI, Y. *et al.* Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. **Ann Neurol** v.57:168–75, 2005. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.20338>> Acesso em 23 abr.2017. DOI:10.1002/ana.20338.

PAHAPILL, P.A.; LOZANO, A.M. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. **Brain** 2000; 123: 1767-1783. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PAHAPILL%2C+P.A.%3B+LOZANO%2C+A.M.+The+pedunculopontine+nucleus+and+Parkinson%E2%80%99s+disease.+Brain+2000%3B+123%3A+1767-1783.>> Acesso em 6 abr.2017.

PAL, R. *et al.* Role of neuroinflammation and latent transcription factors in pathogenesis of Parkinson's disease. **Neurological Research**. v.38, n.12, p.1111-1122, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27808010>> Acesso em 10 mai.2017. DOI:10.1080/01616412.2016.1249997.

PARK, J.A.; LEE, C.H. Neuroprotective Effect of Duloxetine on Chronic Cerebral Hypoperfusion-Induced Hippocampal Neuronal Damage. **Biomol Ther**, v.12, p.1-6, 2017.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28365975>> Acesso em: 30 abr.2018.
DOI 10.4062/biomolther.2016.248.

PHANI, S.; LOIKEC, J.D.; PRZEDBORSKIA, S. Neurodegeneration and Inflammation in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders** v.18S1, S207–S209, 2012. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802011700645>> Acesso em 10 mai.2017. DOI 10.1016/S1353-8020(11)70064-5.

POSTUMA, R.B.; *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Mov Disord.** v.30, n.12, p.1591–601. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474316>> Acesso em: 12 abr.2017. DOI:10.1002/mds.26424.

QIN, X.Y.; ZHANG, S.P.; CAO, C.; Aberrations in Peripheral Inflammatory Cytokine Levels in Parkinson Disease - A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Neurology**, v.26, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27668667>>. Acesso em: 30 abr.2017. DOI 10.1001/jamaneurol.2016.2742.

REALE, M. *et al.* Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease. **Brain Behav Immun.** v.23,p. 55-63, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678243>> Acesso em 30 abr.2016. DOI 10.1016/j.bbi.2008.07.003.

RIEDER, C.R.M.; *et al.* Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Parkinson. **Portaria SAS/MS** no 228, 2010. Disponível em <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-parkinson-republicado-livro-2010.pdf>> Acesso em 12 set 2017.

ROSENTHAL, L.S. *et al.* The NINDS Parkinson's Disease Biomarkers Program. **Mov Disord**, v.31, n.6, p. 915-23, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26442452>> Acesso em: 03 mai.2017. DOI10.1002/mds.26438.

SCHIESS, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs protect against Parkinson neurodegeneration: can an NSAID a day keep Parkinson disease away. **Arch Neurol.** v.60, p.1043-1044, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12925357>> Acesso em:05 out.2016. DOI 10.1001/archneur.60.8.1043.

SHARIFI, H. *et al.* Effect of chronic administration of buspirone and fluoxetine on inflammatory cytokines in 6-Hydroxydopamine-lesioned rats. **Drug Res.** v.65, p.393-397, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24782287>> Acesso em: 03 out.2016. DOI 10.1055/s-0034-1374615.

SHARMA, A.; GOLDBERG, M.J.; CERIMELE, B.J. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. **Journal of Clinical Pharmacology** v.40, p.161-167, 2000. Disponível em <<https://accpl.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1177/00912700022008810>> Acesso em 02 dez.2018.

SHIGEMOTO-MOGAMI, Y. *et al.* Microglia Enhance Neurogenesis and Oligodendrogenesis in the Early Postnatal Subventricular Zone. **J.Neurosci.** v.34, n.6, p. 2231–224, 2014.

Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3913870/>> Acesso em 20 dez.2018. DOI10.1523/JNEUROSCI.1619-13.2014.

SHULMAN, L.M. *et al.* Disability Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. **Mov Disord.** v.31, n.10, p.1455-1465. 2016. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27193358> > Acesso em DOI 11 jan.2018. DOI10.1002/mds.26649.

SIDEROWF, A.; STERN, M. Update on Parkinson Disease. **Ann Intern Med.** v.138, p. 651-658, 2003. Disponível em <<http://annals.org/aim/article-abstract/716354>> Acesso em 12 set 2018. DOI 10.7326/0003-4819-138-8-200304150-00013.

