



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

**Perfil fármaco-terapêutico do doente de
Parkinson da Consulta de Neurologia do Hospital
Pêro da Covilhã**

Maria João Gonçalves Galante

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

(Ciclo de Estudo Integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Carla Sofia Pais Fonseca

Co-orientadora: Prof. Doutora Maria Luiza Constante Rosado

Covilhã, Outubro de 2011

Agradecimentos

À Minha orientadora, Prof. Dr^a Carla Fonseca, e à Minha co-orientadora, Prof. Dr^a Luiza Rosado por toda a colaboração e apoio prestado.

Ao Dr^o Pedro Rosado, Director do Serviço de Neurologia do Hospital Pêro da Covilhã, por ter proporcionado o desenvolvimento deste trabalho.

À Dona Célia, pelo apoio e ajuda que me deu no decorrer de todo o trabalho.

Aos meus pais e familiares por todo o apoio que me deram e por acreditarem que era possível até ao fim.

E finalmente, aos meus amigos por todo o apoio que me deram.

Resumo

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa do sistema nervoso central, para a qual não existe cura e cujas causas são ainda desconhecidas. A doença manifesta-se por sintomas motores tais como tremor em repouso, rigidez, bradicinésia e instabilidade postural. Apesar dos sintomas motores dominarem o quadro clínico desta patologia, a maioria dos pacientes apresenta outros sintomas classificados como não-motores: alterações cognitivas, apatia, depressão, fadiga, dor, entre outros. Embora se possa manifestar em qualquer idade, esta enfermidade surge, geralmente, depois dos 50 anos e os sintomas pioram gradualmente com o tempo. A DP afecta cerca de 20 mil portugueses e prevê-se que, com o crescente envelhecimento da população, este número possa aumentar.

O diagnóstico da DP numa fase precoce pode ser difícil, mesmo para um neurologista experiente, pois não existe nenhum exame complementar que por si só o faça. Normalmente, o diagnóstico baseia-se no reconhecimento dos sintomas e sinais característicos desta patologia. Os sintomas mais precoces podem ser controlados por medicação que active os receptores estriatais da dopamina como é o caso da levodopa e dos agonistas dopaminérgicos. No entanto, o mesmo não acontece quando a doença se encontra numa fase mais avançada. Assim, a medicação a utilizar vai depender do estágio da doença em que o paciente se encontra e da sua resposta a esse mesmo tratamento.

O presente trabalho tem como principal objectivo caracterizar demograficamente os doentes de Parkinson da consulta de Neurologia do Hospital Pêro da Covilhã, através da consulta de processos clínicos, e avaliar a terapêutica utilizada e a evolução da doença. A análise estatística dos dados recolhidos foi realizada usando o programa SPSS.

Foram identificados 91 doentes com diagnóstico clínico de DP acompanhados em consulta externa de Neurologia do Hospital Pêro da Covilhã e com diagnóstico de DP há pelo menos um ano, estabelecido por um neurologista. A idade média da amostra foi de 78 ± 7 anos, tendo-se observado predomínio do sexo masculino (62,7%). Verificou-se que existiam comorbilidades em 78 indivíduos e segundo a escala Webster a maioria dos indivíduos encontrava-se nos estádios leves com 3 ± 2 anos da evolução da doença desde o diagnóstico clínico. A terapêutica mais utilizada pela amostra em estudo foi levodopa a uma dose média diária de 300 mg.

Os resultados do estudo permitiram verificar que não existem relações estatisticamente significativas entre a terapêutica e o género, a idade, e as comorbilidades. Por outro lado, verificou-se que existe alteração de alguns sintomas motores com a terapêutica utilizada. Observou-se melhoria da rigidez quando se utilizou terapêutica complementar antiparkinsónica ($p=0,042$), do tremor quando se utilizou levodopa ($p=0,007$), a associação levodopa e terapêutica complementar antiparkinsónica ($p=0,001$) e a terapêutica complementar antiparkinsónica ($p=0,005$), e da bradicinésia quando se utilizou levodopa

($p=0,046$). Contudo a instabilidade postural não foi alterada por nenhuma terapêutica antiparkinsoniana utilizada. Verificou-se que 19 pessoas da amostra abandonaram a terapêutica com levodopa, 37,0% devido a flutuações motoras, 7,4% devido a discinésias, 8,5% devido a sintomas gastrointestinais e 7,4% devido a alucinações.

Os resultados parecem consistentes com estudos actuais descritos na literatura. Contudo verifica-se que alguns indivíduos usam doses terapêuticas abaixo das recomendadas e a maioria dos sintomas motores não se encontram controlados.

Palavras-chave

Doença Parkinson, sintomas motores, terapêutica farmacológica

.

Abstract

Parkinson's disease (PD) it's a central nervous system neurodegenerative illness, for which there is no cure and whose causes are still unknown. The disease is manifested by motor symptoms such as resting tremor, rigidity, bradykinesia and postural instability. Although motor symptoms dominate the clinical picture of this disease, most patients have other symptoms classified as non-motor, such as cognitive impairment, apathy, depression, fatigue, pain, among others. Although it may appear at any age, this disease has its onset usually after age 50 and the symptoms gradually worsen over time. PD affects about 20 000 Portuguese and it is expected that with the growing aging population, this number may increase.

The diagnosis of PD at an early stage can be difficult even for an experienced neurologist, because there are no diagnostic complementary exams that can, by themselves, identify the disease. Usually, the diagnosis is based on the recognition of characteristic signs and symptoms of this disease. The earliest symptoms may be controlled by medication that activates the striatal dopamine receptors such as levodopa and dopamine agonists. However, the same does not happen when the disease is at an advanced stage. Thus, the medication to use will depend on the stage of disease where the patient is, and its response to the treatment.

This work is primarily intended to describe the clinical characteristics of patients suffering from PD followed at the Neurology Consultation of the Hospital Pêro Covilhã. Data was collected from medical records and the statistical analysis was performed using the SPSS software.

We identified 91 patients with clinical diagnosis of PD followed at the Neurology Consultation of the Hospital Pêro da Covilhã and diagnosed with PD for at least one year. The average age of the sample was 78 ± 7 years, being predominant in males (62.7%). Comorbidities were found in 78 patients and, according to the Webster scale, the majority of them were in the lowest stage of the disease with 3 ± 2 years since the clinical diagnosis. The most widely used treatment was levodopa in a daily dose of 300 mg.

The results of the study allowed us to verify that the selected treatment is not dependent on gender, age or comorbidities. On the other hand, it was found that motor symptoms were affected by the treatment used. There was improvement of stiffness when using additional antiparkinsonian therapy ($p = 0.042$), tremor when using levodopa ($p = 0.007$), levodopa + adjunctive antiparkinsonian therapy ($p = 0.001$) and adjunctive antiparkinsonian therapy alone ($p = 0.005$), bradykinesia when using levodopa ($p = 0.046$). However, the postural instability was not altered by any antiparkinsonian therapy used. It was found that 19 patients

abandoned levodopa therapy due to motor fluctuations (37.0%), dyskinesias (7.4%), gastrointestinal symptoms (8.5%) and hallucinations (7.4%).

Our results seem consistent with data published in the literature. However, we have found that some individuals are prescribed with lower therapeutic doses than the recommended ones and most motor symptoms are still not controlled.

Keywords

Parkinson's disease, motor symptoms, drug therapy

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Acrónimos	xv
Introdução	1
Objectivos	11
Materiais e Métodos	13
Resultados	15
Discussão	41
Conclusão	51
Bibliografia	53
Anexos	57

Lista de Figuras

Figura 1 - Estruturas do cérebro envolvidas na actividade motora¹⁰. (pág. 2)

Figura 2 - Sistema Motor Extrapiramidal e as alterações que ocorrem na DP¹⁰. (pág. 3)

Figura 3 - Dose diária de levodopa (mg) utilizada pela amostra na última consulta de Neurologia no HPC. (pág. 21)

Figura 4 - Frequência de administração de levodopa. (pág. 22)

Figura 5 - Representação gráfica da distribuição do uso da terapêutica inicial segundo a idade. (pág. 28)

Figura 6 - Representação gráfica da distribuição do uso da terapêutica final segundo a idade. (pág. 29)

Figura 7 - Representação gráfica da distribuição do uso da terapêutica inicial segundo o género. (pág. 30)

Figura 8 - Representação gráfica da distribuição do uso da terapêutica final segundo o género. (pág. 30)

Figura 9 - Representação da dose diária de levodopa (mg) segundo os indivíduos que abandonaram a terapêutica com levodopa e os indivíduos que não interromperam a terapêutica com levodopa. (pág. 38)

Figura 10 - Representação das causas para o abandono da terapêutica com levodopa. sintomas G.I.- sintomas gastrointestinais. (pág. 40)

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição dos indivíduos por idade e género. n_i - número de indivíduos; f_i - % percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo. (pág. 16)

Tabela 2 - Distribuição dos indivíduos por comorbilidades. n_i - número de indivíduos; $f_i(\%)$ - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo. (pág. 17)

Tabela 3 - Distribuição de frequências dos sintomas cardeais presentes na última consulta de Neurologia no HPC. n_i - número de indivíduos; $f_i(\%)$ - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo. (pág. 18)

Tabela 4 - Relação entre a intensidade dos sintomas e o género dos pacientes. n_i - número de indivíduos; $f_i(\%)$ - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor p - Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica inicial e a terapêutica final se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer. (pág. 19)

Tabela 5 - Distribuição da terapêutica medicamentosa actual dos indivíduos com DP. n_i - número de indivíduos; $f_i(\%)$ - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo. (pág. 20)

Tabela 6 - Duração da evolução da doença e número médio de consultas efectuadas pelos indivíduos com DP. (pág. 23)

Tabela 7 - Distribuição do número de alterações na terapêutica efectuadas até à última consulta de Neurologia do HPC. (pág. 24)

Tabela 8 - Tabela de frequência da terapêutica efectuada pelo doente de Parkinson na consulta de Neurologia do HPC durante o tempo do diagnóstico da DP. n_i - número de indivíduos; $f_i(\%)$ - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo. (pág. 25)

Tabela 9 - Análise da relação entre a terapêutica inicial e final. n_i - número de indivíduos; $f_i(\%)$ - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor p - Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica inicial e a terapêutica final se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer. (pág. 26)

Tabela 10 - Relação entre a idade dos pacientes e a medicação inicial e final; n_i - número de indivíduos; $f_i(\%)$ - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor p -

Probabilidade de as diferentes terapêuticas e a idade se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer. (pág. 28)

Tabela 11 - Relação entre género e a terapêutica inicial e final; n_i - número de indivíduos; $fi(\%)$ - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor p - Probabilidade de as diferenças entre as diferentes terapêuticas e o género da amostra se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer. (pág. 31)

Tabela 12 - Relação entre as comorbilidades e a terapêutica inicial e final. n_i - número de indivíduos; $fi(\%)$ - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor p - Probabilidade de as diferenças entre as diferentes terapêuticas e o género da amostra se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer. (pág. 32)

Tabela 13 - Representação das medianas dos sintomas motores cardeais na terapêutica final. n_i - número de indivíduos; $fi(\%)$ - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; SI - sintoma inicial; SF - sintoma final da última consulta; Valor p - Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica final e os sintomas se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Wilcoxon. (pág. 34)

Tabela 14 - Distribuição da frequência da terapêutica e do *status* do sintoma inicial. n_i - número de indivíduos; $fi(\%)$ - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor p - Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica inicial e a terapêutica final se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer. (pág. 35)

Tabela 15 - Distribuição da frequência da terapêutica e do *status* do sintoma final. n_i - número de indivíduos; $fi(\%)$ - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor p - Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica inicial e a terapêutica final se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer. (pág. 36)

Tabela 16 - Relação entre a medicação e a evolução dos sintomas segundo a escala de Webster. n - número de indivíduos; SI - *status* sintoma inicial; SF - *status* sintoma final; Valor p - Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica final e os sintomas se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Wilcoxon. (pág. 37)

Tabela 17 - Distribuição do género segundo a dose de levodopa utilizada na última consulta do HPC. Valor p - Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica inicial e a terapêutica final se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Mann-Whitney. (pág. 39)

Lista de Acrónimos

CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
COMT	Catecol-o-metiltransferase
DA	Dopamina
DP	Doença de Parkinson
f_i	Frequência absoluta
GABA	Acido gama-amino-butírico
H_0	Hipótese nula
H_1	Hipótese alternativa
HPC	Hospital Pêro da Covilhã
ICOMT	Inibidor catecol-o-metiltransferase
IMAO-B	Inibidor da Monomina Oxidase tipo B
n_i	Número de indivíduos
NMDA	N-metil-D-aspartato
NUDS	<i>Northwestern University Disability Scale</i>
MAO-A	Monomina Oxidase tipo A
MAO-B	Monomina Oxidase tipo B
OMS	Organização Mundial de Saúde
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez em 1817, pelo médico britânico e membro do Colégio James Parkinson (1755-1824), com a publicação do ensaio intitulado “*Essay on the Shaking Palsy*” (“Ensaio sobre a Paralisia Agitante”)¹. Nele foram descritas as principais manifestações clínicas da doença como: “*Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellect being uninjured.*”

A descrição inicial da enfermidade denominada de “paralisia agitante” relata movimentos involuntários, com diminuição da força muscular, com tendência a inclinação do tronco para frente e com alteração da marcha, tendo os sentidos e o intelecto não afectados.

Parkinson forneceu uma descrição detalhada dos sintomas e discutiu, também, o agravamento progressivo da doença¹.

Posteriormente, em 1875, o neurologista francês Jean-Martin Charcot (1825-1893) sugeriu a mudança do nome da doença, de paralisia agitante para Doença de Parkinson, em homenagem à descrição clássica de James Parkinson. Charcot acrescentou várias características clínicas na descrição do quadro clínico, definindo a presença dos chamados sinais cardeais da doença: tremor, bradicinésia, rigidez e instabilidade postural².

Charcot citou a presença do tremor como sintoma cardinal da DP, referindo-se ao início unilateral, geralmente no membro superior, observando-se em repouso. Realizou uma série de estudos comparativos diferenciando o tremor parkinsoniano de outros, como o tremor da esclerose múltipla e o tremor senil. Mencionou, também, a presença de alterações posturais, com a descrição da atitude peculiar do corpo e dos membros, com o olhar fixo, e as tendências de propulsão e retropulsão. A escrita peculiar dos pacientes, com micrografia, bem como a disartria e a hipofonia foram características também descritas. Outra característica de extrema importância na DP, relatada por Charcot, e que não havia sido descrita por James Parkinson, foi a rigidez muscular. A presença de fraqueza muscular foi contestada por Charcot, e foi descrita a presença de bradicinésia. Charcot também discordou da descrição original de James Parkinson quanto à preservação das funções corticais superiores na doença. Ele descreveu a presença de disfunção cognitiva, facto este hoje bastante conhecido. Charcot foi o primeiro neurologista a sugerir um tratamento para a DP. Em 1877, ele iniciou o tratamento com uso de hioscinamida, um precursor dos alcalóides da beladona, com propriedades anticolinérgicas³.

As principais estruturas encefálicas responsáveis pela execução da actividade motora, pelo controlo cognitivo das sequências de padrões motores e que auxiliam na alteração da cronologia e gradação da intensidade dos movimentos, são o córtex frontal, os núcleos da base e os núcleos talâmicos ventrolaterais (Figura 1).

Devemos observar ainda, que o putamen e o núcleo caudado podem ser considerados no aspecto funcional como uma unidade: o neostriado ou estriado⁴. Já o globo pálido e substância negra dividem-se em duas porções cada: o primeiro em medial e lateral enquanto a segunda em *pars compacta* e *pars reticulata*⁵.

O neostriado representa a via de entrada do circuito dos gânglios da base, tendo como principal aferência o córtex motor e áreas associativas. O núcleo caudado recebe um maior número de aferências de áreas associativas e parece estar relacionado a actividades cognitivas como a aprendizagem motora. Já as aferências do putamen são provenientes do córtex motor, parecendo estar envolvido apenas no controle da motricidade⁶.

O neostriado recebe ainda aferências da substância negra *pars compacta*, tendo como neurotransmissor a dopamina. Esta, ao actuar sobre receptores do tipo D2, inibe neurónios estriatais que se projectam para o globo pálido lateral. Por outro lado, ao actuar sobre receptores do tipo D1, excita os neurónios estriatais que se dirigem ao globo pálido medial e substância negra *pars reticulata*. O globo pálido medial e a substância negra *pars reticulata* constituem um complexo, o qual representa a via de saída do circuito dos gânglios da base, com projecções para os núcleos ventral-lateral e ventral-anterior do tálamo, de onde partem fibras para o córtex motor, córtex pré-motor e área motora suplementar. As vias que partem do complexo globo pálido interno/substância negra *pars reticulata* para o tálamo têm como neurotransmissor o ácido gama-amino-butírico (GABA) e exercem actividade inibitória. As fibras que se projectam do tálamo para o córtex são excitatórias, tendo como neurotransmissor o glutamato⁷.

Na DP ocorre perda neuronal da substância negra *pars compacta* e de outros núcleos subcorticais pigmentados comprometendo a via dopaminérgica nigroestriatal⁸.

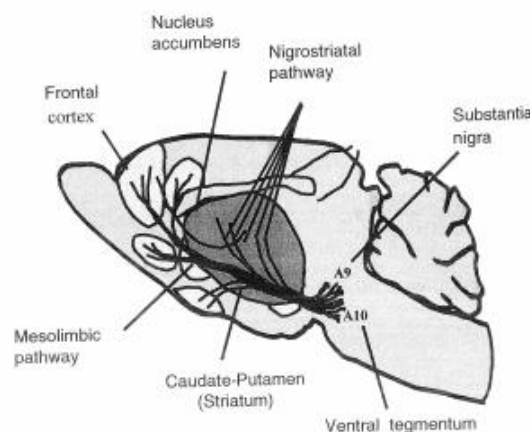


Figura 1 - Estruturas do cérebro envolvidas na actividade motora¹⁰.

Para perceber melhor a sua acção, é importante analisar como se dá a síntese de dopamina. A dopamina é sintetizada a partir do aminoácido L-tirosina por acção da enzima tirosina hidroxilase que o converte em L-DOPA que, posteriormente, é descarboxilado formando-se dopamina. Este neurotransmissor é depois armazenado em vesículas no interior dos neurónios¹⁰.

No entanto, sabe-se que a influência dopaminérgica não é a única que se encontra reduzida; outros circuitos neurológicos também podem ser comprometidos. Os circuitos serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico são exemplos e podem contribuir no surgimento de sintomas cognitivos e comportamentais da DP⁹.

A integração do neostriado com o complexo globo pálido medial/substância negra *pars* reticulata pode ocorrer de duas formas:

Via directa: tem como neurotransmissor o GABA e a substância P, exercendo, por tanto, uma actividade inibitória;

Via indirecta: ocorre através de conexões com o globo pálido lateral e o núcleo subtalâmico. As projecções do neostriado para o globo pálido lateral têm como neurotransmissor o GABA e encefalinas, promovendo uma acção inibitória. As projecções do globo pálido lateral para o núcleo subtalâmico são inibitórias e o seu neurotransmissor também é o GABA. Já as projecções do núcleo subtalâmico para o complexo globo pálido medial/substância negra *pars* reticulata são excitatórias e o neurotransmissor é o glutamato. A integração de todo este sistema está representada na Figura 2¹⁰.

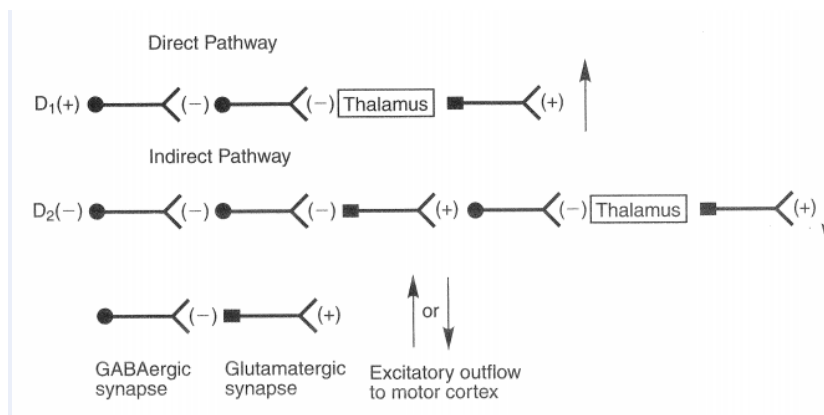


Figura 2- Sistema Motor Extrapiramidal e as alterações que ocorrem na DP¹⁰.

Etiologia e Factores de Risco

A etiologia da doença ainda é desconhecida, contudo supõe-se que a causa seja multifactorial envolvendo vários mecanismos etiopatogénicos como: factores genéticos, neurotoxinas ambientais, *stress* oxidativo, anormalidades mitocondriais e excitotoxicidade¹¹.

Verifica-se um agravamento dos sintomas da DP com a progressão da idade¹². Apesar de quanto mais idoso, maior ser a probabilidade de alguém vir a desenvolver esta condição, a imensa maioria dos casos manifesta-se entre os 50 e os 70 anos de idade. Além disso, é um facto que 5% a 10% dos doentes de Parkinson, possuem uma forma hereditária familiar de transmissão autossómica dominante¹³. Contudo, alguns estudos revelam que a cafeína e a nicotina diminuem o risco de desenvolver a DP¹¹.

Epidemiologia

Tem-se verificado um progressivo aumento da população com idade superior a 65 anos à escala mundial¹⁴. Portugal não foge à excepção mostrando uma realidade semelhante, segundo os números apresentados pelo Instituto Nacional de Estatística (INE). Citando os dados do INE, em Portugal existe um considerável número de idosos, sendo classificados de idosos os indivíduos com mais de 65 anos. Estes indivíduos constituem já cerca de 1,5 milhões num total de 10 milhões de habitantes¹⁵.

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente em idosos, superada apenas pela Doença de Alzheimer. Apresenta uma progressão lenta e afecta principalmente pessoas acima de 50 anos. A DP predomina no sexo masculino (homem-mulher/ 3:2), com início entre os 50 e os 65 anos de idade. A duração média da doença é de oito anos (podendo variar de 1 a 30 anos) e nas formas hereditárias, os sintomas geralmente se iniciam entre os adultos jovens (<45 anos)¹⁶. Afecta principalmente indivíduos caucasianos da Europa, América do Norte, Austrália e África e com menor prevalência nas populações africanas asiáticas¹⁷.

Na Europa esta enfermidade atinge mais de 1 em cada 1000 pessoas; em Portugal, apesar de não existirem estudos epidemiológicos, estima-se que a prevalência da doença afecte cerca de 20 mil pessoas¹⁸. Dentro de 20 anos, estima-se a existência de 30 mil doentes com DP. A esperança média de vida actual destes doentes é de cerca de 15 anos após o início dos sintomas¹⁹.

Dado o crescente envelhecimento da população mundial, estima-se que, em 2020, mais de 40 milhões de pessoas no mundo terão distúrbios motores secundários à DP²⁰.

Se inicialmente os organismos internacionais se preocupavam apenas com o crescimento em número das populações, na segunda metade do século XX, começaram a atribuir maior importância à situação emergente das sociedades envelhecidas com realidades novas e desconhecidas. Pois, com um aumento da idade, aumentam também os riscos de saúde, sendo a doença do Parkinson, um desses casos²¹.