SKINNER, M. H. *et al.* Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers. **Clin Pharmacol Ther** v.73, n.3, p.170-7, 2003. Disponível em <<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1067/mcp.2003.28>> Acesso em 09 fev.2018. DOI 10.1067/mcp.2003.28.

SKORVANEK, M. *et al.* Relationship between the MDS-UPDRS and Quality of Life: A large multicenter study of 3206 patients. **Parkinsonism Relat Disord.** v.52, p.83-89. 2018. Disponível em <[https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(18\)30142-1/fulltext](https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(18)30142-1/fulltext)> Acesso em 12 out.2018. DOI10.1016/j.parkreldis.2018.03.027.

SMITH, M.P.; CASS, W.A. GDNF reduces oxidative stress in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. **Neurosci Lett** v.412, p.259-63, 2007. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1847408/>> Acesso em 10 dez.2017. DOI10.1016/j.neulet.2006.11.017.

SOUZA, R.G. *et al.* Quality of life scale in Parkinson's disease PDQ-39 - (Brazilian Portuguese version) to assess patients with and without levodopa motor fluctuation. **Arq Neuropsiquiatr.** v.65, n. 3B, p.787-91. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952281>> Acesso em: 06 mai.2017. PMID 17952281

SPILLANTINI, M.G. *et al.* Alpha-synuclein in Lewy bodies. **Nature** 1997;388:839-840. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9278044>> Acesso em 6 abr.2017.

STACY, M. *et al.* Identification of Motor and Nonmotor Wearing-Off in Parkinson's Disease: Comparison of a Patient Questionnaire versus a Clinician Assessment. **Mov Disorder** v. 20, n. 6, p.726-733, 2005. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15719426>> Acesso em 10 jun.2018. DOI10.1002/mds.20383.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia:** Bases neurocientíficas e aplicações práticas. 4 Ed. Guanabara Koogan. p.259-340, 2014.

STEINER, J.A.; QUANSAH, E.; BRUNDIN, P. The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: ten years after. **Cell Tissue Res.** v.373, n.1, p.161-173, 2018. Disponível em <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00441-018-2814-1>> Acesso em 16 nov.2018. DOI10.1007/s00441-018-2814-1.

TAYLOR, J.M.; MAIN, B.S.; CRACK, P.J. Neuroinflammation and oxidative stress: Co-conspirators in the pathology of Parkinson's disease. **Neurochemistry International**. v.62, p.803–819, 2013. Disponível em: <<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-015-0263-2>> Acesso em 17 abr. 2017. DOI: 10.1186/s12974-015-0263-2.

TEIVE, H.A.G. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. **Rev Neurociencias**. v.13, n.4, p. 201-214, 2005. Disponível em: <<http://revistaneurociencias.com.br/edicoes/2005/RN%2013%2004/Pages%20from%20RN%2013%2004-6.pdf>> Acesso em 06 abr 2017.

TOLOSA, E. *et al.* History of levodopa agonists in Parkinson's and dopamine disease treatment. **Neurology** v.50, Suppl 6, p.S2-S10, 1998. Disponível em <http://n.neurology.org/content/50/6_Suppl_6/S2> Acesso em 23 dez.2017. DOI10.1212/WNL.50.6_Suppl_6.S2.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA. **Estrutura e apresentação de monografias, dissertações e teses (MDT)**. Santa Maria: Ed. da UFSM, 2015.

VISANJI, N.P. *et al.*, The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. **Acta Neuropathol Commun**. v.1, n.2, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3776210/>> Acesso em 12 nov.2018. DOI10.1186/2051-5960-1-2.

WANG, X.M. *et al.* Relationship between levels of inflammatory cytokines in the peripheral blood and the severity of depression and anxiety in patients with Parkinson's disease. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v.20, n.18, p.3853-3856, 2016. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27735031>>Acesso em: 29 abr.2017. DOI

WANG, Q.; LIU, Y.; ZHOU, J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. **Translational Neurodegeneration** v.4, n.19, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4603346/>> Acesso em 25 abr.2017. DOI10.1186/s40035-015-0042-0.

WOOD-KACZMAR, A.; GANDHI, S.; WOOD, N.W. Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. **Trends Mol Med** v.12, p.521-528, 2006. Disponível em <[https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(06\)00219-X](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(06)00219-X)> Acesso em 10 ou.2018. DOI 10.1016/j.molmed.2006.09.007.

ZANG, F. *et al.* Fluoxetine protects neurons against microglial activation-mediated neurotoxicity. **Parkinsonism Relat Disord**. v.18, Suppl 1:S213-7, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608679/>Acesso em: 15 abr 2017. DOI:10.1016/S1353-8020(11)70066-9.

ZHU, Y. *et al.* Interleukin-10 inhibits neuroinflammation-mediated apoptosis of ventral mesencephalic neurons via JAK-STAT3 pathway. **Int Immunopharmacol**. v.50, p.353-360, 2017. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753520>> Acesso em: jan.2018. DOI 10.1016/j.intimp.2017.07.017.

ZHUO, C. *et al.* Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease: A network meta-analysis. **Medicine**. v.96, n.22, p. 1-11, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5459691/>> Acesso em 10 abr.2017.
DOI:10.1097/MD.0000000000006698.

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: Efeito da administração de duloxetina sobre citocinas inflamatórias e sintomas motores em pacientes com Doença de Parkinson – estudo aberto

Instituição: Universidade Federal de Santa Maria/Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Pesquisador responsável: Carlos Fernando de Mello

Telefone para contato e endereço: (55) 3220-1864. Avenida Roraima, nº1000. Prédio 51. Sala 5118, 97105-970, Santa Maria – RS.

Local de coletados dados: Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário de Santa Maria

O projeto foi criado com o objetivo de verificar o efeito da administração de duloxetina sobre a neuroinflamação através da dosagem sérica de citocinas inflamatórias em pacientes com Doença de Parkinson, além do comprometimento motor e a qualidade de vida através de escalas. Se você concordar em participar do estudo, cederá alguns dados presentes em seu prontuário médico, responderá a algumas perguntas e realizará exames laboratoriais em consultas agendadas. **RISCO:** O instrumento de coleta dos dados (protocolo) não lhe ocasionará nenhum dano psíquico, moral ou físico. Caso apresente cansaço ou constrangimento por responder os questionários, poderá interromper a consulta tendo em vista que não é obrigado a responder perguntas que lhe causarem qualquer embaraço ou desconforto. Poderão ocorrer efeitos colaterais pelo uso da duloxetina como náusea (enjôo), tontura, sonolência ou insônia, diarreia ou constipação e anorexia (falta de apetite) nas primeiras duas semanas de uso. Caso persistam os sintomas, a medicação será suspensa. **BENEFÍCIO:** Acreditamos que os resultados obtidos poderão ajudar outros pacientes com doença de Parkinson, inclusive você, no futuro, e por isso a sua participação é muito importante, pois pretendemos comprovar que a administração de duloxetina diminua a concentração periférica de citocinas pró-inflamatórias e que pode ser utilizada como adjuvante na terapia já estabelecida da Doença de Parkinson, melhorando a qualidade de vida e o comprometimento neurológico. Sua identidade será mantida em segredo, e só os pesquisadores envolvidos terão acesso às suas informações, as quais serão guardadas por um prazo de cinco anos e após este período serão destruídas. Os dados coletados nessa pesquisa poderão ser publicados em revistas médicas e provavelmente apresentados em congressos, sendo sempre o seu nome mantido em segredo. Você tem o direito de fazer qualquer pergunta ao entrevistador sobre o projeto. Pode, em qualquer momento, parar a sua participação no estudo, se retirando integralmente da pesquisa. Isso não prejudicará o seu atendimento no HUSM em nenhuma ocasião e seu tratamento continuará sendo prestado. Você não terá nenhum gasto e também não receberá nenhum dinheiro ou prêmio para participar do projeto e sua contribuição acontecerá por sua própria vontade, isto é, será voluntária. Você assinará duas vias deste termo e ficará com uma.

Eu, _____, RG nº _____, aceito participar desse estudo. Fui informado sobre seus objetivos e como será feito e tive minhas dúvidas respondidas. Sei que poderei fazer novas perguntas a qualquer momento.

Assinatura da participante

Assinatura do entrevistador

Data: ____/____/____

ANEXO B

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Projeto de pesquisa: Efeito da administração de duloxetina sobre citocinas inflamatórias e sintomas motores em pacientes com Doença de Parkinson – estudo aberto

Instituição: Universidade Federal de Santa Maria/Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Pesquisador responsável: Carlos Fernando de Mello

Telefone para contato e endereço: (55) 3220-1864. Avenida Roraima, nº1000. Prédio 51. Sala 5118, 97105-970, Santa Maria – RS.