Sintomas

Actualmente é reconhecida a existência de um período anterior ao aparecimento dos primeiros sintomas (período pré-clínico). Neste período, normalmente não existem sintomas perceptíveis, a alteração do olfacto nesta fase pode ser um sintoma útil no diagnóstico inicial da doença²¹. A DP é caracterizada por distúrbios motores e disfunções posturais, possui quatro sinais cardeais característicos: bradicinesia (lentidão do movimento), rigidez muscular, tremor e instabilidade postural²². As principais causas de morte na DP, como consequência da evolução da doença, são infecções respiratórias e urinárias, embolismo pulmonar e complicações após quedas e fracturas.

No entanto os sintomas da DP não se restringem as alterações motoras. Os pacientes podem apresentar sintomas não motores que causam alterações comportamentais e cognitivas. Como exemplos de sinais e sintomas não motores podem ser citados: depressão, demência, ansiedade, alucinações, psicoses, ilusões, perda de peso, transtorno do sono, disfunção autonómica, disfunção eréctil, apatia²³. É comum o indivíduo apresentar ainda escrita diminuída, diminuição do volume da voz e outras complicações tanto na fala como na deglutição²⁴.

Como visto anteriormente, por muito tempo ignorou-se a possibilidade da DP também estar associada a alterações cognitivas. No entanto, hoje, sabe-se que a DP está associada a diversas manifestações neuropsiquiátricas e que as mesmas têm um importante impacto na vida dos pacientes com DP²⁵.

Os distúrbios cognitivos podem ocorrer em qualquer estágio da DP, apesar de serem mais comuns em pacientes com diagnóstico há algum tempo. A detecção precoce desses sintomas é dificultada pelo facto dos mesmos não serem observados claramente na prática clínica.

Como ferramentas auxiliares existem testes cognitivos que procuram estabelecer uma triagem confiável para o posterior diagnóstico de défice cognitivo²⁶.

Diagnóstico

O diagnóstico é principalmente clínico, baseado na história clínica e no exame físico; porém um declínio das funções pode ocorrer antes que ele seja estabelecido²⁷.

Os exames de neuroimagem estrutural (Tomografia Computorizada e Imagem por Ressonância Magnética) ou funcional (Tomografia de Emissão de Positrões e Tomografia Computorizada por Emissão de Fotão Único), particularmente os primeiros são de grande utilidade na diferenciação entre a DP e as síndromes parkinsonianas de diversas etiologias.

Contudo, não há anormalidades evidenciáveis por esses exames que sejam características da DP²⁸. E para isso diversos instrumentos e escalas de avaliação do doente de Parkinson foram criados e são utilizadas amplamente em todo mundo²⁸.

Com o desenvolvimento de novos tratamentos para a DP, tornou-se necessário criar e desenvolver escalas para avaliar a doença²⁸. Essas escalas avaliam desde a condição clínica geral, incapacidades, função motora e mental até a qualidade de vida dos pacientes. Tais instrumentos são importantes tanto no nível clínico quanto científico, pois permitem monitorizar a progressão da doença e a eficácia de tratamentos e fármacos²⁹.

A avaliação dos pacientes com DP requer instrumentos e medidas apropriadas que abordem tanto aspectos específicos da doença quanto aspectos mais genéricos, como força muscular e amplitude de movimento³⁰. É importante que as avaliações possam monitorizar as mudanças funcionais em todos os estágios da doença e, ao mesmo tempo, sejam sensíveis principalmente no que diz respeito à intervenção terapêutica³⁰.

A escala NUDS (*Northwestern University Disability Scale*) foi desenvolvida em 1961 e é constituída por cinco categorias (marcha, higiene pessoal, vestuário, alimentação e fala), cada uma com uma pontuação de 0 a 10 pontos. Quanto maior a pontuação total, melhor a condição do paciente. Ela permite obter uma base de dados onde as mudanças podem ser comparadas em avaliações futuras. O grau de confiabilidade, e segundo os seus autores, é suficiente para que ela seja recomendada para o uso em pesquisas³¹.

A Escala de Hoehn e Yahr, desenvolvida em 1967, procura indicar o estado geral do doente de Parkinson. Na sua forma original, compreende cinco estágios de classificação para avaliar a severidade da DP e abrange, essencialmente, medidas globais de sinais e sintomas que permitem classificar o indivíduo quanto ao nível de incapacidade³².

A escala de Webster é utilizada para a classificação quanto ao estágio de progressão da doença. Esta escala foi criada em 1968 e é composta por 10 itens que avaliam bradicinesia manual, rigidez, postura, balanceio de membros superiores, marcha, tremor, cara, seborreia, fala e cuidados pessoais. A pontuação de cada item varia de 0 a 3. A obtenção da pontuação total entre 1 e 10 pontos refere-se ao estágio leve da doença, entre 11 e 20 pontos ao estágio intermédio e entre 21 e 30 pontos ao estágio grave³³.

Já a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), criada em 1987, é amplamente utilizada para monitorar a progressão da doença e a eficácia do tratamento medicamentoso. Ela surgiu da necessidade de se obter um método uniforme para avaliar os sinais e sintomas da DP. Essa escala avalia os sinais, sintomas e determinadas actividades dos pacientes por meio do auto-relato, da observação clínica e de um exame físico. É composta por 42 itens, divididos em quatro partes: actividade mental, comportamento e humor, exame motor e complicações da terapia medicamentosa³⁴.

Tratamento

Com o aumento da prevalência da DP na população mundial, a meta no atendimento à saúde desses pacientes deixa de ser a de apenas prolongar a vida, mas, principalmente, a de manter sua capacidade funcional, de forma que esse permaneça autónomo e independente pelo maior tempo possível. Pois, sem tratamento a DP progride de 5 a 10 anos até um estágio rígido, acínético, no qual o paciente não consegue cuidar de si mesmo³⁵. O objectivo dos tratamentos é diminuir o mais possível os sintomas e incapacidades causadas pela doença¹⁰.

E para que isso seja uma realidade é necessário que tais pacientes tenham um acompanhamento no que diz respeito à progressão da doença. Apesar de extensa pesquisa, ainda não existe um tratamento que evite a progressão da doença ou que reverta o processo degenerativo.

Existem três categorias principais de tratamento: preventiva (neuroprotectora) para tentar evitar a progressão da doença; sintomática cujo objectivo é restabelecer os níveis normais de dopamina e a cirúrgica³⁶.

Ainda não existem fármacos que curem a doença ou travem a sua progressão natural. Há várias formas de tratamento para a doença, mas a medida mais eficaz consiste em restabelecer a transmissão dopaminérgica, por via directa (levodopa, agonistas da dopamina), via indirecta (Inibidores da Monomina Oxidase (IMAO) e da catecol-o-metiltransferase (ICOMT)), necessária à normal transmissão dos impulsos nervosos e do controlo dos movimentos³⁷.

O uso da levodopa é uma das formas para se restaurar essa neurotransmissão da dopamina e, no presente, é a mais efectiva e viável de toda a terapêutica antiparkinsoniana. A levodopa penetra no sistema nervoso central e, por acção da enzima dopa-descarboxilase cerebral, é convertida em dopamina³⁸.

O surgimento da levodopa revolucionou o tratamento da DP no final da década de 60. A DP tornou-se na primeira doença degenerativa do sistema nervoso a ser tratada com a reposição de neurotransmissores³⁹.

A hipótese clássica do mecanismo de acção central depende da libertação aumentada de dopamina dos neurónios dopaminérgicos não degenerados, pois aquando do início dos sintomas da DP, cerca de 50-60% dos neurónios DA já degeneraram. As enzimas do neurónio degradam a levodopa em dopamina sendo depois libertada na fenda sináptica.

A levodopa nas formulações comerciais disponíveis vem associada a inibidores da descarboxilase periférica para impedir a conversão em dopamina na corrente sanguínea. Existem também outras formulações que permitem uma libertação gradual da levodopa, permitindo uma duração maior do seu efeito⁴⁰.

Deve-se iniciar a terapêutica com levodopa gradualmente e administrá-la distanciada das refeições para otimizar a sua absorção. O ideal é manter a menor dose possível de levodopa e, no caso de o paciente responder a essa terapêutica, mas necessitar de doses além das terapêuticas, os agonistas da dopamina podem também ser associados ao tratamento, no mesmo esquema. Inicialmente começa-se com doses de 50 mg 8-12h. Esta posologia pode ser aumentada semanalmente até conseguir efeito terapêutico. É importante que este aumento seja efectuado progressivamente, para evitar o aparecimento de efeitos secundários, sendo a dose máxima terapêutica de 2000mg diárias⁴¹.

Um pequeno número de pacientes não tem qualquer resposta a doses baixas de levodopa e, neste caso, são mantidos, mesmo em estádios avançados, doses tão altas quanto 1500 mg diárias. No decorrer da DP, num estágio avançado, é frequente ser necessário ajustar a posologia da terapêutica, uma vez que o processo degenerativo das células nigroestriais segue o seu ritmo³⁴.

Apesar do impacto inicial positivo, alguns problemas surgem com o uso de levodopa como terapêutica. A intolerância gastrointestinal (náuseas e vômitos) é um dos efeitos colaterais; além disso, alterações psiquiátricas e hipotensão ortostática foram notadas em alguns pacientes. Essas complicações tornaram-se mais raras quando os inibidores da descarboxilase periférica foram associados à levodopa³⁷. Além disso, o uso do inibidor da enzima COMT, permite inibir a degradação da levodopa, levando a uma melhoria da resposta clínica³⁶.

Passado algum tempo, outros problemas surgiram com o tratamento prolongado, em particular as flutuações motoras e as discinésias induzidas pela levodopa. Sabe-se que cerca de metade dos pacientes, após cinco anos de tratamento com a levodopa, vai apresentar essas complicações⁴². Mais recentemente, tem sido demonstrado que a levodopa não tem acção tóxica nas células do Sistema Nervoso Central e muitas evidências apontam para que o tempo decorrido de doença é que é o factor decisivo para produzir modificações nos circuitos neuronais, favorecendo o aparecimento das flutuações e discinésias⁴³.

Os tipos de flutuação motora mais comuns são a *wearing-off* (deterioração de final de dose) e o fenómeno *on-off* (flutuações aleatórias)⁴⁴.

A deterioração *wearing-off* caracteriza-se por um encurtamento da duração do efeito motor da levodopa, fazendo com que o paciente tenha o benefício da medicação (“estado *on*”) por 2 ou 3 horas, necessitando receber uma nova dose para voltar à mobilidade³⁵. Em alguns pacientes, à medida que a doença progride, o “estado *on*” diminui para 30 ou 40 minutos.

As discinésias são divididas em dois grandes grupos, as do período-*on* e as do período *off*. As discinésias de período *on-off* podem manifestar-se repentinamente acompanhado de situação de acinesia e bloqueio motor³⁵.

Relativamente às outras terapêuticas antiparkinsonianas, sabe-se que as flutuações não acontecem e as discinésias também são incomuns, mesmo quando utilizadas prolongadamente. Apesar da levodopa poder ser utilizada nos vários estádios da DP, segundo a *guideline* SIGN sugere que se utilize em estádios iniciais terapêutica complementar antiparkinsoniana como selegilina, anticolinérgicos (biperideno ou triexifenidila), amantadina e agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, pergolida, pramipexol)²¹.

A selegilina é um fármaco que actua inibindo irreversivelmente a enzima monoaminoxidase B (MAO-B) que é uma enzima com distribuição generalizada no cérebro²⁷. No metabolismo da dopamina cerebral, esta, depois de libertada na sinapse, é re-captada pelo neurónio pré-sináptico. Dentro do neurónio e das células da glia a MAO-B degrada a dopamina. Enquanto a MAO-B parece actuar especificamente sobre a dopamina, a MAO-A preferentemente actua sobre a tiramina, serotonina e norepinefrina. O aumento da disponibilidade da dopamina dentro das células é um dos possíveis mecanismos de acção da fármaco³⁵.

A selegilina é uma boa opção para aqueles pacientes cujos sintomas são leves e não produzam nenhuma alteração motora significativa. Tem como efeito adverso mais frequente a insónia e, por isso, deve-se evitar a tomada do fármaco no período nocturno⁴⁵.

Desde há muito tempo que os anticolinérgicos têm vindo a ser utilizados empiricamente na DP e a sua actuação hoje pode ser explicada pela preponderância de acetilcolina observada no estriado dos pacientes com diminuição da neurotransmissão dopaminérgica a partir da substância negra. Esses fármacos são razoavelmente eficazes sobre o tremor e a rigidez muscular, mas a actuação sobre a acinesia, que é o sintoma mais debilitante da DP, é desprezível³⁷. Estes são reservados para os pacientes com formas unilaterais ou predominantemente assimétricas e nos quais a acinesia não é significativa⁴⁶. O uso é limitado pelo aparecimento de efeitos colaterais periféricos (boca seca, obstipação, retenção urinária, turvação visual) e centrais (sonolência, confusão mental, delírios e alucinações) que são muito mais frequentes a partir dos 65 anos e nos pacientes com algum grau de declínio cognitivo. É importante salientar que os anticolinérgicos são contra-indicados nos pacientes com glaucoma ou com prostatismo⁴⁶.

A amantadina é uma outra opção no tratamento dos pacientes nas fases iniciais da DP. Seu mecanismo de acção não está totalmente esclarecido, mas há evidências de que aumente a libertação da dopamina para a fenda sináptica. Sabe-se que também apresenta um fraco efeito anticolinérgico e mais recentemente foi demonstrado exercer uma acção bloqueadora de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)⁴⁵. O bloqueio dos receptores NMDA é capaz de facilitar a transmissão dopamina no estriado.

Os agonistas da dopamina (DA), ao contrário da selegilina, anticolinérgicos e amantadina, actuam nos receptores da dopamina, não necessitando passar por uma metabolização no neurónio pré-sináptico. Há duas famílias de receptores de DA: os receptores D1, estimuladores da enzima adenilato ciclase, e os receptores D2, indutores de inibição da adenilato ciclase. Os agonistas mais utilizados são a bromocriptina, a pergolida e o pramipexol³⁵.

Teoricamente, os agonistas da dopamina são fármacos mais potentes que os anticolinérgicos e a amantadina (mas menos que a levodopa) e costumam ser reservados para aqueles pacientes um pouco mais sintomáticos. Da mesma forma que a selegilina, o uso dos agonistas da dopamina permite que a introdução da levodopa seja retardada, e com a vantagem de não induzir flutuações do desempenho motor⁴⁵.

As reacções adversas encontradas são desde náuseas, vômitos, hipotensão ortostática, confusão mental a alucinações⁴⁵.

Quando o controle dos sintomas parkinsónicos já não é mais satisfatório com os fármacos anteriormente citados, poderá ocorrer-se a associação de dois ou mais fármacos antiparkinsónicos²¹.

Além disso, caso o paciente esteja a ser tratado com outros antiparkinsónicos que não a levodopa e a doença evolua para uma situação em que a levodopa seja necessária, esta pode ser adicionada ao esquema posológico já utilizado sem modificar a restante da medicação²¹.

Objectivos

Objectivo Geral:

O presente estudo tem como objectivo caracterizar demograficamente os doentes de Parkinson da consulta de Neurologia do Hospital Pêro da Covilhã (HPC), através da consulta de processos clínicos, e avaliar itens importantes relacionados com a terapêutica utilizada e a evolução da doença.

Objectivos específicos:

Como objectivos específicos pretendemos:

- 1) Caracterizar demograficamente a amostra em estudo;
- 2) Caracterizar a amostra no que diz respeito à presença de sintomas motores;
- 3) Avaliar a relação entre a intensidade dos sintomas e o género dos doentes de Parkinson;
- 4) Avaliar a terapêutica actual efectuada pelos doentes de Parkinson;
- 5) Caracterizar a evolução da doença;
- 6) Caracterizar as alterações à terapêutica, nomeadamente quantificar o número de alterações e comparar a terapêutica inicial e final;
- 7) Investigar possíveis motivos para alterações na terapêutica: influência da idade, do género, da presença de comorbilidades e das alterações dos sintomas ao longo do tratamento e evolução da doença;
- 8) Caracterizar a terapêutica com levodopa nomeadamente o que diz respeito às doses diárias utilizadas, relação entre a posologia e o género dos doentes e motivos para o seu abandono.

MATERIAIS E MÉTODOS

A. Tipo de estudo e selecção da amostra

Realizou-se um estudo observacional do tipo descritivo, relativo à consulta de Neurologia do HPC do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB). Foram considerados indivíduos de ambos os sexos e os casos foram seleccionados a partir da base de dados do HPC, tendo-se aplicado os seguintes critérios de selecção (inclusão/exclusão):

Critérios de inclusão

1. Ter diagnóstico clínico de doença de Parkinson há, pelo menos, um ano;
2. Ser seguido na consulta de Neurologia do HPC, entre 1 de Março de 2006 a 10 de Maio de 2011 e ter realizado, no mínimo, duas consultas neste período de tempo.

Critérios de exclusão

1. Ter um pré-diagnóstico clínico de doença de Parkinson ainda não confirmado.

A amostra inicial era constituída por 485 pacientes; depois de aplicados os critérios de selecção obteve-se uma amostra de 91 indivíduos com diagnóstico confirmado de DP.

B. Aspectos Éticos

O estudo foi submetido ao Conselho de Administração do HPC - Covilhã, respeitando todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Normas do Núcleo de Investigação do HPC, tendo sido aprovado por este Órgão. A avaliação pela Comissão ética foi dispensada, uma vez que nos comprometemos a não estabelecer contacto directo com os doentes e a manter confidencialidade dos dados recolhidos (**Anexo 1**).

C. Recolha da Informação

A obtenção de dados foi feita retrospectivamente, por consulta dos processos clínicos, tanto em suporte informático como em suporte papel. No que diz respeito à visualização dos mesmos, esta foi efectuada no HPC no período de 1 de Junho de 2011 a 30 de Junho de 2011.

D. Instrumentos de Avaliação

As variáveis demográficas recolhidas da amostra foram a idade e o sexo dos pacientes. Em relação às variáveis clínicas, recolheu-se informação sobre duração da evolução da doença, medicação, sintomatologia, doses e reacções adversas, de modo a poder avaliar a história da DP na consulta de Neurologia do HPC; para analisar a evolução da sintomatologia motora foi utilizada a escala Webster (**Anexo 2**).

E. Análise Estatística

O trabalho de análise estatística que se apresenta foi realizado com recurso ao software SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 17.0. Ao longo de todo o estudo apenas se consideraram as respostas válidas.

Testou-se a normalidade de todas as variáveis em estudo. Assim, para verificar a normalidade das variáveis utilizou-se o teste de Kolmogorov e o teste de Shapiro. Assim, para as variáveis que apresentavam $\text{sig} > 0,05$ concluiu-se que seguiam uma distribuição normal (que é o caso da idade, sexo, género e terapêutica). Contudo, para as variáveis dose e sintomas, cujo $\text{sig} < 0,05$, concluiu-se que não seguiam uma distribuição normal efectuando-se o teste Mann-Whitney-Wilcoxon. De seguida, para verificar a homogeneidade das variâncias efectuou-se o teste de Levene, em que se $\text{sig} < 0,05$ rejeitava-se a homogeneidade das variâncias.

As variáveis que demonstraram distribuição normal e homogeneidade foram submetidas a testes paramétricos.

As restantes variáveis, por não terem uma distribuição normal e/ou não apresentarem homogeneidade de variâncias, foram submetidas a testes não paramétricos.

O teste paramétrico usado foi o Teste de Fisher, em que analisa duas variáveis. Deste modo, permite comparar as médias das variáveis que seguem distribuição normal e que possuem homogeneidade; para valores de $p < 0,05$ concluiu-se que existia significado estatístico. Por sua vez, as variáveis que não seguiam uma distribuição normal e não tinham homogeneidade entre si efectuou-se o Teste de Kruskal-Wallis e o teste de Mann-Whitney. O teste de Mann-Whitney permitiu analisar em que grupos os parâmetros apresentam diferenças significativas. Tendo em consideração a exactidão que o estudo exige optou-se por definir, para todas as análises inferenciais, um nível de significância de 0,05, ou seja, que se admite um erro de 5%.

Os gráficos foram efectuados usando o programa *Microsoft Office Excel 2007*

RESULTADOS

Neste capítulo, apresentam-se os resultados obtidos da consulta dos processos clínicos, compilados, analisados e interpretados.

No âmbito da estatística descritiva procura-se representar de forma compreensível e sintetizada a informação contida num conjunto de dados. Esta tarefa concretiza-se na construção de tabelas e gráficos e no cálculo de valores que representem a informação contida nos dados.

O objectivo da inferência estatística consiste, em última análise, em fazer previsões a partir da parte para o todo, ou seja, com base na análise de um conjunto limitado de alguns dados (amostra) recolhidos junto de um conjunto total de indivíduos (população), pretendemos caracterizar a população.

A. Farmacoterapia apresentada na última consulta

Pretende-se neste patamar efectuar uma análise descritiva univariável, ou seja descrever as características clínicas apresentadas na última consulta de Neurologia do HPC, pela amostra em estudo.

I. Caracterização demográfica da amostra

Num primeiro patamar apresenta-se de forma sumária a caracterização da amostra em estudo, constituída por 91 indivíduos diagnosticados com DP, há pelo menos, um ano.

Assim, para verificar se a amostra em estudo apresenta normalidade utilizou-se o teste de Kolmogorov e o teste de Shapiro. No **Anexo 3A** encontra-se o resultado deste teste dado pelo programa estatístico SPSS concluindo-se que a amostra da população em estudo segue uma distribuição normal, pois $p < 0,084$.

A DP é uma doença claramente associada à idade e manifesta-se principalmente a partir da sexta década de vida do doente.

Para descrever as características demográficas da amostra foram analisadas as variáveis quantitativas (a idade) e qualitativas (o sexo). A tabela de frequências para as variáveis em

estudo é dada pela Tabela 1 e permitem saber como se distribuiu a amostra segundo a idade e o sexo.

Tabela 1 - Distribuição dos indivíduos por idade e género. *ni* - número de indivíduos; *fi* - % percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo

Caracterização demográfica		Frequência Absoluta (ni)	Frequência Relativa <i>fi</i> (%)
Idade	<70 anos	12	13,2
	70 - 74 anos	9	9,9
	75 - 79 anos	33	36,3
	80 - 84 anos	25	27,5
	≥ 85 anos	12	13,2
Género	Masculino	57	62,6%
	Feminino	34	37,4%

A idade média da amostra em estudo foi $78,3 \pm 6,9$ anos variando entre os 54 e os 93 anos. Agrupando a variável idade em classes, segundo as recomendações da OMS (Organização Mundial de Saúde), temos que 13,2% da amostra é constituída por indivíduos com menos de 70 anos, enquanto que 12% diz respeito a indivíduos com idade igual ou superior a 85 anos. Mais ainda, 9,9 % da nossa amostra diz respeito a indivíduos com idades compreendidas entre 70 e 74 anos, 36,3 % inclui indivíduos com idades entre os 75 e os 79 anos, e 27,5 % compreende indivíduos com idades entre os 80 e os 84 anos. A caracterização dos indivíduos em estudo por género encontra-se evidenciada na Tabela 1, verificando-se que 62,6%, dos doentes de Parkinson são do sexo masculino e 34,5% do sexo feminino (a análise descritiva encontra-se no Anexo 3B).