Local de coletados dados: Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário de Santa Maria

Os responsáveis pelo presente projeto se comprometem a preservar a confidencialidade dos dados dos participantes envolvidos no trabalho, que serão coletados por meio de anamnese, exame neurológico completo e coleta de sangue por punção venosa periférica no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário de Santa Maria, de 01/11/2017 a 31/10/2019.

Informam, ainda, que os dados serão utilizados, única e exclusivamente, no decorrer da execução do presente projeto e que as mesmas somente serão divulgadas de forma anônima. O local de coleta será no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário de Santa Maria, que se localiza Avenida Roraima, 1000, prédio 22, CEP 97105-340 - Santa Maria – RS. As informações serão armazenadas por um período de cinco anos, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Carlos Fernando de Mello Avenida Roraima, nº1000. Prédio 51. Sala 5118, 97105-970, Santa Maria – RS. Após este período os dados serão destruídos.

Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSM em/...../....., com o número de registro Caae

Santa Maria,.....dede 2017

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Carlos Fernando de Mello

ANEXO C

ESCALA UNIFICADA PARA AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON (UPDRS)

I - COGNIÇÃO, COMPORTAMENTO E HUMOR

Prejuízo intelectual

0= Nenhum

1= Leve. Consistente perda da memória, com lembrança parcial de eventos, sem outras dificuldades

2= Moderada perda da memória, com desorientação. Dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Mínimo, mas definitivo prejuízo na realização de tarefas domésticas, necessitando de ajuda, ocasionalmente.

3= Grave perda de memória com desorientação temporal e, frequentemente no espaço. Total prejuízo na resolução de problemas.

4= Total perda de memória, com orientação preservada apenas para sua pessoa. Incapaz de fazer julgamentos ou resolver problemas. Necessita de muito auxílio nos cuidados pessoais. Não pode sair sem acompanhante.

Alterações do pensamento

0= nenhum

1= sonhos vívidos

2= alucinações “benignas” com julgamento (insight) mantido

3= ocasionais a freqüentes alucinações sem insight, podendo interferir com as atividades diárias.

4= alucinações persistentes, ilusões ou psicose elaboradas. Inabilidade para o autocuidado.

Depressão

0= ausente

1= períodos de tristeza ou culpa acima do normal. Nunca persiste por dias ou semanas.

2= depressão persistente (uma semana ou mais)

3= depressão permanente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso e perda de interesse).

4= depressão persistente com sintomas vegetativos e pensamentos suicidas.

Motivação/iniciativa

0= normal

1= mais passivo, menos interessado que o habitual

2= perda da iniciativa ou desinteresse por atividades eletivas, fora da rotina

3= perda da iniciativa ou desinteresse em atividades rotineiras

4= retraído/isolado. Completa perda de motivação

II. ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

Fala

0= normal

1= comprometimento superficial. Nenhuma dificuldade em ser compreendido

- 2= moderadamente afetado. Solicitado a repetir frases, às vezes.
- 3= comprometimento grave. Solicitado freqüentemente a repetir frases.
- 4= ininteligível na maior parte do tempo.

Salivação

- 0= normal
- 1= excesso mínimo de saliva, mas perceptível. Pode “babar” durante o sono
- 2= excesso moderado de saliva. Podendo “babar” um pouco
- 3= excesso acentuado de saliva. Baba freqüentemente.
- 4= Salivando muito. Precisa de lenço constantemente.

Deglutição

- 0= normal
- 1= engasgos raros
- 2= engasgos ocasionais
- 3= necessita de alimentos macios.
- 4= necessita de sonda nasogástrica ou gastrostomia para se alimentar

Escrita

- 0= normal
- 1= um pouco lenta e pequena.
- 2= moderadamente lenta, com caligrafia reduzida de tamanho, mas as palavras são legíveis.
- 3= gravemente comprometida. Nem todas as palavras são legíveis
- 4= a maioria das palavras são ilegíveis.

Cortando alimentos e lidando com utensílios

- 0= normal
- 1= lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda.
- 2= capaz de cortar os alimentos, embora desajeitado e lento. Pode precisar de ajuda.
- 3= alimento cortado por outros, mas ainda pode alimentar-se, embora lentamente.
- 4= precisa ser alimentado por outros.

Vestir-se

- 0= normalmente
- 1= lento mas não precisa de ajuda.
- 2= necessita de ajuda para abotoar e colocar os braços em mangas de camisa.
- 3= necessita de bastante ajuda, mas consegue fazer algumas coisas sozinho.
- 4= não consegue vestir-se (nenhuma peça) sem ajuda.

Higiene

- 0= normal.
- 1= lento mas não precisa de ajuda.
- 2= precisa de ajuda no banho, ou muito lento nos cuidados de higiene.
- 3= necessita de assistência para se lavar, escovar os dentes, pentear-se, ir ao banheiro.
- 4= sonda vesical ou outra ajuda mecânica.

Virar no leito e arrumar roupas de cama.

- 0= normal.
- 1= lento mas não precisa de ajuda.
- 2= pode se virar sozinho na cama ou colocar os lençóis, mas com grande dificuldade.

- 3= pode iniciar, mas não consegue rolar na cama ou colocar lençóis.
 4= não consegue fazer nada, necessita de total auxílio

Quedas (não relacionadas ao freezing)

- 0= nenhuma
 1= quedas raras.
 2= cai ocasionalmente, menos de uma vez por dia.
 3= cai, em média, uma vez por dia.
 4= cai mais de uma vez por dia.

Freezing ao caminhar

- 0= nenhum
 1= raro freezing quando anda, pode ter hesitação no início da marcha.
 2= freezing ocasional, enquanto anda.
 3= freezing freqüente, pode cair devido ao freezing.
 4= quedas freqüentes devido ao freezing.

Marcha

- 0= normal.
 1= leve dificuldade. Pode não balançar os braços ou tende a arrastar as pernas.
 2= dificuldade moderada, mas necessita de pouca ajuda ou nenhuma.
 3= dificuldade grave na marcha, necessita de assistência.
 4= não consegue andar, mesmo com ajuda.

Tremor

- 0= ausente.
 1= leve e raramente presente
 2= moderado, mas incomoda o paciente.
 3= grave, interferindo em muitas atividades.
 4= marcante, interferindo na maioria das atividades.

Sintomas sensitivos relacionados ao parkinsonismo

- 0= ausentes
 1= dormência e formigamento ocasional, com dor leve.
 2= dormência, formigamento e dor freqüente, mas suportável.
 3= sensações dolorosas freqüentes.
 4= dor insuportável.

III. EXAME MOTOR

Fala

- 0= normal.
 1= perda discreta da expressão, volume ou dicção.
 2= comprometimento moderado. Arrastado, monótono mas compreensível.
 3= comprometimento grave, difícil de ser entendido.
 4= incompreensível.

Expressão facial

- 0= normal.
 1= hipomimia mínima.

- 2= diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial.
- 3= hipomímia moderada, lábios caídos/afastados algumas vezes
- 4= fácies em máscara ou fixa, com perda grave ou total da expressão facial. Lábios afastados mais de 0,5cm.

Tremor de repouso

- 0= ausente.
- 1= presente mas infrequente ou leve.
- 2= amplitude leve, mas persistente, ou moderado em amplitude, mas ocorrendo intermitentemente
- 3= moderado em amplitude e presente a maior parte do tempo.
- 4= com grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

Tremor postural ou de ação nas mãos

- 0= ausente
- 1= leve, presente com a ação.
- 2= moderado em amplitude, presente com a ação.
- 3= moderado em amplitude tanto na ação quanto postural.
- 4= grande amplitude, interferindo com a alimentação.

Rigidez (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado, ignorar roda denteada)

- 0= ausente
- 1= leve ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho de outros.
- 2= leve a moderada.
- 3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação.
- 4= grave e o movimento completo da articulação só ocorre com grande dificuldade.

Bater dedos continuamente (polegar no indicador em seqüências rápidas com a maior amplitude possível, cada mão separadamente)

- 0= normal
- 1= um pouco lento e/ou reduzido em amplitude.
- 2= prejuízo moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar pausas ocasionais no movimento.
- 3= prejuízo grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou pausas durante o movimento que está realizando.
- 4= dificilmente pode executar a tarefa

Movimentos manuais (abrir e fechar as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e com a maior amplitude possível, cada mão separadamente).