A DP manifesta-se principalmente na sexta década de vida⁷. Quando analisado por década de vida observou-se que 1 indivíduo (1,1 %) encontrava-se na sexta década, 12 (13,3%) na sétima década, 41 (45,1%) oitava década, 32 (35,2%) na nona década e 5 (5,3%) na décima década de vida.

Seguidamente na Tabela 2 encontra-se a distribuição de frequências relativamente à variável comorbilidades.

Tabela 2 - Distribuição dos indivíduos por comorbilidades. ni - número de indivíduos; fi(%) - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo.

Outros Problemas de saúde	ni	fi (%)
Comorbilidades	Sim	78 85,7%
	Não	13 14,2%

Ao analisar a tabela 2 de frequências verifica-se que mais de metade da amostra (85,7%) possui comorbilidades (hipertensão, artrite, doença cardíaca, diabetes, cancro, asma, psicoses) para além, da DP, enquanto que apenas 14,3 % da nossa amostra não apresentam outras patologias para além da analisada neste estudo.

II. Caracterização clínica da amostra com a doença em estudo

a) Presença de sintomas motores

As manifestações da DP podem diferir amplamente entre indivíduos com a doença. No entanto a rigidez, a bradicinésia, o tremor em repouso e as alterações posturais são dos sinais motores mais característicos da doença. Os sintomas frequentemente iniciam de forma unilateral, tornando-se bilaterais com a progressão da doença; além disso, pronunciam-se por apresentação da lentidão nos movimentos voluntários, expressão facial diminuída, distúrbios do equilíbrio e da marcha, postura em flexão, entre outras alterações. A escala de Webster (Anexo 2) caracteriza a incapacidade motora relativa à presença da DP, sendo composta por dez perguntas que avaliam: bradicinésia das mãos (incluindo a escrita), rigidez, postura, balanceio dos membros superiores, cara, tremor, marcha, fala, seborreia e cuidados pessoais. Para a classificação do paciente quanto ao seu *status* do sintoma, a escala varia de 1 a 30, sendo que de 1 a 10 refere-se ao grau leve, de 11 a 20 refere-se à incapacidade moderada e de 21 a 30 à doença grave ou avançada. A escala possibilita atribuir uma categoria a cada sintoma, 1=ligeiro, 2=moderado e 3=acentuado, permitindo descrever o comprometimento da capacidade motora de cada indivíduo. Assim, de forma a poder avaliar os sintomas motores cardiais da DP quanto à sua gravidade, aplicaram-se os critérios da escala de Webster particularizando-a, apenas para as variáveis de interesse.

Depois de aplicar os critérios da escala de Webster para cada sintoma construiu-se uma tabela de frequências com as variáveis sintomas motores (rigidez, tremor, bradicinésia e instabilidade postural) e intensidade do sintoma (leve, moderado e acentuado).

Tabela 3 - Distribuição de frequências dos sintomas cardeais presentes na última consulta de Neurologia no HPC. ni - número de indivíduos; fi(%) - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo.

Intensidade dos sintomas	Sintomas motores cardeais							
	Rigidez		Tremor		Bradicinésia		Instabilidade Postural	
	ni	fi (%)	ni	fi (%)	ni	fi (%)	ni	fi (%)
Não manifesta Sintoma	36	39,6%	15	16,5%	25	27,5%	50	54,9%
Ligeiro	26	28,6%	47	51,6%	33	36,3%	15	16,5%
Moderado	19	20,9%	20	22,0%	20	22,0%	19	20,9%
Acentuado	10	11,0%	9	9,9%	13	14,3%	7	7,7%

Ao analisar a frequência dos sintomas motores da amostra de 91 doentes, tabela 3, verificamos que 55 indivíduos (60,4%) apresentavam rigidez, 76 (83,5%) formas tremóricas, 66 (72,5%) bradicinésia e 41 (45,1%) instabilidade postural. Deste modo, concluiu-se que o sintoma que se manifesta mais frequentemente é o tremor, seguido da bradicinésia, da rigidez e, por fim, da instabilidade postural. Além disso, verifica-se que uma grande parte dos sintomas dos indivíduos da nossa amostra se encontra na categoria ligeira; particularizando para o sintoma rigidez, em 28,6% dos indivíduos apresentava-se ligeiro, em 20,9% moderado e em 11,0% acentuado; para o sintoma tremor 51,6% dos indivíduos apresentava este sintoma com intensidade ligeira, 22,0% com intensidade moderada e em 9,9% este sintoma manifestava-se de uma forma acentuada; para a bradicinésia, em 36,3% afigurava-se de modo ligeiro, em 20,9% moderada e em 14,3% acentuada; para a instabilidade postural, em 16,5% dos pacientes apresentava-se de modo ligeiro, em 20,9% moderada e em 7,7% acentuada.

b) Avaliação da relação entre a intensidade dos sintomas e o género dos pacientes

Com o objectivo de averiguar se existe independência ou associação entre o género e os sintomas motores (manifestados na última consulta de Neurologia no HPC), escolheu-se o teste de Fisher que é um teste de independência, em tabelas bivariáveis, que permite testar a independência ou associação de duas variáveis qualitativas. Assim, as hipóteses a testar foram as seguintes: H_0 (hipótese nula): não existe dependência entre a intensidade dos

sintomas e o género do indivíduo; H_1 (hipótese alternativa): existe dependência entre a intensidade dos sintomas e o género do indivíduo.

O primeiro passo para averiguar a interligação das duas variáveis, como se pode ver na tabela 4, foi submeter a hipótese nula ao teste Fisher, utilizando o programa estatístico SPSS (no Anexo 4 encontra-se o teste de hipóteses obtido no programa SPSS).

Deste modo, construiu-se uma tabela de frequências com as variáveis intensidade dos sintomas motores cardeais e o género da amostra, representado na tabela 4.

Tabela 4 - Relação entre a intensidade dos sintomas e o género dos pacientes. ni - número de indivíduos; fi(%) - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor p -Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica inicial e a terapêutica final se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer.

Sintomas Inicial	Sexo	Intensidade dos sintomas								Teste de Fisher
		Não manifesta sintoma		Ligeiro		Moderado		Acentuado		
		ni	fi (%)	ni	fi (%)	ni	fi (%)	ni	fi (%)	
Rigidez	Masculino	21	36,8%	6	10,5%	14	24,6%	16	28,1%	$\chi^2 = 2,965$
	Feminino	18	52,9%	3	8,8%	8	23,5%	5	14,7%	p=0,406
Tremor	Masculino	11	19,3%	7	12,3%	21	36,8%	18	31,6%	$\chi^2 = 1,911$
	Feminino	5	14,7%	2	5,9%	17	50,0%	10	29,4%	p=0,601
Bradicinésia	Masculino	19	33,3%	4	7,0%	20	35,1%	14	24,6%	$\chi^2 = 0,559$
	Feminino	13	38,2%	3	8,8%	11	32,4%	7	20,6%	p=0,943
Instabilidade postural	Masculino	37	64,9%	2	3,5%	10	17,5%	8	14,0%	$\chi^2 = 2,977$
	Feminino	23	67,6%	4	11,8%	4	11,8%	3	8,8%	p=0,385

Considerou-se um nível de significância de 5% para o teste de Fisher. Uma vez que os valores de p foram superiores a 0.05, não se pode rejeitar a hipótese nula concluindo-se que não há associação (dependência) entre os sintomas motores e a sua intensidade para pacientes do sexo feminino e masculino, ou seja, a manifestação dos sintomas não se altera segundo o género.

c) Avaliação da terapêutica actual efectuada pelo doente de Parkinson

A Doença de Parkinson é uma doença de carácter progressivo e irreversível e, portanto, necessita de tratamento continuado. Existem vários fármacos para tratar a DP. Os fármacos mais utilizados são a levodopa, os agonistas da dopamina, ICOMT, IMAO-B. Não existe um tratamento óptimo, pois a doença manifesta-se de forma diferente de pessoa para pessoa.

Pretendeu-se construir uma tabela descritiva com a terapêutica actual praticada pelo doente de Parkinson. Verificou-se que os medicamentos antiparkinsónicos associados a uma terapêutica adjuvante foram administrados a 77 indivíduos (86,4%) da nossa amostra, enquanto que 14 indivíduos (15,4%) efectuavam terapêutica antiparkinsónica não associada a fármacos adjuvantes (antidepressivos, benzodiazepinas e neurolépticos).

Para melhor analisar a terapêutica actual, agruparam-se os diversos fármacos antiparkinsónicos segundo os seus mecanismos de acção, as associações estabelecidas (tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição da terapêutica medicamentosa actual dos indivíduos com DP. ni - número de indivíduos; fi(%) - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo.

Terapêutica Medicamentosa		ni	fi (%)
Fármacos antiparkinsónicos	Anticolinérgicos	11	12,0
	Levodopa+ Inibidor da Descarboxilase e/ou inibidor da enzima COMT	64	70,3
	Agonistas da dopamina	35	38,5
	Amantadina	5	5,5
	Inibidor da enzima MAO-B	16	17,5
Número de fármacos antiparkinsónicos	Um medicamento	40	44,0
	Dois medicamentos	36	39,7
	Três medicamentos	12	13,2
	Quatro medicamentos	3	3,3

Em termos de terapêutica o fármaco antiparkinsoniano mais utilizado actualmente para a terapêutica do doente de Parkinson da consulta de Neurologia no HPC é a levodopa associado a um inibidor da descarboxilase e/ou inibidor da enzima COMT, em 70,3% dos indivíduos da amostra, seguido dos agonistas da dopamina (38,5%), dos inibidores da enzima MAO-B (17,5%), dos anticolinérgicos, (12,0%) e, por último, da amantadina (5,5%). Verificou-se ainda que mais de metade dos indivíduos da amostra faz multiterapia, antiparkinsoniana (67,05%).

De seguida avaliou-se a dose diária de levodopa prescrita aos indivíduos da nossa amostra (total de 64 pacientes) (Figura 3). Deste modo, verificação a posologia da levodopa ao longo de dois pontos de análise.

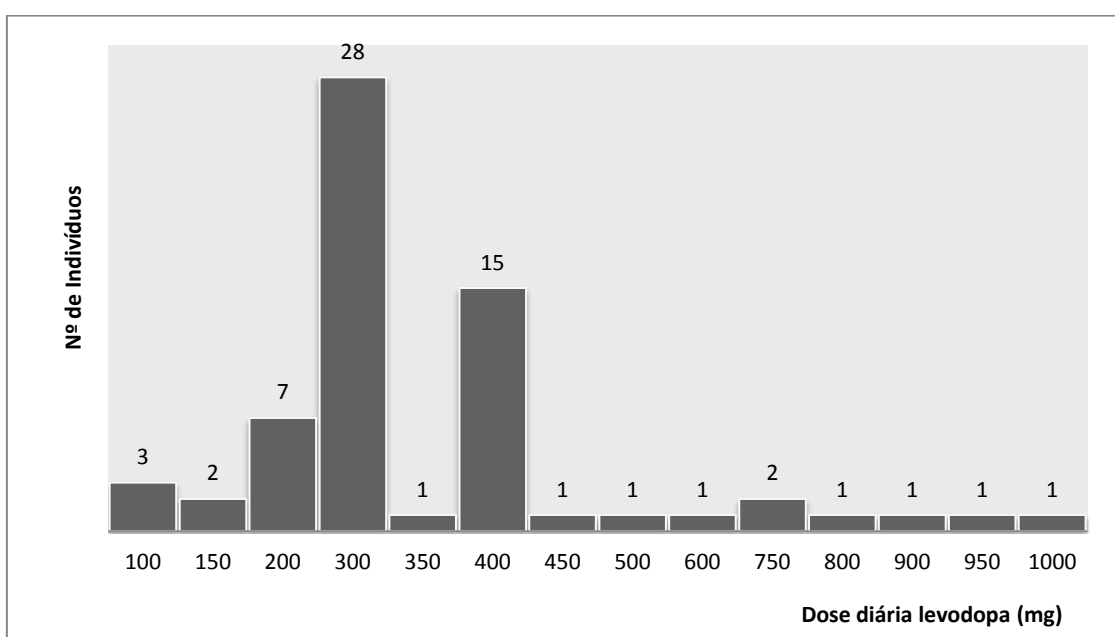


Figura 3 - Dose diária de levodopa (mg) utilizada pela amostra na última consulta de Neurologia no HPC.

Verifica-se que a dose de 300 mg/dia é a mais utilizada por 28 indivíduos, seguida da dose 400 mg/dia em 15 indivíduos, 200 mg/dia por 7 indivíduos, 100 mg/dia por 3 indivíduos, a de 150 mg/dia e as doses de 350, 450, 500, 600, 800, 900, 950 e 1000 mg/dia por 1 indivíduo cada.

De seguida, verificou-se quantas vezes ao dia os indivíduos em análise tomam levodopa, representado na figura 4.

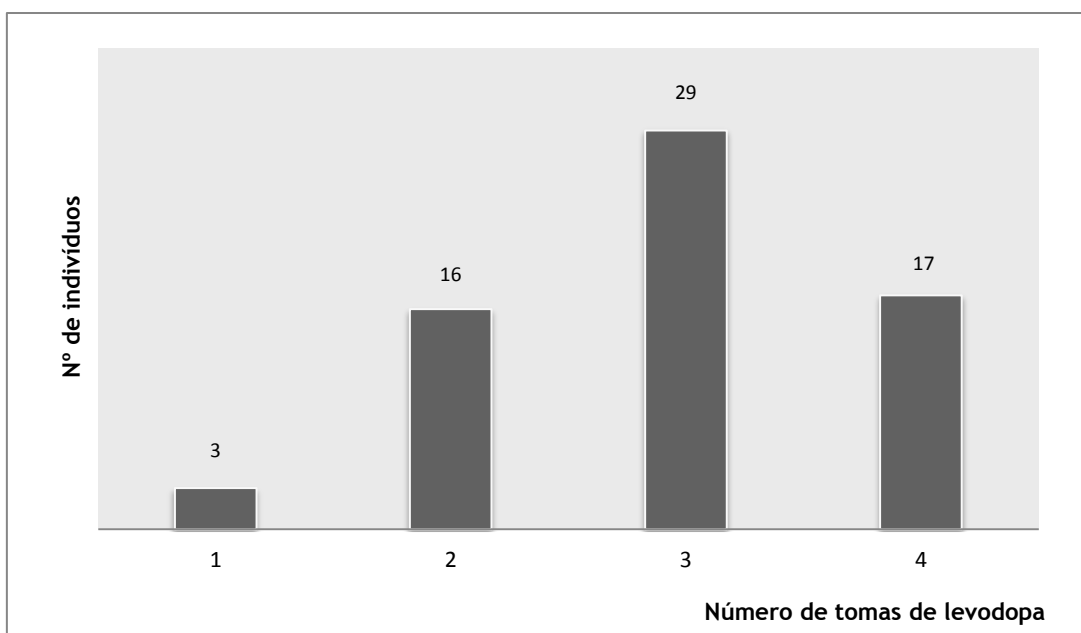


Figura 4 - Frequência de administração de levodopa.

Ao analisar a figura 4 verifica-se que 3 indivíduos efectuam 1 toma, 16 indivíduos 2 tomas, 29 indivíduos 3 tomas e 17 indivíduos 4 tomas por dia.

B. Evolução e o controlo da doença.

Neste patamar pretende-se averiguar quais os factores que foram alterando ao longo da progressão da doença. Deste modo, definiram-se dois pontos de estudo: o ponto inicial foi considerado a consulta em que o médico definiu clinicamente que o doente tinha a DP; o ponto final foi considerado a última consulta que o doente frequentou. É recomendável instituir o tratamento sintomático no momento do diagnóstico. Pacientes com incapacidade funcional causada pelos sintomas parkinsónicos também devem receber tratamento sintomático.

Para concretizar o objectivo recorreu-se a testes estatísticos adequados, atendendo às características das variáveis e ao tipo de relação que se pretendeu analisar, pois o tipo de análise estatística a efectuar depende em grande parte do tipo de variáveis em análise. Assim, para além da análise estatística denominada inferencial, em que se comparam dois grupos permitindo generalizar as conclusões para a população em estudo com probabilidade de erro conhecido, também se afectou uma análise descritiva.

i. Caracterização da evolução da doença

Com o objectivo de caracterizar a evolução da doença, avaliou-se o tempo médio de evolução da doença após o diagnóstico clínico assim como o número médio de consultas efectuadas durante esse período (tabela 6).

Tabela 6 - Duração da evolução da doença e número médio de consultas efectuadas pelos indivíduos com DP.

Variáveis	Média (\bar{x})	Desvio-padrão (s)
Evolução da doença		
Tempo médio de evolução da doença após o diagnóstico clínico	3,0	1,5
Consultas		
Número médio de consultas	5	3,8

O tempo médio de evolução da doença após o diagnóstico clínico confirmado foi de $3,0 \pm 1,5$ anos (mínimo de 1 ano e um máximo de 8 anos) com uma média de $5 \pm 3,8$ consultas (mínimo de 2 consultas e um máximo de 13 consultas).

ii. Caracterização das alterações da terapêutica

a) Número de alterações na terapêutica

De modo, a analisar a complexidade da instituição da terapêutica contabilizou-se o número de alterações que os indivíduos efectuaram, contando com mudança de fármaco, associação de outros fármacos ou ajuste de dose.

Tabela 7 - Distribuição do número de alterações na terapêutica efectuada até à última consulta de Neurologia do HPC.

Número de alterações na terapêutica	Média (\bar{x})	Desvio-padrão (s)
Uma alteração	11	
Dois alterações	36	
Três alterações	26	13,1
Quatro alterações	8	
Cinco alterações	4	
Seis alterações	6	

Assim, verificou-se que 36 dos 91 indivíduos fizeram duas alterações na terapêutica, enquanto que 26 indivíduos fizeram 3 alterações, 11 indivíduos uma alteração, 8 indivíduos quatro alterações e 4 indivíduos duas alterações. Por último, verificou-se a existência de seis alterações na medicação efectuada por seis indivíduos.

b) Comparação da terapêutica inicial e final e análise de possível relação entre elas

Na DP frequentemente é necessária a combinação de fármacos de diferentes classes para melhor controlo dos sintomas. Inicialmente, a utilidade da levodopa estava limitada pelo espectro de reacções adversas periféricas que induzia, mas a associação da levodopa a um inibidor da descarboxilase dos aminoácidos (carbidopa ou benzerazida) praticamente suprime esse tipo de reacções adversas. Actualmente, a levodopa isolada já não está no mercado. A levodopa só está disponível comercialmente em associação com inibidores da descarboxilase dos aminoácidos. Mais recentemente, foi comercializada uma associação tripla (levodopa, carbidopa e entacapona). Deste modo, uma vez que a levodopa não é utilizada em monoterapia durante o estudo quando se referir a levodopa refere-se a esta associação.

Pretendeu-se centrar a pesquisa na levodopa pois é o agente farmacológico mais eficaz para a doença de Parkinson e continua a ser o principal tratamento para pacientes sintomáticos; além disso é o fármaco mais utilizado pela amostra em estudo.

Deste modo, construiu-se uma tabela de frequência com a terapêutica inicial e final segundo as associações levodopa+ inibidor da descarboxilase e/ou inibidor da enzima COMT, terapêutica

complementar antiparkinsónica (constituída pelos agentes anticolinérgicos, agonistas da dopamina, amantadina e IMAO-B) ou a associação de ambas.

Seguidamente, tabela 8, apresenta-se a caracterização da forma como se distribui a medicação no momento inicial (Anexo 5A) e final (Anexo 5B).

Tabela 8 - Tabela de frequência da terapêutica efectuada pelo doente de Parkinson na consulta de Neurologia do HPC durante o tempo do diagnóstico da DP. ni - número de indivíduos; fi(%) - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo.

Terapêutica	Inicial		Final	
	ni	fi(%)	ni	fi (%)
Levodopa	35	38,5%	24	26,4%
Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsónica	26	28,5%	40	44,0%
Terapêutica complementar antiparkinsónica	30	33,0%	27	29,6%

Assim, constata-se que a na terapêutica inicial a levodopa é utilizada em 38,5% dos casos; no entanto, a terapêutica final verificada na última consulta consiste na associação levodopa e terapêutica complementar antiparkinsónica em 44% dos casos.

Com o objectivo de investigar se a terapêutica inicial é dependente da terapêutica final utilizou-se o mesmo método de análise utilizado na hipótese em que se testa a relação entre o sintoma e o género.

Ao se observar a tabela 9 conclui-se à partida que na sua maioria os indivíduos usam como terapêutica principalmente a levodopa tanto em monoterapia como em politerapia. Perante esta situação, é levado a crer que existe dependência entre a terapêutica efectuada inicialmente e a terapêutica na última consulta de seguimento.

No entanto, de forma a confirmar a conclusão retirada acima optou-se por recorrer ao teste de independência de Fischer com o intuito de comparar a terapêutica final com a terapêutica inicial. Se as diferenças existentes entre estes dois valores não forem consideradas significativamente diferentes, as variáveis são independentes, ou seja, existe relação entre as terapias. Caso contrário, rejeita-se a hipótese de independência, ou seja não existe qualquer relação entre as terapêuticas. De notar que o teste de Fisher apenas informa sobre a

independência entre as variáveis mas nada diz sobre o grau de associação existente. As hipóteses testadas foram as seguintes:

H_0 : A terapêutica inicial e a terapêutica final são variáveis independentes

H_1 : Existe dependência entre a terapêutica final e a terapêutica inicial

A tabela 9 explicita a relação de associação entre a terapêutica inicial e final (**Anexo 6**) apresentando a frequência e percentagem de cada um dos casos e o valor e respectiva significância do teste de Fisher.

Tabela 9 - Análise da relação entre a terapêutica inicial e final. ni - número de indivíduos; fi(%) - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor p -Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica inicial e a terapêutica final se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer.

Terapêutica Inicial	Terapêutica Final						Teste de Fisher
	Levodopa		Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsonica		Terapêutica complementar antiparkinsonica		
	ni	fi (%)	ni	fi (%)	ni	fi (%)	
Levodopa	11	31,4%	20	57,1%	4	11,4%	
Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsonica	11	42,3%	11	42,3%	4	15,4%	$\chi^2 = 25,937$ p<0,001
Terapêutica complementar antiparkinsonica	2	6,7%	9	30,0%	19	63,3%	

Relativamente à relação entre a terapêutica inicial e final constata-se que dos indivíduos que começaram por tomar levodopa, 31,4% mantiveram a terapêutica, 57,1% passaram a tomar também outros medicamentos antiparkinsonicos e apenas 11,4% mudaram a terapêutica para terapêutica complementar antiparkinsonica. Dos indivíduos que começaram por tomar levodopa e terapêutica complementar antiparkinsonica, 42,3% passaram a tomar apenas levodopa, 42,3% mantiveram a terapêutica e apenas 15,4% mudaram para a terapêutica complementar antiparkinsonica. Finalmente, dos indivíduos que começaram por tomar terapêutica complementar antiparkinsonica apenas 6,7% mudou para levodopa, 30,0% mudaram para levodopa e terapêutica complementar antiparkinsonica e 63,3% mantiveram a terapêutica. O teste de Fisher aplicado a este conjunto de dados revela a existência de uma relação estatisticamente significativa de dependência entre a terapêutica inicial e a terapêutica final

($p < 0,001$). Assim, rejeita-se a hipótese nula concluindo-se que há associação (dependência) entre as duas variáveis aleatórias.

iii. Avaliação dos motivos para alteração da terapêutica

A natureza progressiva da DP e suas manifestações clínicas (motoras e não motoras), associadas a efeitos colaterais precoces e tardios da intervenção terapêutica, tornam o tratamento da doença bastante complexo. A escolha do medicamento mais adequado deverá levar em consideração factores como estágio da doença, a sintomatologia presente, a ocorrência de efeitos colaterais, a idade do paciente, os medicamentos em uso e seu custo.

Em resumo, o tratamento da DP deve visar à redução da progressão da doença e o controlo dos sintomas (tratamento sintomático), tendo em conta os critérios inter-individuais de cada indivíduo.

a) Influência da idade na terapêutica utilizada

Há circunstâncias nas quais é preferível iniciar-se o tratamento sintomático com levodopa ao invés da outra terapia antiparkinsoniana: idade deve ser considerada quando o tratamento com antiparkinsonianos for iniciado. Se, por um lado, pacientes mais jovens apresentam risco elevado de flutuações induzidas pela levodopa, pacientes acima de 70 anos possuem pouco risco de desenvolver complicações motoras com a administração do fármaco²¹. Neste sentido, pretendeu-se investigar se a terapêutica é alterada segundo a idade do paciente. Para responder a esta hipótese utilizou-se o mesmo método de análise utilizado na hipótese em que se testa a relação entre a terapêutica inicial e a terapêutica final, nomeadamente.

Analizou-se a relação de associação entre a idade e terapêutica inicial e final. Para testar esta hipótese recorreu-se ao teste de Fisher, uma vez que as variáveis apresentam distribuição normal, de modo a identificar as diferenças existentes entre os valores observados e os esperados, no caso de estas variáveis serem independentes. As hipóteses a testar foram as seguintes:

H₀: A terapêutica e a idade são variáveis independentes

H₁: Existe dependência entre as variáveis idade e a terapêutica

A tabela 10 mostra a frequência e percentagem de cada um dos casos e o valor e respectiva significância do teste de Fisher entre a idade e terapêutica inicial (**Anexo 7A**) e final (**Anexo 7B**).

Tabela 10 - Relação entre a idade dos pacientes e a medicação inicial e final; ni - número de indivíduos; fi(%) - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor p - Probabilidade de as diferentes terapêuticas e a idade se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer.

Idade	Terapêutica Inicial						Teste de Fischer	Terapêutica Final						Teste de Fischer
	Levodopa		Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsoniana		Terapêutica complementar antiparkinsoniana			Levodopa		Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsoniana		Terapêutica complementar antiparkinsoniana		
	ni	fi (%)	ni	fi (%)	ni	fi (%)		ni	fi (%)	ni	fi (%)	ni	fi (%)	
< 70 anos	1	8,3%	5	41,7%	6	50,0%		2	16,7%	2	16,7%	8	66,7%	
70 - 74 anos	2	22,2%	2	22,2%	5	55,6%		1	11,1%	5	55,6%	3	33,3%	
75 - 79 anos	17	51,5%	9	27,3%	7	21,2%	$\chi^2_F = 11,040$ p=0,188	6	18,2%	20	60,6%	7	21,2%	$\chi^2_F = 16,874$ p=0,020
80 - 84 anos	9	36,0%	8	32,0%	8	32,0%		8	32,0%	10	40,0%	7	28,0%	
≥ 85 anos	6	50,0%	2	16,7%	4	33,3%		7	58,3%	3	25,0%	2	16,7%	

Nas figuras 5 e 6 encontra-se representado graficamente a distribuição do uso da terapêutica inicial e da terapêutica final segundo a idade, respectivamente.

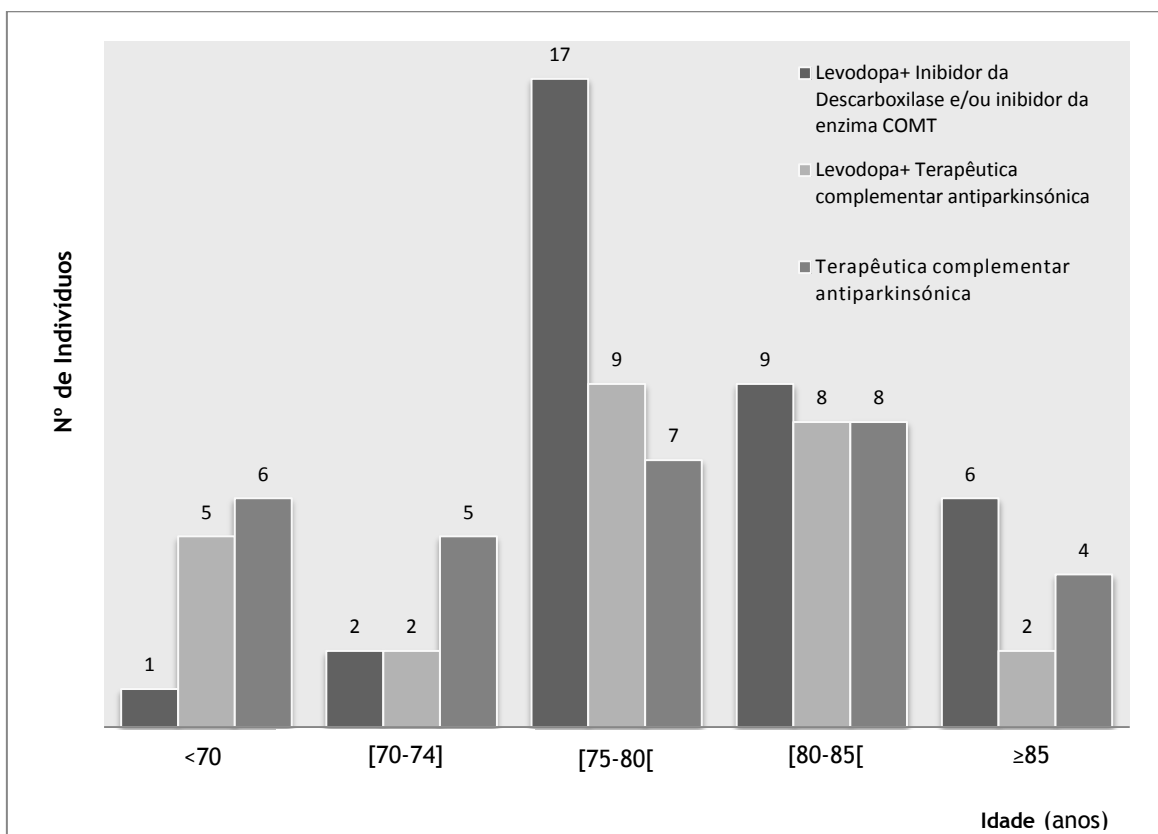


Figura 5 - Representação gráfica da distribuição do uso da terapêutica inicial segundo a idade.

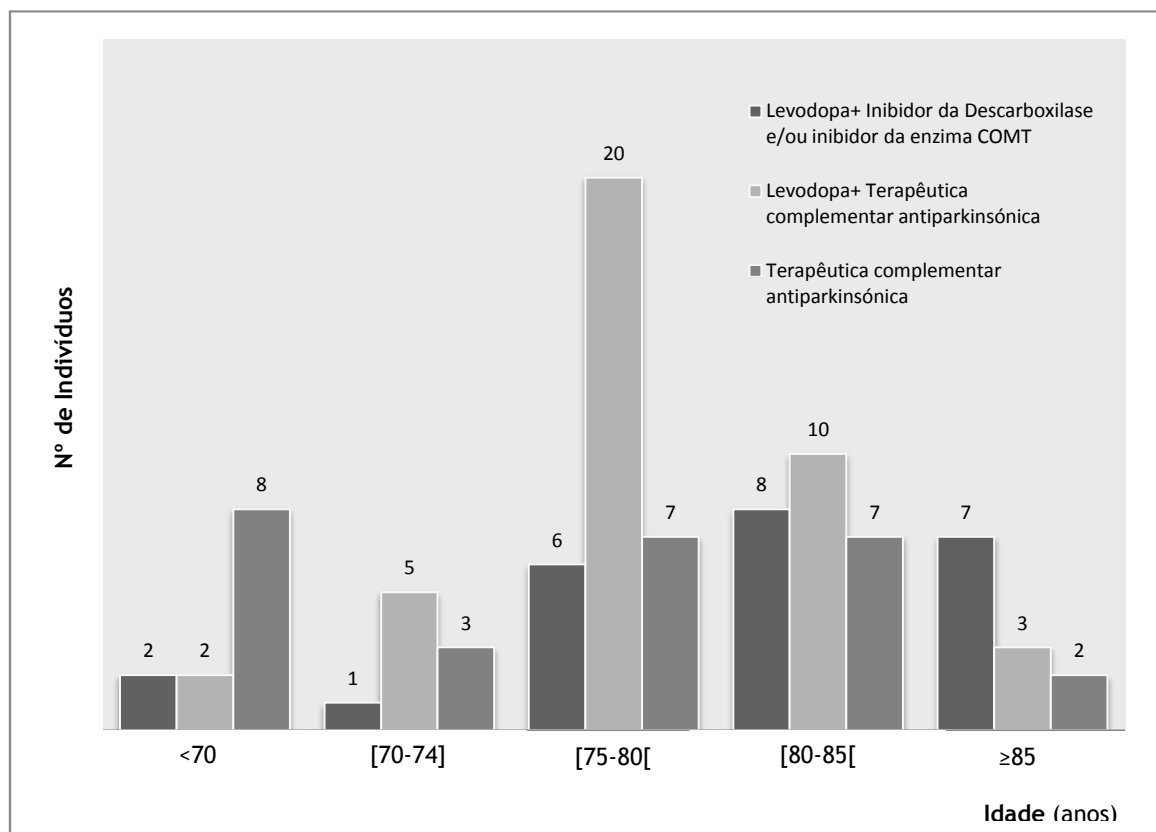


Figura 6 - Representação gráfica da distribuição do uso da terapêutica final segundo a idade.

Relativamente à terapêutica inicial apesar de não revelar um resultado estatisticamente significativo na relação com variável dependente, a idade, originou um valor de p muito elevado, $p < 0,2$.

O teste de Fisher revela a existência de uma relação estatisticamente significativa de dependência apenas entre a medicação final e a idade do indivíduo ($p=0.02$) que se traduz por uma maior utilização por parte do medicamento levodopa a partir dos 85 anos em detrimento de outros medicamentos antiparkinsonianos, ou seja, à medida que as idades aumentam aumenta a utilização de levodopa tenderá a aumentar.

A relação entre a idade e a terapêutica inicial não originou valores de p muito elevado, mostrando que menor é a probabilidade de o efeito estimado se dever ao acaso.

b) Influência do género na terapêutica utilizada

Para além da influência da idade, pretendeu-se também investigar a hipótese se a terapêutica é alterada segundo o género dos pacientes.

As figuras 7 e 8, mostram a distribuição da amostra segundo o género na utilização da terapêutica.

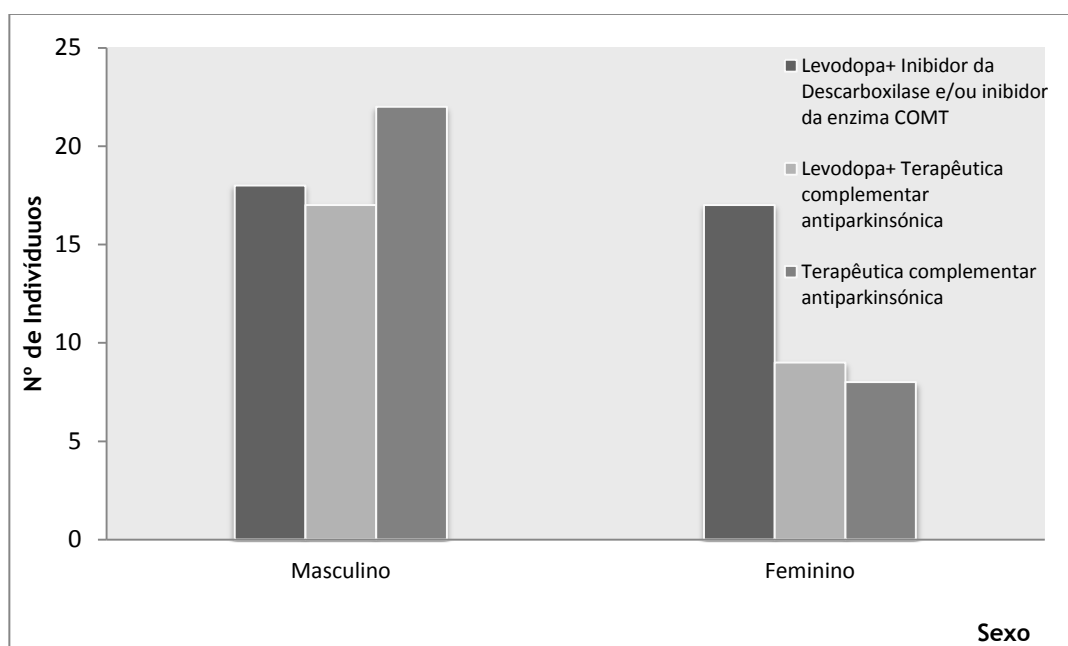


Figura 7 - Representação gráfica da distribuição do uso da terapêutica inicial segundo o género.

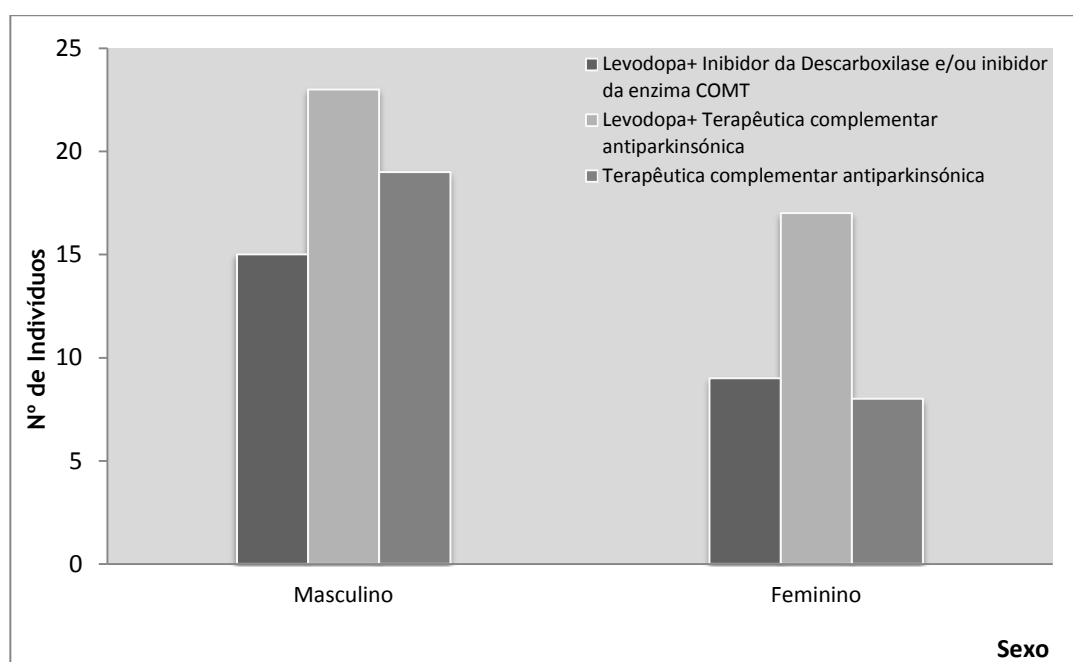


Figura 8 - Representação gráfica da distribuição do uso da terapêutica final segundo o género.

Ao analisar as figuras 7 e 8 da distribuição dos indivíduos segundo o sexo e a terapêutica verificamos que os dados se distribuem nas mesmas proporções. Assim numa primeira observação, pode se concluir não há diferença da utilização da terapêutica segundo o sexo.

Contudo, esta análise não é a mais correcta e precisa. Por isso, devem-se quantificar as diferenças existentes entre os valores observados e os esperados, no caso destas variáveis serem independentes. Para isto utilizou-se o mesmo método de análise usado na hipótese em que se testa a relação entre a terapêutica inicial e a terapêutica final, teste de Fisher, formulando as seguintes hipóteses:

H_0 : A terapêutica e o género dos indivíduos são variáveis independentes

H_1 : Existe dependência entre as variáveis terapêutica e o género dos indivíduos

A tabela 11 contém uma representação dos gráficos acima mencionados segundo a frequência das variáveis género e terapêutica inicial (**Anexo 8A**) e terapêutica final (**Anexo 8B**).

Tabela 11 - Relação entre género e a terapêutica inicial e final; ni - número de indivíduos; fi(%) - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor p -Probabilidade de as diferenças entre as diferentes terapêuticas em relação ao género da amostra se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer.

Género	Terapêutica Inicial						Teste de Fisher	Terapêutica Final						Teste de Fisher
	Levodopa		Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsonica		Terapêutica complementar antiparkinsonica			Levodopa		Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsonica		Terapêutica complementar antiparkinsonica		
	ni	fi (%)	ni	fi (%)	ni	fi (%)		ni	fi (%)	ni	fi (%)	ni	fi (%)	
Masculino	18	31,6%	17	29,8%	22	38,6%		15	26,3%	23	40,4%	19	33,3%	
							$\chi^2 = 3,353$ p=0,192							$\chi^2 = 1,139$ p=0,563
Feminino	17	50,0%	9	26,5%	8	23,5%		9	26,5%	17	50,0%	8	23,5%	

Ao analisar a tabela de frequências verifica-se que 38,6% da amostra do sexo masculino inicialmente utiliza terapêutica complementar antiparkinsonica, enquanto que como terapêutica final existe preferência pelo uso de levodopa e terapêutica complementar antiparkinsonica. Para o sexo feminino, representado em menor número que o sexo masculino, metade da amostra faz uso de levodopa como terapêutica inicial, enquanto que como terapêutica final utiliza levodopa e terapêutica complementar antiparkinsonica.

Considerou-se um nível de significância da estatística inferior a 5%, no teste de Fisher. A relação entre as variáveis terapêutica e o género da amostra não revelam resultados estatisticamente significativos, contudo estas variáveis têm alguma importância para a investigação.

c) Influência da presença de comorbilidades na escolha da terapêutica a utilizar

A presença de comorbilidades pode também determinar a escolha do medicamento a ser adoptado. Assim, investigou-se a hipótese de a terapêutica ser alterada segundo a existência de comorbilidades.

Para avaliar esta hipótese utilizou-se o mesmo método de análise utilizado para o estudo da relação entre a terapêutica inicial (**Anexo 9A**), a terapêutica final (**Anexo 9B**), e os resultados obtidos encontram-se representados na tabela 12.

Tabela 12 - Relação entre as comorbilidades e a terapêutica inicial e final. ni - número de indivíduos; fi(%) - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor p -Probabilidade de as diferenças entre as diferentes terapêuticas e o género da amostra se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer.

Terapêutica	Outras doenças	Fármacos antiparkinsónicos						Teste de Fisher
		Levodopa		Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsónica		Terapêutica complementar antiparkinsónica		
		ni	fi (%)	ni	fi (%)	ni	fi (%)	
Inicial	Sim	30	41,7%	17	23,6%	25	34,7%	$\chi^2 = 3,887$
	Não	5	26,3%	9	47,4%	5	26,3%	p=0,142
Final	Sim	18	25,0%	31	43,1%	23	31,9%	$\chi^2 = 0,945$
	Não	6	31,6%	9	47,4%	4	21,1%	p=0,646

A tabela de frequências relativamente à terapêutica no ponto inicial do estudo para os indivíduos que têm mais do que uma doença no seu historial clínico mostra que 41,7% dos indivíduos analisados fazem como terapêutica levodopa, 23,6% fazem levodopa e terapêutica complementar antiparkinsónica, enquanto que 34,7% fazem apenas terapêutica complementar antiparkinsónica. Nas situações em que a única doença existente é a DP, 26,3% dos indivíduos fazem como terapêutica levodopa, 47,4% fazem levodopa e terapêutica complementar antiparkinsónica, e a normalidade de todas as variáveis em estudo 26,3% fazem terapêutica complementar antiparkinsónica. Relativamente à terapêutica considerada final, dos indivíduos que têm comorbilidades 25,0% fazem levodopa como terapêutica, 43,1% fazem levodopa e terapêutica complementar antiparkinsónica, e 31,9% fazem terapêutica complementar

antiparkinsónica. Já para os indivíduos que só possuem a DP como enfermidade, 31,6% fazem levodopa como terapêutica, 47,4% levodopa como terapêutica, e 21,1% terapêutica complementar antiparkinsónica.

d) Relação entre alterações nos sintomas e a escolha da terapêutica a utilizar

A levodopa é o fármaco preferido para o tratamento da DP numa fase já avançada ou ainda moderada³⁷. A rigidez, a lentidão, a postura e os tremores melhoram com o uso da levodopa²¹. No entanto, com o tempo, a sintomatologia parkinsónica piora e a necessidade de medicamentos sintomáticos aumenta. O grau de resposta aos medicamentos vai decrescendo com a progressão da doença e novos sintomas vão surgindo. Um objectivo desejado seria reduzir ou interromper esta progressão.

Anteriormente neste estudo verificou-se a existência de uma relação de dependência entre a terapêutica utilizada inicialmente e a terapêutica que o doente fez na última consulta. No entanto, esta conclusão não nos permite tirar quaisquer conclusões em relação ao facto de a alteração de terapêutica de consulta para consulta se dever à uma alteração dos sintomas. Para responder a esta questão, recorreremos ao teste de Wilcoxon pelo facto das duas amostras serem não paramétricas, como recomenda Maroco⁴⁷. A verificação da não normalidade de distribuição das variáveis em análise foi feita pelo Teste Kolmogorov-Sminorv.

O teste de Wilcoxon permite análises não paramétricas, ou seja, permite comparar dois grupos independentes. A escala utilizada foi a de Webster (**Anexo 2**), em que 1 representa a presença de um sintoma leve, 2 um sintoma moderado, 3 um sintoma acentuado e 0 a inexistência de sintoma.

Assim, com o teste de Wilcoxon, pretende-se testar se as distribuições têm um formato idêntico e localizações centrais iguais. Para isso, formularam-se as seguintes hipóteses a testar:

H₀: Existe igualdade na mediana dos sintomas iniciais e finais

H₁: A mediana diferente entre os sintomas iniciais e finais

A tabela 13 apresenta de forma resumida, para cada tipo de terapêutica final, a mediana de cada um dos sintomas motores cardeais em análise quer no momento inicial quer no momento final, o valor do teste de Wilcoxon e a respectiva significância (a análise estatística encontra-se no **Anexo 10** para cada sintoma).

Tabela 13 - Representação das medianas dos sintomas motores cardeais na terapêutica final. ni - número de indivíduos; fi(%) - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; SI - sintoma inicial; SF - sintoma final da última consulta; Valor *p* -Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica final e os sintomas se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Wilcoxon.

Terapêutica Final	Sintomas motores cardeais											
	Rigidez			Tremor			Bradícinésia			Instabilidade postural		
	SI	SF	Teste de Wilcoxon	SI	SF	Teste de Wilcoxon	SI	SF	Teste de Wilcoxon	SI	SF	Teste de Wilcoxon
Levodopa	1,0	0,5	Z=-1,291 p=0,197	2,0	1,0	Z=-2,711 p=0,007	2,0	2,0	Z=-2,000 p=0,046	0,0	0,5	Z=-0,054 p=0,957
Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsonica	2,0	1,0	Z=-1,257 p=0,209	2,0	1,0	Z=-4,004 p<0,001	2,0	1,0	Z=-,969 p=0,332	0,0	0,0	Z=-1,072 p=0,284
Terapêutica complementar antiparkinsonica	0,0	0,0	Z=-2,029 p=0,042	2,0	1,0	Z=-2,826 p=0,005	1,0	1,0	Z=-1,355 p=0,175	0,0	0,0	Z=-0,081 p=0,935

Relativamente às alterações de sintomas verificou-se, através do recurso ao teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras emparelhadas, a existência de diferenças estatisticamente significativas em função da medicação final para o sintoma rigidez, tremor e bradicinesia. Assim, particularizando para cada tipo de terapêutica na última consulta de Neurologia, podemos referir que quando o doente toma levodopa reconhecem-se alterações estatisticamente significativas ao nível dos sintomas tremor e bradicinesia. Já para a terapêutica levodopa com terapêutica complementar antiparkinsonica constata-se alterações estatisticamente significativas ao nível do sintoma tremor e para a terapêutica complementar antiparkinsonica constata-se alterações estatisticamente significativas ao nível dos sintomas rigidez e tremor. Os resultados sugerem que alguns sintomas são alterados devido à utilização do plano terapêutico em análise. Contudo, ao avaliarmos a mediana do sintoma rigidez no ponto final e no ponto inicial verifica-se que esta não se alterou. Deste modo, embora haja alterações estatísticas, e o valor *p* está muito próximo de 0,05 (*p*=0,042) poderá colocar-se a hipótese que a terapêutica complementar poderá não ter alterado este sintoma. O mesmo acontece para o sintoma bradicinesia (*p*=0,046), cuja mediana do sintoma não se alterou quando a terapêutica foi a levodopa. Como alguns valores *p* para o sintoma rigidez e toda a terapêutica antiparkinsonica são baixos, para o teste de Wilcoxon, conclui-se que a diferença entre os sintomas na primeira consulta com diagnóstico terapêutico e a última consulta de seguimento no HPC é estatisticamente significativa, sugerindo os resultados descritivos uma

alteração dos sintomas clínicos e, conseqüentemente, uma eficácia clínica pela última terapêutica prescrita ao doente com DP.

Assim, para valores de $p < 0,05$, rejeita-se H_0 , pois existe evidência que favoreça a desigualdade da medianas inicial e final para o sintoma tremor, rigidez e bradicinesia dependendo da terapêutica.

Desta análise conclui-se que existe alteração do sintoma tremor para todas as terapêuticas antiparkinsónicas.

e) Relação entre a terapêutica e a evolução dos sintomas

Nesta fase do trabalho pretende-se investigar se existe uma relação entre a terapêutica e o estágio da doença. Assim, para responder a esta questão emparelharam-se as variáveis terapêuticas com o *status* dos sintomas iniciais e finais e utilizou-se o mesmo método de análise usado na hipótese em que se testa a relação entre a terapêutica inicial e a terapêutica final. As hipóteses a testar foram as seguintes:

H_0 : A terapêutica e o *status* do sintoma dos indivíduos são variáveis independentes

H_1 : Existe dependência entre as variáveis terapêutica e o *status* do sintoma dos indivíduos

Os resultados encontram-se representados nas tabelas 14 (Anexo 11A) e 15 (Anexo 11B).

Tabela 14 - Distribuição da frequência da terapêutica e do *status* do sintoma inicial. n_i - número de indivíduos; $f_i(\%)$ - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor p - Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica inicial e a terapêutica final se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer.

Terapêutica Inicial	Status inicial						Teste de Fisher
	Status sintoma Leve		Status sintoma Moderado		Status sintoma Acentuado		
	n_i	$f_i(\%)$	n_i	$f_i(\%)$	n_i	$f_i(\%)$	
Levodopa	28	80,0%	5	14,3%	2	5,7%	
Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsónica	21	80,8%	2	7,7%	3	11,5%	$\chi^2 = 8,590$
Terapêutica complementar antiparkinsónica	18	60,0%	11	36,7%	1	3,3%	$p^* = 0,051$

Tabela 15 - Distribuição da frequência da terapêutica e do *status* do sintoma final. ni - número de indivíduos; fi(%) - percentagem de indivíduos calculada dentro de cada grupo; Valor *p* -Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica inicial e a terapêutica final se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Fischer.

Terapêutica Final	Status Final						Teste de Fisher
	Status sintoma: Leve		Status sintoma: Moderado		Status sintoma: Acentuado		
	ni	fi (%)	ni	fi (%)	ni	fi (%)	
Levodopa	15	62,5%	4	16,7%	5	20,8%	
Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsoniana	28	70,0%	8	20,0%	4	10,0%	$\chi^2 = 3,625$ $p=0,463$
Terapêutica complementar antiparkinsoniana	20	74,1%	6	22,2%	1	3,7%	

Ao analisar a tabela 14 de frequências para a terapêutica inicial verifica-se que quando os indivíduos se encontram no *status* leve a medicação que fazem principalmente é a levodopa conjugada ou não com a terapêutica complementar antiparkinsoniana; já no *status* moderado a medicação mais efectuada é a terapêutica complementar antiparkinsoniana e no *status* acentuado a terapêutica que efectuam principalmente é a associação de levodopa com a terapêutica complementar antiparkinsoniana. Relativamente à terapêutica final (tabela 15), quando os pacientes se encontram no *status* leve a medicação que fazem principalmente é a levodopa associada à terapêutica complementar antiparkinsoniana, no *status* moderado a medicação mais efectuada é igual à utilizada para ao *status* leve e no *status* é utilizada a levodopa como principal terapêutica.

Assim, ao aplicar o teste de Fisher verifica-se que para a terapêutica inicial como $p > 0,05$ rejeita-se H_0 , ou seja, quer dizer que o *status* em que o doente se encontra não está relacionado com a terapêutica instituída inicialmente. Para a terapêutica final como $p > 0,05$ aceita-se a hipótese H_1 , ou seja, nesta situação a escolha da terapêutica não é influenciada pelo *status* do sintoma.

Da análise anterior concluiu-se que para alguns sintomas existe uma relação de dependência com a terapêutica utilizada. No entanto, com esta análise não é possível tirar quaisquer conclusões sobre se a terapêutica leva à alteração do sintoma e a uma alteração do estágio da doença. Para responder a esta questão, recorreremos ao teste de Wilcoxon pelo facto das duas amostras serem dependentes.

Relativamente ao estágio da DP, esta variável não constava em todos os processos clínicos. Deste modo, como forma de colmatar isso aplicou-se a escala de Webster à informação contida nos processos clínicos. Contudo, há a reter que quando o sintoma que constava na escala de

Webster não constava no processo era atribuído o valor 0, ou seja concluiu-se que o doente não manifestava o sintoma.

Deste modo, para verificar se houve alteração dos sintomas analisaram-se as medianas segundo o teste de Wilcoxon, em que se $Status\ sintoma\ final < Status\ sintoma\ inicial$ = melhoria, $Status\ sintoma\ final > Status\ sintoma\ inicial$ = pior e $Status\ sintoma\ final = Status\ sintoma\ inicial$ não existiu alteração de sintoma.

Deste modo, construiu-se a tabela 16 abaixo com as variáveis terapêutica e o modo como o sintoma evoluiu (Anexo 12).

Tabela 16 - Relação entre a medicação e a evolução dos sintomas segundo a escala de Webster. n- número de indivíduos; SI - *status* sintoma inicial; SF - *status* sintoma final; Valor *p* -Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica final e os sintomas se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Wilcoxon.

Terapêutica Final	<i>Status</i> Sintoma	Teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas
Levodopa	SF>SI (n=0)	
	SF<SI (n=5)	Z=-2,236
	SF=SI(n=19)	p=0,025
Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsonica	SF>SI (n=4)	
	SF<SI (n=6)	Z=-0,632
	SF=SI (n=30)	p=0,527
Terapêutica complementar antiparkinsonica	SF>SI (n=2)	
	SF<SI (n=3)	Z=-0,447
	SF=SI (n=22)	p=0,655

Verifica-se que apenas para a medicação levodopa a existência de alteração estatisticamente significativa ao nível do *status* do sintoma (<0,05), reflectindo a sua melhoria em cinco indivíduos, contudo 19 indivíduos não alteraram os seus sintomas. Além disso, para outras terapêuticas como levodopa e terapêutica complementar antiparkinsonica, embora $p > 0,05$, não apresente uma alteração estatística significativa, analisando os dados 6 indivíduos melhoraram, 4 indivíduos pioraram e 30 indivíduos não alteraram o *status* do sintoma. Também para a terapêutica complementar antiparkinsonica, verificou-se $p > 0,05$, em que 3 indivíduos diminuíram o *status* do sintoma, 2 aumentaram e 22 não se verificou alteração do *status* do sintoma quando a terapêutica era a terapêutica complementar antiparkinsonica.

iv. Caracterização da terapêutica com levodopa na amostra em estudo

a) Relação entre a dose diária de levodopa e a evolução da doença

Nesta fase do estudo, pretende-se investigar a hipótese se a dose diária da levodopa se altera durante a evolução da doença

Embora a levodopa seja o recurso de primeira linha no tratamento da DP, cuja dose terapêutica deve ser $\geq 300\text{mg}/\text{dia}$ ³⁷, a longo prazo surgem limitações ao seu uso, tais como perda da eficácia, flutuações do desempenho motor e alterações mentais³⁷. Porém, à medida que a doença progride, torna-se necessário aumentar a dose e diminuir o intervalo das tomas.

Para averiguar se existe alteração da posologia da levodopa no decorrer da doença escolheram-se dois pontos para a recolha dos dados relativos à posologia da levodopa: o ponto um - a última consulta dos indivíduos que fazem terapêutica com levodopa e o ponto dois - altura em que os indivíduos deixaram a terapêutica com levodopa. Obteve-se assim o gráfico apresentado na figura 9 contendo informação sobre o número de indivíduos que abandonou a terapêutica versus o número de indivíduos que continua com a terapêutica para dada dose de levodopa.

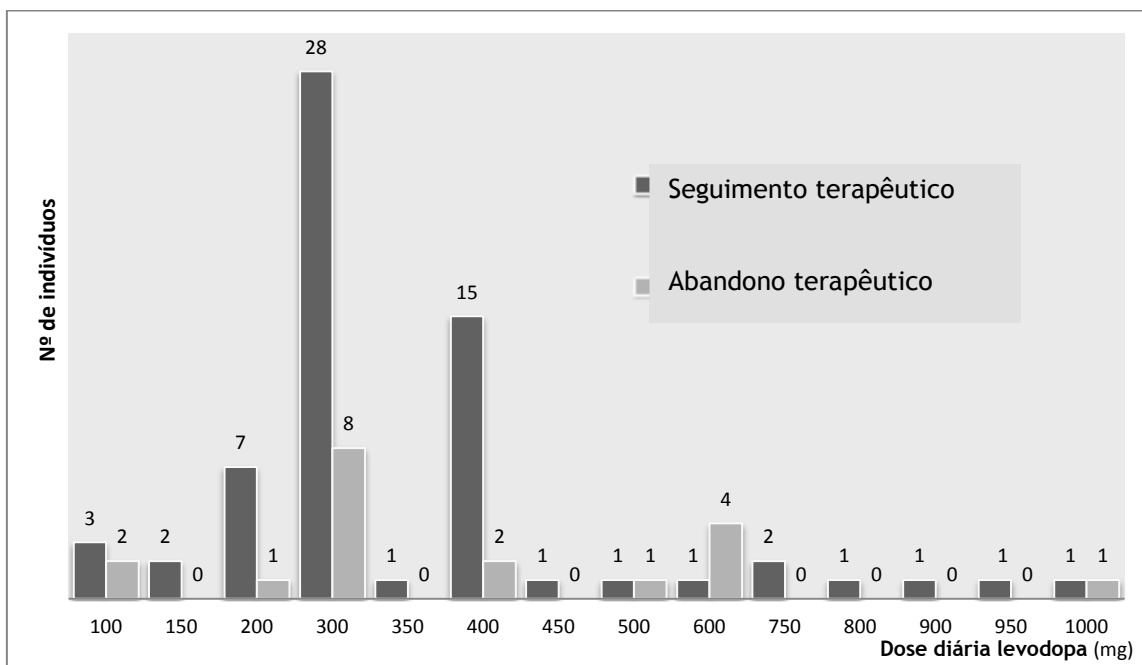


Figura 9 - Representação da dose diária de levodopa (mg) segundo os indivíduos que abandonaram a terapêutica com levodopa e os indivíduos que não interromperam a terapêutica com levodopa.

Na figura 9, verifica-se que 20,9% da amostra ao longo da sua terapêutica tinha deixado de tomar levodopa a diferentes doses. Contudo, verifica-se que quando os indivíduos não prosseguem com a terapêutica com levodopa a dose mais frequente a que terminam é a 300

mg/dia, seguida da dose 600 mg/dia por 4 indivíduos, as doses de 100 e 400mg/dia por 2 indivíduo cada e as doses 200 e 500 mg/dia é efectuada por 1 indivíduo cada.

b) Relação entre a posologia de levodopa e o género dos pacientes

Pretende-se investigar se a posologia do fármaco levodopa é influenciada pelo género. A escolha do teste estatístico a aplicar nesta análise dependerá da existência de independência entre as variáveis.

Como se verificou que as variáveis em estudo são independentes, assim, foram efectuados testes de comparação entre as amostras independentes, nomeadamente o teste de Mann-Whitney, não paramétrico, após verificação da não normalidade de distribuição das variáveis em análise (Teste Kolmogorov-Sminorv). O teste de Mann-Whitney permite comparar medianas de variáveis em escala pelo menos ordinal. As hipóteses a testar foram as seguintes:

H_0 : Igualdade de Medianas das variáveis;

H_1 : Medianas diferentes.

Deste modo, foi-se relacionar a mediana das variáveis, representadas na tabela 17 (Anexo 13).

Tabela 17 - Distribuição do género segundo a dose de levodopa utilizada na última consulta do HPC. Valor p -Probabilidade de as diferenças entre a terapêutica inicial e a terapêutica final se deverem ao acaso, obtido pelo teste de Mann-Whitney.

Género	Dose terapêutica de levodopa (mg)			Teste de Mann-Whitney
	Mediana	Média (Desvio-padrão	
Masculino	300	376,85	202,744	U=747,5 W=1153,5
Feminino	300	344,64	154,763	p=0,930

Ao analisar as medidas de localização, mediana, média e desvio padrão, constata-se que para os indivíduos do sexo masculino a dose diária de levodopa é de $376,85 \pm 202,74$ mg e para o sexo feminino a dose diária é de $344,64 \pm 154,76$ mg. Ao analisar o Valor p , uma vez que superior a 0,05, verificamos que não existe significado estatístico entre as variáveis género e dose diária de levodopa. Assim, aceita-se a H_0 , permitindo-nos concluir que as medianas da dose diária do fármaco são iguais e não dependem do género dos pacientes estudados.

c) Avaliação dos motivos para o abandono da terapêutica com levodopa

Conforme referido anteriormente, verificou-se que 20,87% da amostra teve que abandonar a terapêutica com levodopa. À medida que a doença avança, após um ou dois anos, alguns doentes começam a ter movimentos anormais convulsivos e contractivos ou contorcidos. Ocorrem depois de ser tomada a levodopa quando os níveis de dopamina no cérebro atingem o máximo. Os efeitos adversos mais comuns com o uso de levodopa a curto prazo são náuseas, vômitos, anorexia, sonolência, hipotensão postural, insónia, agitação, aparecimento de demência e psicose. No entanto, o maior problema com o uso de levodopa é o aparecimento das flutuações motoras e discinésias associadas com o tratamento prolongado. A ocorrência de discinésias está relacionada principalmente com doses altas de levodopa, pelo que o ideal seria empregar doses mais baixas.

Deste modo, foi-se averiguar no processo clínico de cada doente os possíveis motivos para o abandono da terapêutica com levodopa; os resultados obtidos encontram-se representados na figura 10.

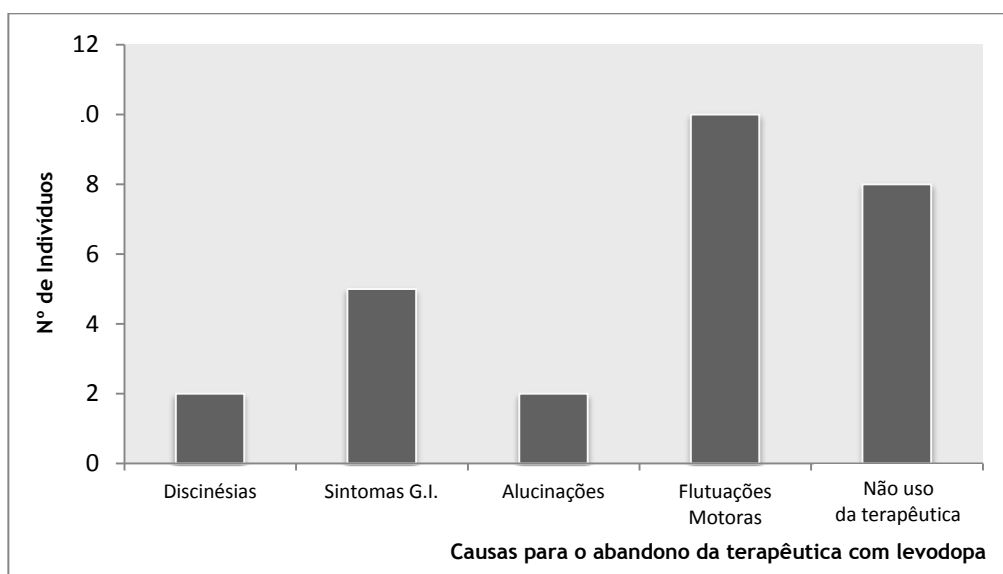


Figura 10 - Representação das causas para o abandono da terapêutica com levodopa. Sintomas G I - sintomas gast

Assim, 19 indivíduos da amostra durante o seu tratamento farmacológico deixaram de tomar levodopa por diferentes motivos: dez indivíduos apresentaram flutuações motoras (37,0%) com uma dose de 410 mg/dia, cinco indivíduos (18,5%) apresentaram sintomas gastrointestinais com uma dose de 500 mg/dia, dois indivíduos apresentaram alucinações (7,4%) com uma dose 200 mg/dia, dois indivíduos (7,4%) apresentaram discinésias com uma dose 250 mg/dia. Contudo, oito indivíduos da amostra (29,6%) nunca utilizaram como terapêutica levodopa.

DISCUSSÃO

O presente estudo procurou traçar o perfil fármaco-terapêutico dos doentes de Parkinson da consulta de Neurologia do HPC. Para isso fez-se uma análise descritiva dos processos clínicos dos doentes e utilizou-se a escala Webster usado como forma de avaliação do quadro clínico dos indivíduos portadores da DP há pelo menos um ano.

O estudo mostrou que a idade média dos doentes com DP da consulta de Neurologia do HPC é de 78 ± 7 anos, idade semelhante à apresentada num estudo realizado por Coelho *et al.*, à população portuguesa e espanhola, onde constatou que a idade média dos pacientes era de 74,1 anos⁴⁸. No entanto, noutros estudos as idades são um pouco superiores às apresentadas noutros estudos: Prado e Barbosa⁴⁹, em um estudo com 60 portadores da DP, obtiveram uma média de idade 64,83 anos. Já Piozevan⁵⁰ ao estudar 30 doentes de Parkinson obteve a média de idade de 64,23 anos. No estudo de Schestatsky⁵¹ com 21 pacientes com DP a média de idade foi de 65,76 anos. Dos indivíduos avaliados no nosso estudo, a maioria dos indivíduos encontravam-se na oitava (46,1%) e nona décadas (38,5%). O estudo mostrou que os pacientes pertencem principalmente a faixas etárias mais elevadas, o que corrobora com os dados levantados por outros estudos presentes na literatura. Segundo Weintraub⁵², a prevalência da DP é 0,3 % na população mundial e 1% a 2% em pessoas com 65 anos ou mais e 4% a 5% em indivíduos com mais de 85 anos. O início dos sintomas faz-se por volta dos 60 anos, apesar de 10% das pessoas afectadas terem 45 anos ou menos. E o único factor de risco que realmente está relacionado ao aumento da prevalência da DP é a idade avançada.

A DP pode ocorrer nas diferentes raças e classes sociais, em pessoas de ambos os sexos, apesar de alguns estudos epidemiológicos demonstrarem maior frequência no sexo masculino⁵³.

O nosso estudo revelou que a maioria dos doentes da consulta de Neurologia com DP eram indivíduos do sexo masculino (62,6%). Tal observação aproxima-se do valor encontrado por Stella⁵⁴ num estudo com 30 portadores da DP verificou que 63,3% dos pacientes eram do sexo masculino. Já se comparado ao estudo de Schestatsky⁵¹ em que 76,2% dos avaliados eram do sexo masculino o presente estudo está abaixo dessa percentagem. Souza⁵⁵ também encontrou em seus estudos uma maior percentagem de pacientes portadores da DP do sexo masculino, 57,2% e 54,5% respectivamente, do que do sexo feminino. Por conseguinte, um número maior de pacientes do sexo masculino corrobora com dados de outros estudos que também observaram um maior número de portadores DP do sexo masculino. O grupo de Haaxma sugere que essa vantagem para o sexo feminino pode ser explicada pela existência de um maior nível dopaminérgico nas mulheres, possivelmente devido à actividade neuroprotectora do estradiol.⁵⁶

O diagnóstico da DP é clínico, baseado na história da doença e em exames neurológicos. Na fase inicial da doença, o diagnóstico é muitas vezes difícil. Relativo à amostra em estudo o tempo médio de evolução da doença após o momento da avaliação foi de 3 ± 2 anos. Pacientes portadores da DP, uma doença crónica, com esse tempo médio de evolução são considerados portadores da DP com poucos anos de curso, segundo Rocha⁵⁷. O estudo realizado por Coelho *et al.* verificou que a duração média da doença da população portuguesa é de 17,9 anos⁴⁸. No entanto, há que ter em conta que o tempo médio de evolução da doença no nosso estudo foi calculado com base na data do diagnóstico clínico na consulta de Neurologia do HPC, que consta no processo clínico, e que pode ser superior à data de início da doença ou à data do primeiro diagnóstico clínico para cada paciente (feita, por exemplo, pelo médico de família no centro de saúde). Assim, o tempo médio de evolução da doença para os doentes envolvidos no nosso estudo pode ser superior ao apresentado.

Relativamente ao sintoma motor mais frequente, manifestado na última consulta de Neurologia, foi o tremor observado em 76 (83,4%) doentes. Em termos gerais o tremor, é menos intenso durante os movimentos voluntários e mais intenso em situações de stress, restrito a um membro ou aos membros de um lado, antes de se tornar generalizado. A bradicinesia é dos sintomas mais incapacitantes, tendo-se encontrado em 72,5% (n=66) da amostra. Este sintoma leva à diminuição dos movimentos voluntários e dos automáticos, condicionando muito a qualidade de vida do doente de Parkinson. A rigidez e o aumento da resistência aos movimentos passivos são responsáveis pela postura caracteristicamente flectida, tendo sido manifestado por 55 pacientes. Além disso, da amostra em estudo, 41 dos pacientes reportaram ter dificuldade em levantar-se e iniciar a marcha com tendência a quedas.

Os sintomas da doença para além de incaracterísticos variam muito, uma vez que estão sujeitos a uma série de factores (stress, concentração, sonolência, alterações fisiológicas, presença de comorbilidades, entre outros) que se alteram em momentos diferentes. É perfeitamente compreensível que um doente possa estar melhor em casa do que na consulta. Além disso, alguns dos sintomas da DP são comuns no “eu geriátrico”, como quedas, fracturas, insónia e demência, e por vezes é difícil saber se o sintoma é devido à DP ou ao avançar da idade. Tudo isto pode explicar a dificuldade em estabelecer o diagnóstico apenas pela observação dos sintomas motores cardeais acima referidos.

A DP é causada pela degeneração dos neurónios dopaminérgicos da substância negra resultando numa diminuição dos níveis de dopamina no estriado⁵⁸. O tratamento tem por objectivo colmatar o défice de dopamina fornecendo-a artificialmente ao doente ou melhorando a utilização e impedindo a degradação da existente. Esta é a base de muitos dos medicamentos existentes que contêm o precursor da dopamina, muitos deles associados a substâncias capazes de impedir a degradação da L-dopa antes de atingir o cérebro³⁷.

Assim, como evidenciado pela literatura, o fármaco mais prescrito é a levodopa associado a inibidores da descarboxilase e/ou inibidores da COMT, tendo-se registado a sua prescrição em

70,3% da nossa amostra. Além disso, por ser a mais potente, de acção rápida e que oferece melhor qualidade de vida aos pacientes também é o mais prescrito.

Outros medicamentos muito utilizados são os agonistas dopaminérgicos, prescritos em 38,5% da nossa amostra. Estes fármacos activam directamente os receptores de dopamina nos neurónios pós-sinápticos, mimetizando a acção da dopamina. Contudo, o défice da dopamina provoca um desequilíbrio com excesso de acetilcolina. Por esse motivo é que muitas vezes se associam anticolinérgicos para contrariar esse desequilíbrio, sendo estes utilizados por 12% da amostra. Contudo, estes não são recomendados a pacientes com comprometimento cognitivo, devido aos inúmeros efeitos adversos associados, assim uma vez que a população em estudo possui muitas comorbilidades do fórum psíquico deviam ser menos utilizados por estes. Pois, segundo a *guideline* SIGN²¹ não recomendam esses medicamentos para pacientes de 65 anos de idade ou mais.

Os inibidores da MAO-B são o terceiro fármaco mais utilizado por 17,5%, provavelmente devido ao seu mecanismo de acção, pois inibem a enzima MAO-B, uma das enzimas responsáveis pelo metabolismo intraneuronal da dopamina, permitindo que circule mais dopamina na fenda sináptica. O menos prescrito é a amantadina, um antagonista dos receptores NMDA que se tem mostrado eficaz no tratamento dos sintomas motores da DP⁵⁹, tendo sido prescrito em apenas 5,5% dos indivíduos da nossa amostra. A amantadina actua razoavelmente bem na rigidez, tremor e acinesia³⁷. Um estudo citado pelo *guideline* SIGN²¹ realizada por Cochrane comparou a eficácia da amantadina versus placebo versus levodopa no tratamento de pessoas com DP precoce, concluiu que a amantadina pode ser usada como um tratamento para pessoas com DP precoce, mas não devem ser o fármaco de primeira escolha. Deste modo, poderá ter sido a justificação porque poucos indivíduos a utilizam, ou seja porque se encontram num estágio mais avançado da doença e a amostra mostra-se bastante envelhecida.

Além disso, verifica-se que apenas 15,4% dos indivíduos fazem apenas terapêutica antiparkinsoniana. Deste modo, verifica-se que muitos idosos fazem o uso de terapêutica adjuvante. A depressão é das doenças que se verificou que mais estava presente nos doentes de Parkinson²¹. No momento do diagnóstico e em fases diferentes da evolução da doença é comum surgirem manifestações depressivas: o doente tem a noção da modificação da sua vida, a sua auto-estima reduz-se, assusta-o a possibilidade de ficar incapaz para o trabalho e, pior ainda, dependem da família. A vergonha da doença e de se expor em público constitui outra faceta desta realidade que conduz inevitavelmente ao isolamento do doente. Cria-se assim um círculo vicioso em que a depressão conduz ao isolamento, este agrava a depressão e assim sucessivamente. Outras queixas comuns são as crises intensas de ansiedade, nomeadamente nas fases de maior agravamento dos sintomas, associadas ao medo de não recuperar. Para estas queixas existem medicamentos próprios que conseguem controlar os sintomas, sendo porém imprescindível que o doente colabore não se isolando e esforçando-se por manter uma atitude positiva, com uma vida e uma actividade tanto quanto possível próximas do normal. Segundo Prado e Barbosa⁴⁵ é de longe a manifestação psiquiátrica mais comum encontrada nos doentes

de Parkinson. A prevalência varia de 4 a 70% conforme a metodologia aplicada para o diagnóstico, mas em média 40% doentes de Parkinson possuem depressão.

Além disso, verifica-se que mais de metade da amostra faz politerapia, o que provavelmente será um ponto importante que evidencia a dificuldade em controlar os sintomas. No que diz respeito às interações medicamentosas, a sua associação com outros fármacos antiparkinsonianos produz, geralmente, efeitos sinérgicos positivos. Por outro lado, a associação com antiepilépticos, benzodiazepinas ou antipsicóticos reduz o efeito terapêutico da levodopa. Por exemplo, os fármacos antipsicóticos bloqueiam os receptores de dopamina, agravando os sintomas parkinsonianos. Além disso, uma vez que os doentes em estudo possuem muitas comorbilidades e uma das mais mencionadas foi a hipertensão verifica-se que provavelmente pode ser um factor importante a ter em conta, por exemplo a metildopa, que possui uma acção anti-hipertensora, pode antagonizar o efeito terapêutico da levodopa³⁷.

Além disso, com o passar dos anos, torna-se necessário fazer ajustes no tratamento (nas doses, no horário das tomas, nos medicamentos ou mesmo na combinação de medicamentos), o que leva à constante alteração dos sintomas. Além disso, é variável com a fase em que a doença se encontra e com o controlo dos sintomas que a terapêutica consegue. A melhoria dos sintomas só se consegue com a toma regular dos medicamentos.

Relativamente às associações verifica-se 44,0 % apenas utiliza um fármaco antiparkinsoniano, contudo 57,1% utiliza mais de um fármaco. Esta situação mostra a dificuldade de instituir uma terapêutica única apenas com um fármaco. Além disso, a associação a instituir difere de paciente para paciente, podendo ser utilizada a amantadina (melhora em todos os sintomas), os anticolinérgicos (melhora dos tremores e rigidez), a levodopa (melhora em todos os sintomas), os inibidores da MAO-B (retarda a evolução da doença e poderão ser usados como adjuvantes da utilização da levodopa)³⁶.

Verifica-se que 85,7% da amostra apresenta comorbilidades, desde hipertensão, artrite, doença cardíaca, diabetes, cancro, asma, psicoses. Segundo a OMS, as doenças crónicas são as principais causas de incapacidade nos idosos. Estima-se que 80% dos idosos têm pelo menos uma condição crónica, e mais de metade tem pelo menos duas condições concomitantes⁵⁹. Isto condiciona de alguma forma a terapêutica a instituir, pois ao ter comorbilidades implica que irá fazer múltiplas terapêuticas, cada uma para sua doença, podendo ocorrer interacção medicamentosa.

Relativamente à evolução da terapêutica verificou-se que o tempo médio desde o diagnóstico clínico, efectuado na consulta de Neurologia do HPC, até à última consulta registada foi de 3±2 anos, e o número de consultas médias foi de 5±4. Além disso, durante o seguimento efectuado na consulta, pelo menos 36 dos 91 indivíduos da amostra fizeram duas alterações na terapêutica e 26 dos indivíduos fizeram três alterações.

Na fase inicial, o tratamento é simples, as alterações terapêuticas são pouco frequentes. Conforme progride a DP, torna-se necessário ir efectuando ajustes de doses e por vezes associações com outros fármacos com mecanismos de acção diferentes. Em qualquer das fases da doença por vezes pequenos ajustes da terapêutica conseguem reduzir sintomas e melhorar a qualidade de vida. Como a doença apresenta uma variedade de sintomas é bastante difícil efectuar comparações. Pois, cada pessoa vivendo com a DP tem uma experiência diferente no modo como a doença se manifesta e evolui. Assim, tem algumas limitações efectuar comparações de gravidade da doença, pois a diversidade da doença dificulta estas comparações.

À medida que o adulto envelhece as alterações farmacodinâmicas também são factores importantes para o tratamento do idoso. Os fármacos que deprimem o sistema nervoso produzem maiores efeitos no idoso. O idoso é dos indivíduos que mais utiliza o fármaco indevidamente, possibilitando a ocorrência de reacções farmacológicas e interacções medicamentosas. Trata-se de uma população que só deve receber fármacos quando absolutamente necessários e nas menores doses possíveis.

Relativamente à idade, verifica-se que a terapêutica inicial utilizada possui uma distribuição semelhante nas várias classes etárias, contudo possui uma tendência de os indivíduos na classe etária entre 75-79 anos utilizarem predominantemente como terapêutica a levodopa.

Relativamente à terapêutica da última consulta verifica-se que existe uma relação com significado estatístico entre a terapêutica e a idade, o que nos pode fazer assumir heterogeneidade entre as classes etárias, ou seja à medida que aumenta a idade aumenta a utilização de levodopa tanto em monoterapia como a sua utilização em associação com a terapêutica adjuvante.

Relativamente a outras características inter-individuais não se observou qualquer relação entre a terapêutica inicial e final e as características género e comorbilidade, o que nos pode fazer assumir a homogeneidade estatística dos grupos em comparação, para um nível de significância de 5%.

Por observação dos resultados comparativos obtidos nestas variáveis observou-se que o sexo masculino é o mais frequente nos dois grupos.

No estudo, uma das comorbilidades mais presentes foi a depressão. Existem relatos de casos em que a depressão é uma condição que poderá preceder o início da DP⁶⁰. Embora a DP atinja o sistema motor e altere essencialmente a mobilidade, a verdade é que não é raro que existam em associações queixas depressivas e ansiosas. No momento do diagnóstico e em fases diferentes da evolução da doença é comum surgirem manifestações depressivas.

Schurrman *et al*⁶¹, encontraram uma associação positiva entre a depressão e o risco subsequente de DP. Estes autores sugerem uma actividade cerebral de serotonina reduzida, como o factor predisponente da depressão na DP. Ao mesmo tempo, esta diminuição da serotonina, aumenta o risco da depressão na DP. Esta hipótese coloca algumas questões se de facto a depressão deve ser vista como uma entidade clínica isolada ou se será um dos factores

predisponente para a fisiopatologia da DP. Além disso, isso poderá ser uma das justificativas porque a maioria da amostra faz terapêutica antiparkinsoniana e terapêutica adjuvante.

A tríade clássica dos sintomas, tremor de repouso, rigidez, e bradicinesia também podem ser melhorados por reposição de dopamina ou por agonistas dopaminérgicos, enquanto o quarto sinal clássico do Parkinson, distúrbio postural, é mais resistente ao tratamento farmacológico, podendo indicar que a degeneração não dopaminérgica leva a este sintoma⁶².

Na amostra verificou-se que na última consulta o sintoma tremor era controlado por toda a terapêutica antiparkinsoniana, enquanto que o sintoma rigidez apenas era controlado com o uso da terapêutica complementar antiparkinsoniana, no entanto a mediana do sintoma inicialmente e no final era igual nos dois casos. Por sua vez, verificou-se que para o sintoma bradicinesia, embora $p < 0,05$, a mediana inicial e final era igual quando a uso da levodopa, contudo não se poderá referir com certeza que a causa de alguma alteração do sintoma seja devido à terapêutica. Para a instabilidade postural não foi controlada por nenhum fármaco antiparkinsoniano. Uma das eventuais justificações é que os indivíduos encontram-se a fazer politerapia, e esses fármacos interferem na alteração dos sintomas. Pois segundo um estudo de Cochrane citado na *guideline* SIGN²¹ os fármacos antagonistas beta-adrenérgicos a (por exemplo, propranolol) começam a ser reconhecidos como um dos possíveis alvos no do tremor, pois levam à redução do sintomas.

De modo a avaliar a evolução da sintomatologia ao longo do seguimento na consulta de Neurologia, averiguou-se qual o *status* dos sintomas da doença desde o ponto considerado inicial e o ponto considerado final, pelo uso da escala de Webster. Pois, esta escala permite avaliar a generalidade dos sintomas dos doentes de Parkinson, determinando o *status* em que este se encontra. Relativamente à análise estatística do estudo, apesar de não existirem diferenças estatísticas significativas entre a terapêutica inicial e o *status* da doença a nível dos sintomas, observou-se em termos médios e medianos que no ponto inicial mais indivíduos se encontram no *status* leve; contudo no ponto final verifica-se que existem mais indivíduos no *status* acentuado dos sintomas da doença.

A terapêutica é escolhida conforme os sintomas predominantes e os efeitos indesejáveis que provoca. Além disso, um doente pode responder muito bem a um determinado medicamento que noutro doente não produz efeito. Pode demorar algum tempo até se conseguir a melhor combinação de medicamentos para um caso concreto. Outro aspecto que pode ser importante nesta dificuldade deriva de ser comum que o doente tenha flutuações dos sintomas ao longo do dia, havendo alturas em que se sente muito melhor (nomeadamente quando se concentra numa tarefa de que gosta) e outras em que se sente muito mais bloqueado. Além disso, a escolha dos medicamentos a utilizar é diferente de pessoa para pessoa e variável com o tempo na mesma pessoa. Por vezes não existe controlo da doença com o uso da medicação e por vezes os doentes desistem de a tomar.

A amostra apresenta uma diversidade de doses diárias de levodopa utilizadas, contudo a mais utilizada foi a dose de 300mg/dia por 28 indivíduos, efectuando 3 tomas de 100mg, estando de acordo com o recomendado na literatura³⁷. Contudo, encontram-se 12 indivíduos a fazer doses mais baixas em relação à dose terapêutica; esta observação pode dever-se ao facto destes indivíduos provavelmente, se encontrarem, a fazer titulação da dose ou estarem realmente a tomar doses mais baixas do que o recomendado. Além disso, 40 indivíduos encontram-se a fazer a dose de levodopa acima das 300 mg/dia, sendo de destacar que existe um indivíduo a fazer uma dose diária de 1000mg³⁷.

As doses devem ser ajustadas subsequentemente de acordo com a resposta clínica.

Segundo o *Prontuário Português* a terapia da DP com levodopa deve ser iniciada com doses baixas, seguida de aumentos graduais, conforme a resposta clínica e a ocorrência de efeitos adversos; a dose final deve ser a menor possível³⁷. Assim, questiona-se porque alguns pacientes estão a fazer doses tão elevadas. Poderá ter havido uma inapropriada adesão do doente ou poderá ter ocorrido uma prescrição inapropriada. Na literatura este tipo de situações aparecem associadas a pacientes idosos: um estudo averiguou que 15% a 20% dos idosos tomavam medicação duplicada a doses incorrectas.⁶³ Segundo estudos citados na *guideline* SIGN²¹ em que compara a alteração da dose de levodopa, assim quando utilizado DA mais levodopa versus levodopa em monoterapia, a dose média de levodopa diminuiu de 624,7 mg para 488,5 mg. Em estudos que compararam os ICOMT, mais levodopa versus levodopa em monoterapia, as doses médias diárias de levodopa diminuiu de 621,6 para 514,8mg.

A população em estudo foi de 91 indivíduos, verificando-se que 20,87% dos 91 doentes em estudo abandonaram a terapêutica com levodopa, sendo 10 indivíduos do sexo masculino e 9 do sexo feminino e 8,8%, um do sexo feminino e sete do sexo masculino, nunca efectuaram como terapêutica levodopa.

No nosso estudo, a principal causa para este abandono foram as flutuações motoras, predominantemente feita pelo sexo feminino, assim 70% foram desenvolvidas por mulheres e apenas 30% por homens, a uma dose diária de 410 mg/dia. Uma possível justificação para este acontecimento é que talvez os indivíduos já tomem levodopa há algum tempo, superior ao registado no processo clínico. Pois, segundo a literatura após 5 anos de tratamento com levodopa, cerca de 40% dos pacientes desenvolvem complicações motoras manifestadas pela diminuição da duração do efeito e o aparecimento de movimentos involuntários⁶⁴. Outra complicação muito frequente associada ao uso da levodopaterapia referenciada na literatura são as discinésias, contudo este sintoma só foi encontrado em dois pacientes do sexo masculino, a uma dose de 250mg/dia. Um estudo realizado entre 1970-1986, com seguimento farmacoterapêutico durante 5 anos, constatou que as complicações advinham do uso de doses elevadas de levodopa. Assim, 80% dos indivíduos desenvolveram flutuações motoras a uma dose superior a 950 mg/dia, enquanto 64 % dos indivíduos desenvolviam discinésias quando utilizavam uma dose de 800 mg/dia⁶⁴. Alguns estudos levantam a hipótese de que tais efeitos, se dever ao uso prolongado da levodopa como terapêutica antiparkinsoniana⁶⁵.

A *guideline* SIGN recomenda, como forma de atrasar o aparecimento das complicações devido ao uso da levodopa, recorrer a outra alternativa terapêutica como os agonistas da dopamina. Todas as indicações acima referidas são hipóteses pois não se sabe com rigores há quantos anos tomam levodopa nem em que estádios da doença se encontram²¹.

Outra causa encontrada para o abandono da terapia com levodopa foram os sintomas gastrointestinais relatados por cinco indivíduos, dois do sexo feminino e três do sexo masculino. Esta resposta provavelmente ocorreu devido à presença de dopamina periférica, a qual estimula os quimiorreceptores. Isso poderá ter acontecido eventualmente devido a uma baixa dose do inibidor da descaboxilase, pois este permite bloquear a conversão periférica de levodopa. Além disso, dois indivíduos do sexo masculino manifestaram alteração do seu estado mental, com alucinações. Tais alterações podem ocorrer em qualquer estágio da doença, e são tipicamente visuais e raramente auditivas, podem ser observadas alucinações em 20% dos pacientes tratados com fármacos dopaminérgicos, e a incidência aumenta com a idade e com o grau de dano cognitivo²¹.

No nosso estudo, pretendeu-se também avaliar se a dose diária de levodopa era alterada segundo o género da amostra.

Embora possa haver certas diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre o sexo masculino e o sexo feminino, verificou-se que a dose de levodopa diária foi igual para ambos os sexos, sendo de $376,8 \pm 202,7$ mg/dia para o sexo masculino, $344,6 \pm 154,8$ mg/dia para o sexo feminino. Num estudo realizado com 164 pacientes portadores da DP, constatou-se que a farmacocinética da levodopa é influenciada pelo peso corporal. Nesse estudo, observou-se que mulheres tratadas com levodopa apresentavam maior número de discinésias do que os homens (37% versus 23%), na administração de uma mesma dose de levodopa⁶⁶. Os autores concluíram que o aumento da incidência de discinésias nas mulheres em relação aos homens pode ser atribuído à dose superior de levodopa por quilograma de peso corporal, uma vez que as mulheres em geral apresentam menor peso corporal que os homens. O impacto do peso corporal na farmacocinética é bem conhecido e na prática clínica, muitas vezes os fármacos são administradas de acordo como o peso corporal do paciente. Todavia, pacientes com DP são tratados usualmente com doses padrão de levodopa sem ajuste de acordo como o peso corporal. Concluiu-se neste estudo que doses elevadas de levodopa podem contribuir para o aparecimento dos efeitos indesejáveis ao longo da terapia⁶⁷.

LIMITAÇÕES

Os estudos epidemiológicos são de extrema utilidade para a compreensão da patogenia de uma doença⁶⁸, apresentando, no entanto, diversos problemas. Um dos primeiros é a dificuldade em atingir-se uma amostra com o tamanho ideal.

A amostra deste estudo foi constituída por 91 indivíduos com diagnóstico clínico da DP há, pelo menos, 1 ano e que estivessem a ser seguidos na Consulta de Neurologia no HPC. A dificuldade existiu pois muitos doentes abandonavam a consulta de Neurologia, ou por que eram

institucionalizados, ou por se deslocaram para outra região ou, ainda, por terem falecido, o que não permitiu a obtenção de uma amostra maior.

Outro factor que possivelmente pode influenciar os resultados é a recolha da informação ser feita apenas com base nos processos clínicos e não se ter efectuado um questionário aos utentes. Essa hipótese levantou-se, contudo como a população em estudo é essencialmente geriátrica com possível deterioração cognitiva, o que dificultaria a obtenção dos dados. Além disso, constatámos em alguns processos clínicos que um certo número de pacientes não sabia ler, concluindo-se que possivelmente teriam um baixo nível educacional, tornando-se difícil auto-administração dos questionários.

Outro problema colocado por alguns autores tem a ver com o diagnóstico correcto da DP⁶⁹. Neste estudo tentou-se minorar este problema seleccionando doentes que tivessem diagnóstico clínico de DP há pelo menos um ano. Contudo, esse facto diminuiu significativamente a amostra, introduzindo erros, pois a amostra estudada, na realidade, poderá não representar a população dos doentes de Parkinson seguida na consulta de Neurologia do HPC do ano 2006 a 2011. A determinação do tamanho da amostra e estratégia de amostragem é sempre um problema estatístico a ter em conta quando se pretende realizar um estudo epidemiológico. Uma vez diagnosticada a doença há que saber quando começar o tratamento e que fármaco escolher.

Um ponto que merece destaque é o que se refere ao uso dos Protocolos Clínicos e Directrizes Terapêuticas, não existentes nesta instituição de saúde. Deste modo, sugerimos que mais estudos devem ser realizados para definir as indicações clínicas para a utilização de fármacos antiparkinsónicos em idosos.

Além disso, verificou-se que muitos pacientes desistem de ser seguidos na consulta de Neurologia, levando a que existisse algumas lacunas na informação acerca da evolução da doença. De qualquer modo e dentro do razoável, um estudo epidemiológico deve ser feito mesmo que envolva muitas limitações embora estas necessitem de estar sempre presentes, em consciência, no que diz respeito às conclusões do estudo. Dessas limitações há a destacar o baixo número de processos clínicos analisados, a idade avançada da população que a torna mais propensa à não adesão terapêutica médica e comportamental, podendo influenciar negativamente os resultados obtidos neste estudo.

Por último, a maior limitação do estudo foi a forma da obtenção do dado “estádio da doença”. Em várias situações, esse dado não constava dos processos clínicos e foi obtido através da aplicação da escala de Webster não à amostra mas à informação que existia nesses processos. Eventualmente alguns sintomas que o indivíduo não relatou na consulta não foram registados, contudo poderiam estar presentes só que não se manifestaram naquela altura.

Este é talvez um aspecto que pode reduzir o valor epidemiológico dos resultados e que deve merecer relevância em futuros estudos.

Conclusão

O presente estudo conclui que os doentes de Parkinson da consulta de Neurologia do Hospital Pêro da Covilhã mostram um perfil clínico em que se observa um predomínio no sexo masculino, em idades mais avançadas, principalmente na oitava década. Quanto à evolução da doença, a maioria dos indivíduos da amostra encontra-se no estágio leve, segundo a escala de Webster. Verificou-se também a existência de inúmeras comorbilidades e a associação de dois medicamentos antiparkinsonianos. Dos sintomas motores cardeais o tremor é o que se manifesta mais na amostra e o tratamento mais utilizado foi a levodopa a uma dose diária de 300mg. Comparando com a dose terapêutica recomendada, 18,5% dos indivíduos da amostra tomam abaixo da posologia recomendada.

Verificou-se que 19 pessoas da amostra abandonaram a terapêutica com levodopa, 37% devido a flutuações motoras; contudo as reacções adversas como discinésias, sintomas gastrointestinais e alucinações manifestaram-se em poucos indivíduos da amostra.

Relativamente aos motivos que levam à alteração terapêutica, verificou-se que o género e a existência de comorbilidades não levou à alteração da terapêutica. Na utilização da terapêutica antiparkinsoniana no controlo dos sintomas motores verificou-se que a rigidez era alterada quando se utilizava terapêutica complementar antiparkinsoniana, o tremor quando se utilizava levodopa, levodopa e terapêutica complementar antiparkinsoniana e a terapêutica complementar antiparkinsoniana ($p=0,005$), a bradicinésia quando se utilizou levodopa; contudo a instabilidade postural não foi alterada por nenhuma terapêutica antiparkinsoniana utilizada.

Espera-se que este estudo epidemiológico tenha algum significado, no sentido, de se dar um pequeno passo, na realização de uma directriz terapêutica na instituição. Torna-se necessário realizar cada vez mais estudos epidemiológicos, pois, nos últimos anos o tratamento da DP tem vindo a sofrer modificações, com mudanças nas estratégias farmacológicas. Além disso, ao efectuar a revisão literária deparámo-nos com poucos estudos efectuados em Portugal.

Perspectivas Futuras

Considerando a doença de Parkinson como uma das principais doenças neurodegenerativas associadas ao avanço da idade e ao possível aumento do número de pacientes nos próximos anos devido ao envelhecimento populacional, a procura de novas alternativas farmacológicas para o seu tratamento torna-se imperativo.

O conceito de neuroprotecção aplicado ao tratamento da DP tem vindo a ser estudado de uma maneira cada vez mais consciente. Torna-se, pois que cada vez mais os profissionais da área tenham um maior contacto com esse assunto, permitindo assim oferecer novos tratamentos aos seus pacientes.

Os estudos sobre a DP devem ser cada vez mais incentivados na pesquisa e no desenvolvimento de novas possibilidades terapêuticas, pois só assim teremos um maior conhecimento para tratar de forma correcta e com maior certeza dos pontos a serem melhorados. Terapias pioneiras, como o implante cerebral de células produtoras de dopamina e diferentes formas de terapia génica, têm vindo a ser estudadas, e podem se tornar uma realidade.

Bibliografia

- 1-Tanner CM, Golman SM. Epidemiology of Parkinson's Disease. *Neurol Clin* 1996. 14:317-35.
- 2-Teive HA. Charcot's contribution to Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006. 56:141-145.
- 3-Hely MA, Fung VSC, Morris JGL. Treatment of Parkinson's Disease. *J Clin Neurosci*. 2000. 7: 484-94.
- 4-Herndon M, Young K, Herndon AD, Dole EJ. Parkinson's disease revisited. *J Neurosci Nurs*. 2000. 32:216-9.
- 5-Teive HAG. Etiopatogenia. In: FERRAZ, H. B. Doença de Parkinson: prática clínica e terapêutica. 2000. São Paulo.
- 6 Rao SS, *et al*. Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician*. 2006. 74(12):2046-2054.
- 7-Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease, parte 1. *New Eng J Med*. 1998. 339:1044-1053.
- 8-Wichmann T, Delong MR. Neurocircuitry of Parkinson's disease. In Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins. 2002. 1761-1779.
- 9-Lossow JF. *Anatomia e Fisiologia Humana*. 5ªed. Guanabara. 2005.
- 10- Foye, WO *et al*. *Principles of medicinal chemistry*. 4th ed. Media. 2006.
- 11-Paulson HL, Stern BM. Clinical Manifestations of Parkinson's Disease. In Watts RL, Koller WC. *Movement Disorders Neurologic Principles and Practice*. New York: MacGraw. 2004. 233-246.
- 12- Berchou RC. Maximizing the benefit of pharmacotherapy in Parkinson's Disease. *Pharmacotherapy*. 2000. 20: 33S-42S.
- 13-Golbe LI. The genetics of parkinson's disease: a reconsideration. *Neurology*. 1990. 40(3):7-14.
- 14- Rijk MC, *et al*. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's Disease in Europe. *JNeurol Neurosurg Psychiatry*. 1997. 62:5-10.
- 15- INE- Instituto Nacional de Estatística [acedido em 23 de Julho de 2011].
Disponível em :www.ine.pt
- 16- Tanner CM, Golman SM. Epidemiology of Parkinson's Disease. *Neurol Clin*. 1996. 14: 317-35.
- 17- Mayeux R, Marder K, Cote LJ, *et al*. The frequency of idiopathic Parkinson's Disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol*. 1995. 142:820-7.
- 18- The European Cooperative Network for Research, Diagnosis and Therapy of Parkinson's Disease [acedido a 29 d Julho de 2011].
Disponível em URL:http://www.europeanparkinson.net/htm75/5afs_html

- 19- Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson (APDA). A Doença de Parkinson [acedido em 10 Agosto 2011]. URL:www.parkinson.pt
- 20- Dorsey *et al.* Projected Number of People with Parkinson' Disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007. 68:384-386.
- 21- SIGN - Review of Clinical Guideline Parkinson' Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and management in primary and secondary care". 2010.
- 22- Weintraub W. *et al.* Part 1: Pathophysiology, symptoms burden, diagnosis and assessment. *American Journal*. 2008. 14:40-48.
- 23- Poewe W. The natural history of Parkinson' Disease. *Journal Neurology*. 2006. 253: 2-6.
- 24- Nutt JG, Wooten GF. Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2005. 353:1021-7.
- 25- Hawkes CH *et al.* A timeline for Parkinson's Disease. *Parkinson Relat. Disord*. 2010. 16(2): 78-84.
- 26- Jankovic, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurosurgery Psychiatry*. 2008. 79:368-376.
- 27- Kuopio A, Marttila RJ, Helenius H, Toivonen M, Rinne UK. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000. 15(2): 216-23.
- 28- Kashmere J, Camicioli R, Martin W. Parkinsonian syndromes and differential diagnosis. *Neurosurg Psychiatry*. 1991. 54:18-24.
- 29- Diamond SG, Markham CH. Evaluating the evaluations: or how to weigh the scales of parkinsonian disability. *Neurology*. 1983. 33:1098-99.
- 30- Hughes A, Daniel S, Bem-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of Parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brains*. 2002. 125:861-70.
- 31- Canter GJ, De La Torre R, Mier M. A method for evaluating disability in patients with Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis*. 1961. 133:143-7.
- 32- Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967. 17:427-42.
- 33 - Webster DD. Clinical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Mod Treat* .1968. 5: 257-82.
- 34- Fahn S, Marsden CD, Calne DB, *et al.* Recent Developments in Parkinson's Disease. vol 2. Florham Park, NJ: MacMillan Health Care Information.1987.
- 36- Rang, HP, *et al.* Farmacologia. 3ª ed. 2005. Rio de Janeiro.
- 37- Prontuário Nacional. Infarmed.20010.Lisboa.
- 39- Picon D, Beltrame, A. Protocolo clínico e directrizes terapêuticas/medicamentos excepcionais. 2002. [acedido a 29 d Julho de 2011]. Disponível em URL:http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/pcdt/do_d12_01.pdf
- 38- Poewe W, Wenning G. Levodopa in Parkinson's disease: mechanisms of action and pathophysiology of late failure. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. 1998. 177-190.

- 39- Poewe W, *et al.* Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: old drug still going strong. 2010. Journal Dove Press.
- 40- The Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004. 351(24):2498-508.
- 41-Scottish Medicines Consortium. Submission to the Scottish Medicines Consortium. levodopa, Carbidopa. [acedido a 29 de Julho de 2011]:
Disponível em: URL: <http://www.scottishmedicines.org.uk.pdf>
- 42- Jankovic J, Marsden CD. Therapeutic strategies in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and movement disorders.* Baltimore, William & Wilkins.1998; 191-220.
- 43- Henderson L, Kennard C, Crawford TJ, Day S, Everitt BS, Goodrich S *et al.* Scales for rating motor impairment in Parkinson's disease: studies of reliability and convergent validity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991. 54: 18-24.
- 44- Simuni T. "Treatment of early Parkinson's disease". *Eur Neurol.* 2007. 61:193-205.
- 45- Goodman and Gilman's. *The pharmacological Basics of Therapeutics.* 11^a ed. 2006.
- 46- Índice Nacional Terapêutico. TUPAM editores. 2010. Lisboa.
- 47- Maroco J. *Análise Estatística com a utilização do SPSS.* 3^a Ed. Silabo. 2007. Lisboa.
- 48- Coelho M, *et al.* "Late-stage Parkinson's disease: the Barcelona and Lisbon cohort". *Journal of Neurology.* 2010. 257(9):1524-1532.
- 49-Prado RCP, Barbosa ER. Depression in Parkinson's disease: study of 60 cases. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2005. 63(3B):766-771.
- 50-Piovezan MR, Teive HAG, Piosevan EJ, Mader MJ, Werneck LC. Cognitive function assessment in idiopathic Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2007. 65(4): 942.
- 51- Schestatsky P, *et al.* Quality of life in a Brazilian sample of patients with Parkinson's disease and their caregivers. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006. 28(3):209-211.
- 52- Weintraub D, Comella CL, Horn S. Part 1: Pathophysiology, Symptoms, Burden, Diagnosis, and Assessment. *AJMC.* 2008. 14(2):40-8.
- 53- Teive HAG, Arruda WO. *Fisiopatologia dos sinais da doença de parkinson.* Guanabara Koogan. 2003. 50-3.
- 54- Stella F, Gobbi LTB, Gobbi S, Oliani MM, Tanaka K, Faria, FP. Early impairment of cognitive functions in Parkinson's disease. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2007; 65(2b):406-10.
- 55- Souza RG, Borges V, Silva SMCA, Ferraz HB. Quality of life scale in Parkinson's disease to assess patients with and without levodopa motor fluctuation. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria,* 2007. 65 (3): 787-791.
- 56- Haaxma HC *et al.* Gender differences in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007. 78:819-824.
- 57-Rocha GMA. *Psychological factors and quality of life of people with Parkinson's disease.* [dissertação]. Campinas(SP): Universidade Católica. 2007.
- 58- Bename HT, *et al.* "Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake". *Mov Disord.* 2000. 15(4):692-8.


- 59- World Health Organization. WHO Model Formulary 2006. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2006.
- 60- Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992. 149: 443-454.
- 61- Schuurman AG, Van Den Akker M, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus J A, Leentjens AF, Buntinx F. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology*. 2002. 58(10):1501-1504.
- 62- Hunter PC, *et al*. Response of parkinsonian swallowing dysfunction to dopaminergic stimulation. *Journal of Neurology, and Psychiatry*. 1997. 63: 579-593.
- 63- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1998. 339:1044-1053.
- 64- Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology* 1986. 36(11):1528-30.
- 65- Clarke CE, Deane KH. levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database*. 2001.
- 66- Zappia M, *et al*. Body weight influences pharmacokinetics of Levodopa Body weight influences pharmacokinetics of Levodopa in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2002. 25(2):79-82.
- 67- Sheiner LB, *et al*. Population pharmacokinetics/dynamics. *Pharmacol Toxicol*. 1992. 32: 185-209.
- 68- Brown RC, *et al*. BR:Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. *Env Health Perspectives*. 2005. 113(9):1250-6.
- 69- Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *Am J Med Genet* 1999. 88(6):742-9.

ANEXOS

Autorização ao acesso de processos clínicos no CHCB

Anexo1

70 14



Centro Hospitalar
Cova da Beira, E.P.E.

Núcleo de Invest. 29 Mar 2011

Parecer: <i>Autorizado</i> <i>C</i> <i>24/6/17</i>	Despacho: <i>ca</i> <i>autorizado por os</i> <i>parecer</i> <i>ff 2</i>
ASSUNTO: Projecto de Investigação n.º21/2011 - "Perfil farmaco-terapêutico do doente de Parkinson da consulta de neurologia do Hospital Pêro da Covilhã"	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração DE: Núcleo de Investigação	N.º 26/2011 Data 25/03/2011
Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Maria João Gonçalves Galante, aluna do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior para a realização de um estudo subordinado ao tema "Perfil farmaco-terapêutico do doente de Parkinson da consulta de neurologia do Hospital Pêro da Covilhã", a realizar no Departamento de Medicina deste Centro Hospitalar.	
Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e normas do Núcleo de Investigação.	
Informo ainda que o estudo não foi submetido ao parecer da Comissão de Ética de acordo com a tomada de decisão desta Comissão, constante na Acta n.º 2, da reunião de 22 de Janeiro de 2009: "A Comissão de Ética decidiu ainda: -----"	
Que o parecer da Comissão de Ética será dispensável sempre que não haja contacto directo com os doentes, como é o caso de consulta de processos clínicos e desde que o investigador se comprometa a manter a confidencialidade;...".	
Com os melhores cumprimentos, <i>Resposta</i> P'lo Núcleo de Investigação <i>Rosa Saraiva</i> (D.ª Rosa Saraiva)	
Nota: Solicita-se aos investigadores a entrega de um exemplar do trabalho final.	

Escala Webster da DP.

Anexo 2

Bradykinesia of Hands – Including Handwriting

0 = No involvement.

1 = Detectable slowing of the supination-pronation rate, evidenced by beginning difficulty in handling tools, buttoning clothes, and with handwriting.

2 = Moderate slowing of supination-pronation rate, one or both sides, evidenced by moderate impairment of hand function. Handwriting is greatly impaired, micrographia present.

3 = Severe slowing of supination-pronation rate. Unable to write or button clothes. Marked difficulty in handling utensils.

Rigidity

0 = Non-detectable.

1 = Detectable rigidity in neck and shoulders. Activation phenomenon is present. One or both arms show mild, negative, resting rigidity.

2 = Moderate rigidity in neck and shoulders. Resting rigidity is positive when patient not on medication.

3 = Severe rigidity in neck and shoulders. Resting rigidity cannot be reversed by medication.

Posture

0 = Normal posture. Head flexed forward less than 4 inches.

1 = Beginning poker spine. Head flexed forward up to 5 inches.

2 = Beginning arm flexion. Head flexed forward up to 6 inches. One or both arms raised but still below waist.

3 = Onset of simian posture. Head flexed forward more than 6 inches. One or both hands elevated above the waist. Sharp flexion of hand, beginning interphalangeal extension. Beginning flexion of knees.

Upper Extremity Swing

0 = Swings both arms well.

1 = One arm definitely decreased in amount of swing.

2 = One arm fails to swing.

3 = Both arms fail to swing.

Gait

0 = Steps out well with 18-30 inch stride. Turns about effortlessly.

1 = Gait shortened to 12-18 inch stride. Beginning to strike one heel. Turn around time slowing. Requires several steps.

2 = Stride moderately shortened – now 6-12 inches. Both heels beginning to strike floor.

3 = Onset of shuffling gait, steps less than 3 inches. Occasional stuttering-type or blocking gait. Walks on toes-turns around very slowly.

Tremor

0 = No detectable tremor found.

1 = Less than one inch of peak-to-peak tremor movement observed in limbs or head at rest or in either hand while walking or during finger to nose testing.

2 = Maximum tremor envelope fails to exceed 4 inches. Tremor is severe but not constant and patient retains some control of hands.

3 = Tremor envelope exceeds 4 inches. Tremor is constant and severe. Patient cannot get free of tremor while awake unless it is a pure cerebellar type. Writing and feeding himself is impossible.

Facies

0 = Normal. Full animation. No stare

1 = Detectable immobility. Mouth remains closed. Beginning features of anxiety or depression.

2 = Moderate immobility. Emotion breaks through at markedly increased threshold. Lips parted some of the time. Moderate appearance of anxiety or depression. Drooling may be present.

3 = Frozen facies. Mouth open ¼ inches or more. Drooling may be severe.

Seborrhea

0 = None.

1 = Increased perspiration, secretion remaining thin.

2 = Obvious oiliness present. Secretion much thicker.

3 = Marked seborrhea, entire face and head covered by thick secretion.

Speech

0 = Clear, loud, resonant, easily understood.

1 = Beginning of hoarseness with loss of inflection and resonance. Good volume and still easily understood.

2 = Moderate hoarseness and weakness. Constant monotone, unvaried pitch. Beginning of dysarthria, hesitancy, stuttering, difficult to understand.

3 = Marked harshness and weakness. Very difficult to hear and to understand.

Self-Care

0 = No impairment.

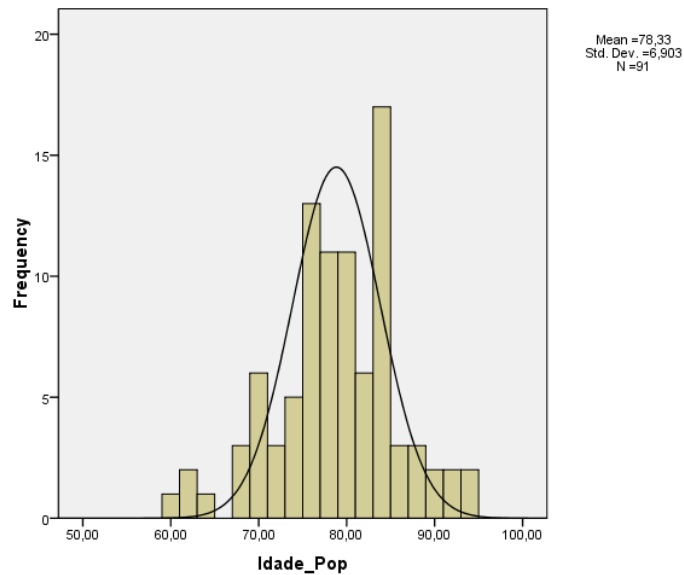
1 = Still provides full self-care but rate of dressing definitely impeded. Able to live alone and often still employable.

2 = Requires help in certain critical areas, such as turning in bed, rising from chairs, etc. Very slow in performing most activities but manages by taking much time.

3 = Continuously disabled. Unable to dress, feed himself, or walk alone.

Análise Estatística efectuada no SPSS

Anexo 3A



Anexo 3B

Idade

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	menos de 70 anos	12	13,2	13,2	13,2
	dos 70 aos 74 anos	9	9,9	9,9	23,1
	dos 75 aos 79 anos	33	36,3	36,3	59,3
	dos 80 aos 84 anos	25	27,5	27,5	86,8
	mais de 85 anos	12	13,2	13,2	100,0
Total		91	100,0	100,0	

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Idade_Pop	Mean	78,3297	,72359	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	76,8921	
		Upper Bound	79,7672	
	5% Trimmed Mean	78,4628		
	Median	79,0000		
	Variance	47,646		
	Std. Deviation	6,90258		
	Minimum	60,00		
	Maximum	93,00		
	Range	33,00		
	Interquartile Range	8,00		
	Skewness	-,325	,253	
	Kurtosis	,252	,500	

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Idade_Pop	,084	91	,134	,979	91	,147

a. Lilliefors Significance Correction

Anexo 4

Sexo * SI_rigidez

Crosstab

			SI_rigidez				Total
			Não manifesta Sintoma	Ligeiro	Moderado	Acentuado	
Sexo	Masculino	Count	21	6	14	16	57
		% within Sexo	36,8%	10,5%	24,6%	28,1%	100,0%
	Feminino	Count	18	3	8	5	34
		% within Sexo	52,9%	8,8%	23,5%	14,7%	100,0%
Total		Count	39	9	22	21	91
		% within Sexo	42,9%	9,9%	24,2%	23,1%	100,0%

Chi-Square Tests

				Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				99% Confidence Interval			99% Confidence Interval		
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Sig.	Lower Bound	Upper Bound	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	3,006 ^a	3	,390	,407 ^b	,394	,419			
Likelihood Ratio	3,090	3	,378	,406 ^b	,394	,419			
Fisher's Exact Test	2,965			,406 ^b	,393	,419			
Linear-by-Linear Association	2,669 ^c	1	,102	,116 ^b	,108	,125	,057 ^b	,051	,063
N of Valid Cases	91								

a. 1 cells (12,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,36.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 2000000.

c. The standardized statistic is -1,634.

Sexo * SI_Tremor

Crosstab

			SI_Tremor				Total
			Não manifesta Sintoma	Ligeiro	Moderado	Acentuado	
Sexo	Masculino	Count	11	7	21	18	57
		% within Sexo	19,3%	12,3%	36,8%	31,6%	100,0%
	Feminino	Count	5	2	17	10	34
		% within Sexo	14,7%	5,9%	50,0%	29,4%	100,0%
Total		Count	16	9	38	28	91
		% within Sexo	17,6%	9,9%	41,8%	30,8%	100,0%

Chi-Square Tests

				Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				99% Confidence Interval			99% Confidence Interval		
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Sig.	Lower Bound	Upper Bound	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	2,052 ^a	3	,562	,555 ^b	,542	,568			
Likelihood Ratio	2,111	3	,550	,550 ^b	,537	,563			
Fisher's Exact Test	1,911			,601 ^b	,588	,613			
Linear-by-Linear Association	,348 ^c	1	,555	,608 ^b	,595	,620	,317 ^b	,305	,329
N of Valid Cases	91								

a. 1 cells (12,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,36.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 2000000.

c. The standardized statistic is ,590.

Sexo * SI_Bradicinesia

Crosstab

			SI_Bradicinesia				Total
			Não manifesta Sintoma	Ligeiro	Moderado	Acentuado	
Sexo	Masculino	Count	19	4	20	14	57
		% within Sexo	33,3%	7,0%	35,1%	24,6%	100,0%
	Feminino	Count	13	3	11	7	34
		% within Sexo	38,2%	8,8%	32,4%	20,6%	100,0%
Total		Count	32	7	31	21	91
		% within Sexo	35,2%	7,7%	34,1%	23,1%	100,0%

Chi-Square Tests

				Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				99% Confidence Interval			99% Confidence Interval		
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Sig.	Lower Bound	Upper Bound	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	,428 ^a	3	,934	,956 ^b	,951	,961			
Likelihood Ratio	,428	3	,934	,956 ^b	,951	,961			
Fisher's Exact Test	,559			,943 ^b	,937	,949			
Linear-by-Linear Association	,362 ^c	1	,547	,580 ^b	,567	,593	,299 ^b	,287	,310
N of Valid Cases	91								

a. 2 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,62.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 2000000.

c. The standardized statistic is -,602.

Sexo * SI_Instabilidade

Crosstab

			SI_Instabilidade				Total
			Não manifesta Sintoma	Ligeiro	Moderado	Acentuado	
Sexo	Masculino	Count	37	2	10	8	57
		% within Sexo	64,9%	3,5%	17,5%	14,0%	100,0%
	Feminino	Count	23	4	4	3	34
		% within Sexo	67,6%	11,8%	11,8%	8,8%	100,0%
Total		Count	60	6	14	11	91
		% within Sexo	65,9%	6,6%	15,4%	12,1%	100,0%

Chi-Square Tests

				Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				99% Confidence Interval			99% Confidence Interval		
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Sig.	Lower Bound	Upper Bound	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	3,167 ^a	3	,367	,362 ^b	,349	,374			
Likelihood Ratio	3,115	3	,374	,382 ^b	,370	,395			
Fisher's Exact Test	2,977			,385 ^b	,372	,398			
Linear-by-Linear Association	,616 ^c	1	,433	,437 ^b	,425	,450	,243 ^b	,232	,254
N of Valid Cases	91								

a. 3 cells (37,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,24.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 2000000.

c. The standardized statistic is -,785.

Anexo 5A e 5B (respectivamente)

Med_Inicial

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Levodopa+ Inibidor da Descarboxilase e/ou inibidor da enzima COMT	35	38,5	38,5	38,5
Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsonica	26	28,6	28,6	67,0
Terapêutica complementar antiparkinsonica	30	33,0	33,0	100,0
Total	91	100,0	100,0	

Med_Final

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Levodopa+ Inibidor da Descarboxilase e/ou inibidor da enzima COMT	24	26,4	26,4	26,4
Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsonica	40	44,0	44,0	70,3
Terapêutica complementar antiparkinsonica	27	29,7	29,7	100,0
Total	91	100,0	100,0	

Anexo 6

medicação inicial * medicação final Crosstabulation

		medicação final			Total	
		1=levodopa	2=levodopa+outros medicamentos anti-parkinson	3=outros medicamentos anti-parkinson		
medicação inicial	1=Levodopa	Count	11	20	4	35
		% within medicação inicial	31,4%	57,1%	11,4%	100,0%
		% within medicação final	45,8%	50,0%	14,8%	38,5%
	2=Levodopa+outros medicamentos anti-parkinson	Count	11	11	4	26
		% within medicação inicial	42,3%	42,3%	15,4%	100,0%
		% within medicação final	45,8%	27,5%	14,8%	28,6%
3=outros medicamentos anti-parkinson	Count	2	9	19	30	
	% within medicação inicial	6,7%	30,0%	63,3%	100,0%	
	% within medicação final	8,3%	22,5%	70,4%	33,0%	
Total		Count	24	40	27	91
		% within medicação inicial	26,4%	44,0%	29,7%	100,0%
		% within medicação final	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

				Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	99% Confidence Interval			99% Confidence Interval		
				Sig.	Lower Bound	Upper Bound	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	27,161 ^a	4	,000	,000 ^b	,000	,000	,000		
Likelihood Ratio	27,459	4	,000	,000 ^b	,000	,000			
Fisher's Exact Test	25,937			,000 ^b	,000	,000			
Linear-by-Linear Association	15,952 ^c	1	,000	,000 ^b	,000	,000	,000 ^b	,000	,000
N of Valid Cases	91								

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,86.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 2000000.

c. The standardized statistic is 3,994.

Anexo 7A

Idade * Med_Inicial

Crosstab

Idade			Med_Inicial			Total
			Levodopa+ Inibidor da Descarboxila se é ou inibidor da enzima COMT	Levodopa+ Terapêutica complementa r antiparkinsoní ca	Terapêutica complementa r antiparkinsoní ca	
menos de 70 anos	Count		1	5	6	12
	% within Idade		8,3%	41,7%	50,0%	100,0%
	% within Med_Inicial		2,9%	19,2%	20,0%	13,2%
dos 70 aos 74 anos	Count		2	2	5	9
	% within Idade		22,2%	22,2%	55,6%	100,0%
	% within Med_Inicial		5,7%	7,7%	16,7%	9,9%
dos 75 aos 79 anos	Count		17	9	7	33
	% within Idade		51,5%	27,3%	21,2%	100,0%
	% within Med_Inicial		48,6%	34,6%	23,3%	36,3%
dos 80 aos 84 anos	Count		9	8	8	25
	% within Idade		36,0%	32,0%	32,0%	100,0%
	% within Med_Inicial		25,7%	30,8%	26,7%	27,5%
mais de 85 anos	Count		6	2	4	12
	% within Idade		50,0%	16,7%	33,3%	100,0%
	% within Med_Inicial		17,1%	7,7%	13,3%	13,2%
Total	Count		35	26	30	91
	% within Idade		38,5%	28,6%	33,0%	100,0%
	% within Med_Inicial		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				99% Confidence Interval			99% Confidence Interval		
				Sig.	Lower Bound	Upper Bound	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	10,770 ^a	8	,215	,218 ^b	,208	,229			
Likelihood Ratio	11,884	8	,156	,207 ^b	,197	,218			
Fisher's Exact Test	11,040			,199 ^b	,179	,199			
Linear-by-Linear Association	3,205 ^c	1	,073	,076 ^b	,069	,083	,041 ^b	,036	,046
N of Valid Cases	91								

a. 9 cells (80,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,57.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 475497203.

c. The standardized statistic is -1,790.

Anexo 7B

Idade * Med_Final

Crosstab

Idade			Med_Final			Total
			Levodopa+ Inibidor da Descarboxila se é ou inibidor da enzima COMT	Levodopa+ Terapêutica complementa r antiparkinsoní ca	Terapêutica complementa r antiparkinsoní ca	
menos de 70 anos	Count		2	2	8	12
	% within Idade		16,7%	16,7%	66,7%	100,0%
	% within Med_Final		8,3%	5,0%	29,6%	13,2%
dos 70 aos 74 anos	Count		1	5	3	9
	% within Idade		11,1%	55,6%	33,3%	100,0%
	% within Med_Final		4,2%	12,5%	11,1%	9,9%
dos 75 aos 79 anos	Count		6	20	7	33
	% within Idade		18,2%	60,6%	21,2%	100,0%
	% within Med_Final		25,0%	50,0%	25,9%	36,3%
dos 80 aos 84 anos	Count		8	10	7	25
	% within Idade		32,0%	40,0%	28,0%	100,0%
	% within Med_Final		33,3%	25,0%	25,9%	27,5%
mais de 85 anos	Count		7	3	2	12
	% within Idade		58,3%	25,0%	16,7%	100,0%
	% within Med_Final		29,2%	7,5%	7,4%	13,2%
Total	Count		24	40	27	91
	% within Idade		26,4%	44,0%	29,7%	100,0%
	% within Med_Final		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

				Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	99% Confidence Interval			99% Confidence Interval		
				Sig.	Lower Bound	Upper Bound	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	19,550 ^a	8	,012	,012 ^b	,009	,014			
Likelihood Ratio	18,053	8	,021	,037 ^b	,032	,042			
Fisher's Exact Test	16,874			,025 ^b	,021	,029			
Linear-by-Linear Association	9,059 ^c	1	,003	,002 ^b	,001	,002	,001 ^b	,000	,002
N of Valid Cases	91								

a. 7 cells (46,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,37.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 475497203.

c. The standardized statistic is -3,010.

Anexo 8A

Sexo * Med_Inicial

Crosstab

		Med_Inicial			Total	
		Levodopa+ Inibidor da Descarboxila se s/ou inibidor da enzima COMT	Levodopa+ Terapêutica complementa r antiparkinsoní ca	Terapêutica complementa r antiparkinsoní ca		
Sexo	Masculino	Count	18	17	22	57
		% within Sexo	31,6%	29,8%	38,6%	100,0%
		% within Med_Inicial	51,4%	65,4%	73,3%	62,6%
Feminino	Feminino	Count	17	9	8	34
		% within Sexo	50,0%	26,5%	23,5%	100,0%
		% within Med_Inicial	48,6%	34,6%	26,7%	37,4%
Total	Total	Count	35	26	30	91
		% within Sexo	38,5%	28,6%	33,0%	100,0%
		% within Med_Inicial	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

				Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	99% Confidence Interval			99% Confidence Interval		
				Sig.	Lower Bound	Upper Bound	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	3,429 ^a	2	,180	,169 ^b	,160	,179			
Likelihood Ratio	3,448	2	,178	,183 ^b	,173	,193			
Fisher's Exact Test	3,353			,192 ^b	,181	,202			
Linear-by-Linear Association	3,321 ^c	1	,068	,078 ^b	,071	,085	,047 ^b	,042	,053
N of Valid Cases	91								

a. 0 cells (0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9,71.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 126474071.

c. The standardized statistic is -1,822.

Anexo 8B

Sexo * Med_Final

Crosstab

		Med_Final			Total	
		Levodopa+ Inibidor da Descarboxila se s/ou inibidor da enzima COMT	Levodopa+ Terapêutica complementa r antiparkinsoní ca	Terapêutica complementa r antiparkinsoní ca		
Sexo	Masculino	Count	15	23	19	57
		% within Sexo	26,3%	40,4%	33,3%	100,0%
		% within Med_Final	62,5%	57,5%	70,4%	62,6%
Feminino	Feminino	Count	9	17	8	34
		% within Sexo	26,5%	50,0%	23,5%	100,0%
		% within Med_Final	37,5%	42,5%	29,8%	37,4%
Total	Total	Count	24	40	27	91
		% within Sexo	26,4%	44,0%	29,7%	100,0%
		% within Med_Final	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

				Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	99% Confidence Interval			99% Confidence Interval		
				Sig.	Lower Bound	Upper Bound	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	1,141 ^a	2	,565	,584 ^b	,572	,597			
Likelihood Ratio	1,157	2	,561	,561 ^b	,548	,573			
Fisher's Exact Test	1,139			,563 ^b	,550	,575			
Linear-by-Linear Association	,373 ^c	1	,541	,572 ^b	,559	,585	,325 ^b	,313	,337
N of Valid Cases	91								

a. 0 cells (0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,97.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 126474071.

c. The standardized statistic is -,611.

Anexo 9A

Outras_Doenças * Med_Inicial

Crosstab

			Med_Inicial			Total
			Levodopa+ Inibidor da Descarboxila se e/ou inibidor da enzima COMT	Levodopa+ Terapêutica complementa r antiparkinsoní ca	Terapêutica complementa r antiparkinsoní ca	
Outras_Doenças	Sim	Count % within Outras_Doenças	30 41,7%	17 23,6%	25 34,7%	72 100,0%
	Não	Count % within Outras_Doenças	5 26,3%	9 47,4%	5 26,3%	19 100,0%
Total		Count % within Outras_Doenças	35 38,5%	26 28,6%	30 33,0%	91 100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				Sig.	99% Confidence Interval		Sig.	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	4,213 ^a	2	,122	,134 ^b	,125	,143			
Likelihood Ratio	3,964	2	,138	,165 ^b	,156	,175			
Fisher's Exact Test	3,887			,142 ^b	,133	,151			
Linear-by-Linear Association	,101 ^c	1	,751	,760 ^b	,749	,771	,430 ^b	,417	,443
N of Valid Cases	91								

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,43.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 1993510611.

c. The standardized statistic is ,318.

Anexo 9B

Outras_Doenças * Med_Final

Crosstab

			Med_Final			Total
			Levodopa+ Inibidor da Descarboxila se e/ou inibidor da enzima COMT	Levodopa+ Terapêutica complementa r antiparkinsoní ca	Terapêutica complementa r antiparkinsoní ca	
Outras_Doenças	Sim	Count % within Outras_Doenças	18 25,0%	31 43,1%	23 31,9%	72 100,0%
	Não	Count % within Outras_Doenças	6 31,6%	9 47,4%	4 21,1%	19 100,0%
Total		Count % within Outras_Doenças	24 26,4%	40 44,0%	27 29,7%	91 100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				Sig.	99% Confidence Interval		Sig.	99% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound		Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	,911 ^a	2	,634	,646 ^b	,634	,658			
Likelihood Ratio	,951	2	,622	,646 ^b	,634	,658			
Fisher's Exact Test	,945			,646 ^b	,634	,658			
Linear-by-Linear Association	,811 ^c	1	,368	,397 ^b	,384	,409	,225 ^b	,214	,235
N of Valid Cases	91								

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,01.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 1993510611.

c. The standardized statistic is -,901.

Anexo 10

Report

Median								
Med_Final	SI_rigidez	SF_Rigidez	SI_Tremor	SF_Tremor	SI_Bradicinesia	SF_Bradicinesia	SI_Instabilidade	SF_Instabilidade
Levodopa+ Inibidor da Descarboxilase e/ou inibidor da enzima COMT	1,00	,50	2,00	1,00	2,00	2,00	,00	,50
Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsonica	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00	1,00	,00	,00
Terapêutica complementar antiparkinsonica	,00	,00	2,00	1,00	1,00	1,00	,00	,00
Total	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	1,00	,00	,00

Wilcoxon Signed Ranks Test

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
SF_Rigidez - SI_rigidez	Negative Ranks	8 ^a	6,75	54,00
	Positive Ranks	4 ^b	6,00	24,00
	Ties	12 ^c		
	Total	24		
SF_Tremor - SI_Tremor	Negative Ranks	16 ^d	10,63	170,00
	Positive Ranks	4 ^e	10,00	40,00
	Ties	4 ^f		
	Total	24		
SF_Bradicinesia - SI_Bradicinesia	Negative Ranks	10 ^g	7,15	71,50
	Positive Ranks	3 ^h	6,50	19,50
	Ties	11 ⁱ		
	Total	24		
SF_Instabilidade - SI_Instabilidade	Negative Ranks	6 ^j	4,50	27,00
	Positive Ranks	4 ^k	7,00	28,00
	Ties	14 ^l		
	Total	24		

a. SF_Rigidez < SI_rigidez
b. SF_Rigidez > SI_rigidez
c. SF_Rigidez = SI_rigidez
d. SF_Tremor < SI_Tremor
e. SF_Tremor > SI_Tremor
f. SF_Tremor = SI_Tremor
g. SF_Bradicinesia < SI_Bradicinesia
h. SF_Bradicinesia > SI_Bradicinesia
i. SF_Bradicinesia = SI_Bradicinesia
j. SF_Instabilidade < SI_Instabilidade
k. SF_Instabilidade > SI_Instabilidade
l. SF_Instabilidade = SI_Instabilidade

Test Statistics^c

	SF_Rigidez - SI_rigidez	SF_Tremor - SI_Tremor	SF_Bradicinesia - SI_Bradicinesia	SF_Instabilidade - SI_Instabilidade
Z	-1,291 ^a	-2,711 ^a	-2,000 ^a	-,054 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,197	,007	,046	,957

a. Based on positive ranks.

b. Based on negative ranks.

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks				
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
SF_Rigidez - SI_rigidez	Negative Ranks	19 ^a	14,34	272,50
	Positive Ranks	10 ^b	16,25	162,50
	Ties	11 ^c		
	Total	40		
SF_Tremor - SI_Tremor	Negative Ranks	28 ^d	17,27	483,50
	Positive Ranks	5 ^e	15,50	77,50
	Ties	7 ^f		
	Total	40		
SF_Bradicinesia - SI_Bradicinesia	Negative Ranks	17 ^g	11,50	195,50
	Positive Ranks	8 ^h	16,19	129,50
	Ties	15 ⁱ		
	Total	40		
SF_Instabilidade - SI_Instabilidade	Negative Ranks	7 ^j	6,00	42,00
	Positive Ranks	8 ^k	9,75	78,00
	Ties	25 ^l		
	Total	40		

- a. SF_Rigidez < SI_rigidez
b. SF_Rigidez > SI_rigidez
c. SF_Rigidez = SI_rigidez
d. SF_Tremor < SI_Tremor
e. SF_Tremor > SI_Tremor
f. SF_Tremor = SI_Tremor
g. SF_Bradicinesia < SI_Bradicinesia
h. SF_Bradicinesia > SI_Bradicinesia
i. SF_Bradicinesia = SI_Bradicinesia
j. SF_Instabilidade < SI_Instabilidade
k. SF_Instabilidade > SI_Instabilidade
l. SF_Instabilidade = SI_Instabilidade

Test Statistics^c

	SF_Rigidez - SI_rigidez	SF_Tremor - SI_Tremor	SF_Bradicinesia - SI_Bradicinesia	SF_Instabilidade - SI_Instabilidade
Z	-1,257 ^a	-4,004 ^a	-,969 ^a	-1,072 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,209	,000	,332	,284

- a. Based on positive ranks.
b. Based on negative ranks.
c. Wilcoxon Signed Ranks Test

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks				
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
SF_Rigidez - SI_rigidez	Negative Ranks	11 ^a	6,59	72,50
	Positive Ranks	2 ^b	9,25	18,50
	Ties	14 ^c		
	Total	27		
SF_Tremor - SI_Tremor	Negative Ranks	16 ^d	11,00	176,00
	Positive Ranks	4 ^e	8,50	34,00
	Ties	7 ^f		
	Total	27		
SF_Bradicinesia - SI_Bradicinesia	Negative Ranks	9 ^g	8,06	72,50
	Positive Ranks	5 ^h	6,50	32,50
	Ties	13 ⁱ		
	Total	27		
SF_Instabilidade - SI_Instabilidade	Negative Ranks	6 ^j	6,33	38,00
	Positive Ranks	6 ^k	6,67	40,00
	Ties	15 ^l		
	Total	27		

- a. SF_Rigidez < SI_rigidez
b. SF_Rigidez > SI_rigidez
c. SF_Rigidez = SI_rigidez
d. SF_Tremor < SI_Tremor
e. SF_Tremor > SI_Tremor
f. SF_Tremor = SI_Tremor
g. SF_Bradicinesia < SI_Bradicinesia
h. SF_Bradicinesia > SI_Bradicinesia
i. SF_Bradicinesia = SI_Bradicinesia
j. SF_Instabilidade < SI_Instabilidade
k. SF_Instabilidade > SI_Instabilidade
l. SF_Instabilidade = SI_Instabilidade

Test Statistics^c

	SF_Rigidez - SI_rigidez	SF_Tremor - SI_Tremor	SF_Bradicinesia - SI_Bradicinesia	SF_Instabilidade - SI_Instabilidade
Z	-2,029 ^a	-2,826 ^a	-1,355 ^a	-,081 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,042	,005	,175	,935

- a. Based on positive ranks.
b. Based on negative ranks.
c. Wilcoxon Signed Ranks Test

Anexo 11A

Med_Inicial * Estadio_inicial Crosstabulation

			Estadio_inicial			Total
			Leve	Moderado	Acentuado	
Med_Inicial	Levodopa+ Inibidor da Descarboxilase e/ou inibidor da enzima COMT	Count	28	5	2	35
		% within Med_Inicial	80,0%	14,3%	5,7%	100,0%
	Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsonica	Count	21	2	3	26
		% within Med_Inicial	80,8%	7,7%	11,5%	100,0%
	Terapêutica complementar antiparkinsonica	Count	18	11	1	30
		% within Med_Inicial	60,0%	36,7%	3,3%	100,0%
Total		Count	67	18	6	91
		% within Med_Inicial	73,6%	19,8%	6,6%	100,0%

Chi-Square Tests

				Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				99% Confidence Interval			99% Confidence Interval		
				Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	9,398 ^a	4	,052	,048 ^b	,043	,054			
Likelihood Ratio	9,138	4	,058	,081 ^b	,074	,088			
Fisher's Exact Test	8,590			,051 ^b	,046	,057			
Linear-by-Linear Association	1,382 ^c	1	,240	,258 ^b	,247	,269	,145 ^b	,136	,154
N of Valid Cases	91								

a. 3 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,71.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 605580418.

c. The standardized statistic is 1,175.

Anexo 11B

Med_Final * Estadio_final Crosstabulation

			Estadio_final			Total
			Leve	Moderado	Acentuado	
Med_Final	Levodopa+ Inibidor da Descarboxilase e/ou inibidor da enzima COMT	Count	15	4	5	24
		% within Med_Final	62,5%	16,7%	20,8%	100,0%
	Levodopa+ Terapêutica complementar antiparkinsonica	Count	28	8	4	40
		% within Med_Final	70,0%	20,0%	10,0%	100,0%
	Terapêutica complementar antiparkinsonica	Count	20	6	1	27
		% within Med_Final	74,1%	22,2%	3,7%	100,0%
Total		Count	63	18	10	91
		% within Med_Final	69,2%	19,8%	11,0%	100,0%

Chi-Square Tests

				Monte Carlo Sig. (2-sided)			Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				99% Confidence Interval			99% Confidence Interval		
				Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Pearson Chi-Square	3,908 ^a	4	,419	,432 ^b	,419	,445			
Likelihood Ratio	3,926	4	,416	,447 ^b	,434	,460			
Fisher's Exact Test	3,625			,463 ^b	,450	,476			
Linear-by-Linear Association	2,208 ^c	1	,137	,158 ^b	,149	,168	,091 ^b	,083	,098
N of Valid Cases	91								

a. 4 cells (44,4%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,64.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 205597102.

c. The standardized statistic is -1,486.

Anexo 12

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Estadio_final - Estadio_inicial	Negative Ranks	0 ^a	,00	,00
	Positive Ranks	5 ^b	3,00	15,00
	Ties	19 ^c		
	Total	24		

- a. Estadio_final < Estadio_inicial
 b. Estadio_final > Estadio_inicial
 c. Estadio_final = Estadio_inicial

Test Statistics^b

	Estadio_final - Estadio_ inicial
Z	-2,236 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025

- a. Based on negative ranks.
 b. Wilcoxon Signed Ranks Test

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Estadio_final - Estadio_inicial	Negative Ranks	4 ^a	5,50	22,00
	Positive Ranks	6 ^b	5,50	33,00
	Ties	30 ^c		
	Total	40		

- a. Estadio_final < Estadio_inicial
 b. Estadio_final > Estadio_inicial
 c. Estadio_final = Estadio_inicial

Test Statistics^b

	Estadio_final - Estadio_ inicial
Z	-,632 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,527

- a. Based on negative ranks.
 b. Wilcoxon Signed Ranks Test

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Estadio_final - Estadio_inicial	Negative Ranks	2 ^a	3,00	6,00
	Positive Ranks	3 ^b	3,00	9,00
	Ties	22 ^c		
	Total	27		

a. Estadio_final < Estadio_inicial

b. Estadio_final > Estadio_inicial

c. Estadio_final = Estadio_inicial

Test Statistics^b

	Estadio_final - Estadio_ inicial
Z	-,447 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,655

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

Anexo 13

Report

Qty_ Levodopa

Sexo	Mean	Std. Deviation
Masculino	376,85	202,744
Feminino	344,64	154,763
Total	365,85	187,392

Mann-Whitney Test

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Qty_Levodopa	Masculino	54	41,66	2249,50
	Feminino	28	41,20	1153,50
	Total	82		

Test Statistics^a

	Qty_Levodopa
Mann-Whitney U	747,500
Wilcoxon W	1153,500
Z	-,087
Asymp. Sig. (2-tailed)	,930

a. Grouping Variable: Sexo