- 0= normal
- 1= levemente lento e/ou reduzido em amplitude.
- 2=prejuízo moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar pausa ocasional durante o movimento.
- 3= prejuízo grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou pausas durante o movimento que está realizando.
- 4= dificilmente pode executar a tarefa

Movimentos rápidos alternados das mãos (pronação e supinação das mãos, horizontal ou verticalmente, com a maior amplitude possível, cada mão separadamente).

0= normal

1= levemente lento e/ou reduzido em amplitude.

2= prejuízo moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar pausa ocasional durante o movimento.

3= prejuízo grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou pausa durante o movimento que está realizando.

4= dificilmente pode executar a tarefa

Agilidade das pernas (bater o pé no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna, a amplitude do movimento deve ser de cerca 8 cm).

0= normal

1= levemente lento e/ou reduzido em amplitude.

2= prejuízo moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar pausa ocasional durante o movimento.

3= prejuízo grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou pausa durante o movimento que está realizando.

4= dificilmente pode executar a tarefa

Levantar da cadeira (de espalado reto, madeira ou ferro, mantendo os braços cruzados)

0= normal

1= lento, pode precisar de mais de uma tentativa

2= levanta-se apoiando nos braços da cadeira.

3= tende a cair para trás, pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue levantar

4= incapaz de levantar-se sem ajuda.

Postura

0= normal em posição ereta.

1= não bem ereto, levemente curvado para frente, pode ser normal para pessoas mais velhas.

2= levemente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados.

3= acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados.

4= bem fletido com anormalidade acentuada da postura.

Marcha

0= normal

1= anda lentamente, pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão.

2= anda com dificuldade, mas precisa de pouca ajuda ou nenhuma, pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão.

3= comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.

4= não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.

Estabilidade postural (respostas ao deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés separados, informado a respeito do teste)

0= normal

1= retropulsão, mas se recupera sem ajuda.

2= ausência de respostas posturais, cairia se não fosse auxiliado pelo examinador.

3= muito instável, perde o equilíbrio espontaneamente.

4= incapaz de ficar em pé sem ajuda.

Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinação de hesitação, diminuição do balançar dos braços, pobreza e pequena amplitude de movimentos em geral)

0= normal

1= lentidão mínima. Poderia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.

2= movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento com leve lentificação.

3= lentificação moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

4= lentificação acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

IV. COMPLICAÇÕES DA TERAPIA

A . DISCINESIAS

Duração. Que percentual do dia acordado apresenta discinesias?

0= nenhuma

1= 1 a 25% do dia.

2= 26 - 50% do dia.

3= 51 - 75% do dia.

4= 76 - 100% do dia.

Incapacidade. Grau de prejuízo pela discinesia

0= nenhum prejuízo

1= leve.

2= moderado.

3= grave.

4= completamente incapaz.

Discinesias dolorosas. Quão dolorosas são as discinesias?

0= não há discinesias dolorosas.

1= leve.

2= moderada.

3= grave.

4= extrema.

Presença de distonia matinal?

0= não 1=sim

B. FLUTUAÇÕES MOTORA

Algum período off previsível em relação ao tempo após a dose do medicamento?

0 = não 1= sim

Algum período off imprevisível em relação ao tempo após a dose do medicamento?

0=não 1=sim

Algum período off se instala subitamente? Em poucos segundos?

0=não 1=sim

Qual o percentual de tempo acordado, em um dia, o paciente está em off, em média?

0= nenhum

1= 25% do dia.

2= 26 - 50% do dia.

3= 51 – 75% do dia.

4= 76 – 100% do dia.

C. OUTRAS COMPLICAÇÕES

O paciente apresenta anorexia, náusea ou vômito?

0 = não 1 = sim

O paciente apresenta algum distúrbio do sono? Insônia ou hipersonolência?

0 = não 1 = sim

O paciente apresenta hipotensão ortostática sintomática?

0 = não 1 = sim

ANEXO D**PDQ39 (Questionário qualidade de vida na Doença de Parkinson)**

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

MOBILIDADE

- 1) Teve dificuldade para realizar atividades de lazer das quais gosta?
A) Nunca
B) Raramente
C) Algumas vezes
D) Frequentemente
E) Sempre
- 2) Teve dificuldade para cuidar da casa?
A) Nunca
B) Raramente
C) Algumas vezes
D) Frequentemente
E) Sempre
- 3) Teve dificuldade para carregar sacolas?
A) Nunca
B) Raramente
C) Algumas vezes
D) Frequentemente
E) Sempre
- 4) Teve problemas para andar aproximadamente 1 km?
A) Nunca
B) Raramente
C) Algumas vezes
D) Frequentemente
E) Sempre
- 5) Teve problemas para andar aproximadamente 100 m?
A) Nunca
B) Raramente
C) Algumas vezes
D) Frequentemente
E) Sempre
- 6) Teve problemas para andar pela casa com a facilidade que gostaria?
A) Nunca
B) Raramente
C) Algumas vezes
D) Frequentemente
E) Sempre
- 7) Teve dificuldade para andar em lugares públicos?
A) Nunca
B) Raramente
C) Algumas vezes
D) Frequentemente
E) Sempre
- 8) Precisou de alguma pessoa para acompanhá-lo ao sair de casa?
A) Nunca
B) Raramente
C) Algumas vezes
D) Frequentemente
E) Sempre
- 9) Teve medo ou preocupação de cair em público?
A) Nunca
B) Raramente
C) Algumas vezes
D) Frequentemente
E) Sempre
- 10) Ficou em casa mais tempo que gostaria?
A) Nunca
B) Raramente
C) Algumas vezes
D) Frequentemente
E) Sempre

ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA

11) Teve dificuldade para tomar banho?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

12) Teve dificuldade para vestir-se?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

13) Teve dificuldade com botões ou cadarços?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

BEM-ESTAR EMOCIONAL

17) Sentiu-se depressivo?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

18) Sentiu-se isolado e sozinho?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

19) Sentiu-se triste ou chorou?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

14) Teve dificuldade para escrever claramente?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

15) Teve dificuldade para cortar a comida?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

16) Teve dificuldade para beber sem derramar?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

20) Sentiu-se magoado?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

21) Sentiu-se ansioso?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

22) Sentiu-se preocupado com o futuro?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

ESTIGMA

23) Sentiu que tinha que esconder a doença para outras pessoas?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

24) Evitou situações que envolviam comer ou beber em público?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente

SUPORTE SOCIAL

27) Teve problemas no relacionamento com pessoas próximas?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

28) Recebeu apoio que precisava do seu cônjuge ou parceiro?

- A) Nunca
- B) Raramente

COGNICÃO

30) Adormeceu inesperadamente durante o dia?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

31) Teve problemas de concentração?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente

E) Sempre

25) Sentiu-se envergonhado em público?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

26) Sentiu-se preocupado com a reação de outras pessoas em relação à você?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

29) Recebeu apoio que precisava da família e amigos íntimos?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

E) Sempre

32) Teve falta de memória?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

33) Teve pesadelos ou alucinações?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

COMUNICAÇÃO

34) Teve dificuldade para falar?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

35) Sentiu que não podia comunicar-se efetivamente?

- A) Nunca

- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

36) Sentiu-se ignorado pelas pessoas?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

DESCONFORTO CORPORAL

37) Teve câimbras musculares doloridas ou espasmos?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

38) Teve dores nas articulações ou no corpo?

- A) Nunca

- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

39) Sentiu-se desconfortável no frio ou no calor?

- A) Nunca
- B) Raramente
- C) Algumas vezes
- D) Frequentemente
- E) Sempre

A pontuação para cada questão varia de 0 (zero) a 4 (quatro), sendo que a resposta “nunca” equivale ao escore 0 (zero), “raramente” ao escore 1 (um), “algumas vezes” ao escore 2 (dois), “frequentemente” ao escore 3 (três) e “sempre” ao escore 4 (quatro).

O escore total para cada indivíduo é calculado de acordo com a seguinte fórmula:
 $100 \times (\text{soma dos escores do paciente nas 39 questões} / 4 \times 39)$.

O valor para cada domínio varia então em uma escala linear que vai de 0 (zero) a 100 (cem), onde o zero, significa melhor e cem uma pior qualidade de vida.

ANEXO E

ESCALA DE ESTÁGIOS DE INCAPACIDADE DE HOEHN E YAHR MODIFICADA (HY)

Fonte: The Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. 2004

Estágio 0: Nenhum sinal de doença

Estágio 1: Doença unilateral

Estágio 1,5: Envolvimento unilateral e axial

Estágio 2: Doença bilateral sem déficit de equilíbrio

Estágio 2,5: Doença bilateral leve, com recuperação no “teste do empurrão”

Estágio 3: Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; capacidade para viver independente.

Estágio 4: Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda.

Estágio 5: Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda.