



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

MEDICINA

José Victor Dias Lavigne

**Avaliação dos aspectos cognitivos na Doença de
Parkinson: Uma revisão sistemática**

Salvador - Bahia

2021

JOSÉ VICTOR DIAS LAVIGNE

**AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS COGNITIVOS NA DOENÇA DE PARKINSON:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Escola Bahiana de Medicina
e Saúde Pública como requisito parcial para
obtenção do título de bacharel em Medicina

Orientador: Prof. Mestre Ramon de
Almeida Kruschewsky

Salvador – Bahia

2021

AGRADECIMENTOS:

Agradeço a Deus, em primeiro lugar, que com sua infinita benevolência, permitiu que meus objetivos fossem alcançados, durante todos esses anos de estudo, transformando a dificuldade em superação e o medo em esperança.

Aos meus pais, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho. Devo tudo a eles, que sempre se esforçaram e se dedicaram para fornecer as melhores condições para mim e meu irmão. Sem eles, esse sonho não teria se tornado realidade.

Ao meu irmão, Paulo, que sempre me instigou a buscar cada vez mais o conhecimento. Agradeço pelas palavras de conforto nos momentos de dificuldade e pelo incentivo ao estudo nos momentos de fraqueza e cansaço.

A minha avó, Auristela, por sempre estar presente, me incentivando em todos os momentos a ser uma pessoa melhor.

A minha namorada, Mariana, me ofertando amor, suporte e carinho em todos os momentos desde que estamos juntos; e por me fazer sentir sempre protegido ao seu lado.

Aos meus amigos, que souberam respeitar os meus momentos de ausência enquanto estudava e me dedicava a esse trabalho. Dedico um agradecimento especial a Lucas Calixto e Vitor Brandão, que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos da faculdade, principalmente nos momentos de realização desse projeto.

Ao meu orientador, Dr. Ramon Kruschewsky, que esteve presente na minha formação desde o segundo semestre da faculdade. Um verdadeiro exemplo de professor e de médico.

Agradeço a minha querida professora Thaís Calasans, por me ajudar com questões metodológicas do trabalho e por sempre fornecer apoio emocional nos momentos de dificuldade.

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

(Leonardo da Vinci).

RESUMO:

Lavigne, JVD. Avaliação dos aspectos cognitivos na doença de Parkinson: uma revisão sistemática [trabalho de conclusão de curso]. Salvador: Curso de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia; 2021.

INTRODUÇÃO: A doença de Parkinson é uma desordem neurodegenerativa acompanhada principalmente por sintomas motores típicos. No entanto, o reconhecimento dos sintomas não motores é de fundamental importância no manejo e avaliação do doente, já que os aspectos cognitivos e demenciais podem causar mais incapacidade do que as características motoras e podem ser mais difíceis de tratar. **OBJETIVO:** Essa revisão sistemática tem como objetivo avaliar os aspectos cognitivos na doença de Parkinson. **METODOLOGIA:** A pesquisa foi realizada em fontes de dados eletrônicas: MEDLINE/Pubmed. As buscas foram realizadas por meio da combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings (MeSH)*, dos Descritores em Ciências da Saúde (DECs). A qualidade dos artigos observacionais foi avaliada pelos critérios do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*. O protocolo PRISMA foi utilizado como guia e os termos usados foram a enfermidade (“Parkinson disease”) e associação (AND) com seus aspectos cognitivos (“Cognition; Cognitive disorder; Dementia; Psychiatric Symptoms”). **RESULTADOS:** Dez artigos foram selecionados por obedecerem aos critérios de inclusão. As amostras variaram de 95 até 665 participantes, totalizando 3400 participantes, com média de idade de 64 anos e três domínios cognitivos foram estudados, sendo eles: Humor/cognição; atenção/memória; alterações de percepção/alucinações. Humor/cognição e atenção/memória foram os domínios estudados por um maior número de artigos, sendo utilizados oito estudos cada, alucinações/problemas de percepção foram analisados por quatro artigos. Os artigos selecionados analisaram a prevalência dos aspectos cognitivos na Doença de Parkinson. **CONCLUSÃO:** Dentro do domínio Humor/cognição, o sintoma “depressão” foi o mais prevalente na presente revisão sistemática. No que remete ao domínio Atenção/memória, o sintoma mais prevalente foi o “Comprometimento cognitivo leve (MCI)”. Há uma divergência no subtipo de MCI mais prevalente, no entanto os artigos permitem a conclusão de que o subtipo menos prevalente é o “de domínio único amnésico (aMCI_{sd})”. Os artigos permitem a conclusão ainda, que o MCI é um importante preditor de demência entre cinco e dez anos de doença. O domínio “problemas de percepção/alucinações” não abordou um sintoma específico.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Desordens cognitivas; Prevalência; Demência, Diagnóstico.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder accompanied mainly by typical motor symptoms. However, the recognition of non-motor symptoms is of fundamental importance in the management and evaluation of the patient, since cognitive and dementia aspects may cause more disability than motor characteristics and may be more difficult to treat. **OBJECTIVE:** This systematic review aims to evaluate cognitive aspects of Parkinson's disease. **METHODOLOGY:** The research was conducted in electronic data sources: MEDLINE/Pubmed. The searches were performed by combining descriptors, including terms from the Medical Subject Headings (Mesh), of the Health Sciences Descriptors (Decs). The quality of observational articles was assessed using the criteria of Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). The PRISMA protocol was used as a guide and the terms used will be the disease ("Parkinson disease") and association (AND) with its cognitive aspects ("Cognition; Cognitive Disorder; Dementia; Psychiatric Symptoms). **RESULTS:** Ten articles were selected because they met the inclusion criteria. The samples ranged from 95 to 665 participants, totaling 3400 participants, with a mean age of 64 years and three cognitive domains were studied: Humor/cognition; attention/memory; perception/hallucination alterations. Humor/cognition and attention/memory were the domains studied by a larger number of articles, being used eight studies, hallucinations/perception problems were analyzed by four articles. The selected articles analyzed the prevalence of cognitive aspects in Parkinson's disease. **CONCLUSION:** Within the Humor/cognition domain, the symptom "depression" was the most prevalent in this systematic review. Regarding the Attention/memory domain, the most prevalent symptom was "Mild cognitive impairment (MCI)". There is a divergence in the most prevalent ICM subtype, however the articles allow the conclusion that the least prevalent subtype is the "amnesic single domain (aMCI_{sd})". The articles also allow the conclusion that ICM is an important predictor of dementia between five and ten years of disease. The domain "perception problems/hallucinations" did not address a specific symptom.

Keywords: Parkinson's Disease; Cognitive Disorders; Prevalence; Dementia; Diagnosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES:

Fluxograma 1 – Critérios para seleção e integração de estudo	23
Anexo A – Checklist PRISMA	39
Anexo B – Checklist STROBE	40

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1 – Características metodológicas e demográficas dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	24
Tabela 2 – Prevalência de MCI na amostra dos estudos de pacientes portadores de Doença de Parkinson.....	25
Tabela 3 – Subtipos de MCI na amostra de estudos de pacientes portadores de Doença de Parkinson	26
Tabela 4 – Prevalência de alterações de atenção e memória na Doença de Parkinson	27
Tabela 5 – Prevalência de alterações de humor e cognição na Doença de Parkinson	28
Tabela 6 – Tabela referente a prevalência de problemas de percepção e alucinações na Doença de Parkinson	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

DP	Doença de Parkinson
SN	Sistema Nervoso
CEP	Comitê de ética em pesquisa
DECs	Descritores em Ciências e saúde
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
MeSH	Medical subject Headings
DF	Disfunção cognitiva subjetiva
MCI	Comprometimento cognitivo leve

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVO	14
3. REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1. Conceito e epidemiologia	15
3.2. Critérios diagnósticos	15
3.3. Alterações cognitivas	17
3.4. Instrumentos de avaliação cognitiva	18
3.5. Tratamento	19
3.6. A. L-dopa	20
4. MÉTODOS	21
4.1. Desenho do Estudo	21
4.2. Estratégias de busca	21
4.3. Descritores Controlados	21
4.4. Critérios de inclusão e exclusão	21
4.5. Identificação e seleção dos estudos	22
4.6. Extração de dados	22
4.7. Considerações éticas	22
5. RESULTADOS	23
6. DISCUSSÃO	30
7. CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) foi inicialmente descrita por James Parkinson, em 1817, em sua monografia “Um ensaio sobre paralisia trêmula”.¹ Ela se caracteriza pela degeneração da substância negra presente no mesencéfalo, acompanhada de perda progressiva dos neurônios dopaminérgicos e presença de corpos de Lewy em alguns neurônios, sendo, portanto, uma enfermidade neurodegenerativa do sistema nervoso central.²

Em detrimento desse acometimento, o paciente pode apresentar a tétrede motora da DP: bradicinesia, rigidez, instabilidade postural e tremor de repouso, sendo a instabilidade postural um achado mais tardio quando comparado aos demais sintomas.^{2,3} Assim, como critério diagnóstico de tal enfermidade, faz-se necessário que o paciente apresente bradicinesia e pelo menos um outro sintoma dos citados anteriormente.³

No entanto, o processo neurodegenerativo não está restrito apenas ao sistema nigroestriatal, uma vez que a doença pode gerar lesões em alguns núcleos do tronco encefálico, a estruturas corticais ou em nervos periféricos, levando o paciente a apresentar os sintomas não motores.⁴ Entre esses sintomas, enquadram-se as disfunções cognitivas, que podem agravar ainda mais o quadro do indivíduo.^{2,4}

A disfunção cognitiva, quando não apresenta quadros demenciais, é designada como comprometimento cognitivo leve, onde as atividades diárias estão bastante preservadas.⁵ No entanto, quando ditas graves, enquadram-se na demência da Doença de Parkinson (PDD).⁵ Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes com DP exibem disfunção cognitiva leve no momento do diagnóstico e, pacientes que não apresentem no momento do diagnóstico podem desenvolver no curso da doença (estudos longitudinais revelam que aproximadamente 50% dos pacientes desenvolveram défices cognitivos dentro de 6 anos).^{2,5}

Quadros demenciais e disfunção cognitiva são bastante comuns na doença de Parkinson, estando diretamente relacionados com a gravidade dos sintomas não motores, idade avançada e cronologia da doença.⁵ Por exemplo, estudos observacionais relataram uma taxa de prevalência de demência de 15 a 20% após 5 anos e 46% após 10 anos.⁵

A demência da Doença de Parkinson (PDD) é caracterizada como subcortical, culminando com retardo psicomotor, personalidade alterada e dificuldade de memória.^{2,5} Nela, os pacientes costumam relatar, principalmente, alterações nas funções executivas, ou seja, na tomada de decisão ou multitarefa.^{2,5} Além do comprometimento na evocação de memórias e percepção equivocada visuoespacial.^{2,5}

Quando lidamos com demência na Doença de Parkinson, uma complicação diagnóstica possível é sua semelhança com a Demência dos Corpos de Lewy (DLB), que é caracterizada por demência e alterações de caráter parkinsoniano, como alucinações visuais e psicose.^{2,5} Devido a suas paridades clínicas e patológicas, muitos estudos tratam a PDD e DLB como extremidades de um mesmo distúrbio, sendo diferenciadas, clinicamente, pelo curso da doença.^{2,5} Ou seja, os pacientes são diagnosticados com PDD se sua doença começa com Doença de Parkinson e evolui com demência pelo menos um ano após o início dos sintomas motores parkinsonianos.^{2,5} Por outro lado, caso a demência tenha início antes ou concomitante a esses sintomas, o diagnóstico mais provável é a DLB.^{2,5} Sabe-se também, que os sintomas da DLB variam em gravidade e alguns dos pacientes não apresentam sintomas motores, o que dificulta ainda mais o seu reconhecimento.²

Além disso, a demência pode levar o indivíduo a evoluir com o quadro de psicose, sobretudo, quando associada a drogas antiparkinsonianas (relatadas como indutores de psicose).⁶ Esse distúrbio psiquiátrico pode levar a quadros de delírios e alucinações, estando intimamente relacionada com o aumento do risco de mortalidade desses pacientes.⁶

Os transtornos de humor envolvem a depressão, ansiedade e apatia. A depressão e ansiedade são os distúrbios psiquiátricos mais comuns da DP e desenvolvem-se, normalmente, em pacientes idosos, sendo consideradas como um importante contribuinte para incapacidade e geram um impacto bastante negativo na qualidade de vida dos pacientes com DP, bem como de seus cuidadores.⁷

Por fim, a apatia é um sintoma relacionado a motivação reduzida.⁸ Desse modo, ela está envolvida com a redução da massa cinzenta em várias regiões corticais (córtex frontal, temporal e cerebelar).⁸ Ela é caracterizada pela diminuição nos comportamentos direcionados a um determinado objetivo, que não podem ser justificados pela alteração do nível de consciência ou deficiência cognitiva.⁹

Sendo assim, o impacto gerado pelos aspectos cognitivos na DP, tanto na vida do paciente como na vida dos seus familiares, pode ser maior que o impacto causado pelos sintomas motores.¹⁰ Nesse sentido, saber reconhecer essas disfunções é de fundamental importância para o manejo adequado desses pacientes e, conseqüentemente, garantia de uma melhor qualidade de vida.^{2,5,10} Além disso, saber diferenciar o tipo de demência é uma consideração importante na pesquisa clínica, pois os tratamentos em desenvolvimento são também direcionados para demências específicas.^{2,5} Por fim, os

sintomas não motores estão presentes em grande parte dos pacientes portadores de DP, cabendo a ressalva de que boa parte desses sintomas estão relacionados às disfunções cognitivas, podendo causar mais incapacidade do que as características motoras e podem ser mais difíceis de tratar.^{2,5,10}

2. OBJETIVO

Avaliar os aspectos cognitivos na Doença de Parkinson.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Conceito e epidemiologia

James Parkinson, em 1817, caracterizou a Doença de Parkinson pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos nigrostriatais e pela presença de corpos de Levy (emaranhado de alfa-sinucleína) nos neurônios sobreviventes. Dessa forma, ela foi definida principalmente como um distúrbio do movimento, apresentando sintomas motores típicos.^{1,2,5} No entanto, os estudos mais recentes sobre DP revelam acometimento de outros sistemas de neurotransmissores além do dopaminérgico, como: serotoninérgicos, noradrenérgicos e colinérgicos. Assim, esse acometimento multissistêmico justifica a presença de sintomas não motores (SMN) associados a DP.^{2,6}

A DP acomete principalmente pacientes acima de 60 anos, apresentando uma prevalência mundial de 2% e no contexto brasileiro, acomete 3% da sua população.^{11,12}

3.2. Critérios diagnósticos

Por meio de estudos anatomopatológicos de necrópsias, é sabido que o padrão de progressão da DP segue no sentido caudo-rostral, ou seja, a deposição dos corpos de Lewy no encéfalo progride em uma sequência topográfica de forma caudo-rostral.¹³ Com base nessa distribuição, divide-se a DP em 6 estágios.¹⁴ No estágio 1, observa-se o acometimento do núcleo motor dorsal do nervo vago e de estruturas olfatórias; no estágio 2, há uma intensificação das lesões presentes no núcleo motor dorsal do nervo vago, juntamente com o acometimento dos núcleos da rafe (nessa fase, os corpos de Lewy podem acometer também o Locus Coeruleus).¹⁴ Sendo assim, o acometimento dessas estruturas precedendo lesões na substância negra do mesencéfalo justificaria a presença de manifestações “pré-motoras” (hiposmia, depressão, constipação e distúrbio comportamental do sono).¹⁴ Nos estágios 3 e 4, percebe-se o acometimento da pars compacta da substância negra (SNc), o que leva a manifestações motoras características da DP.¹⁴ Porém, acredita-se que a degeneração nigral tenha início entre seis e oito anos antes da manifestação dos sintomas motores característicos da doença e, no momento do diagnóstico clínico, a DP já se encontra estabelecida e os pacientes apresentam 50 a 60% de perda neuronal na SNc e cerca de 70 a 80% de depleção dopaminérgica.¹⁵ Portanto, percebe-se que o diagnóstico clínico precoce na DP é bastante difícil. Ao chegar nos estágios 5 e 6 (estágios tardios da doença), o processo patológico começa a acometer o

neocórtex do indivíduo, justificando alterações cognitivas, como é o caso da demência, observados em pacientes mais graves.¹⁴

Vários critérios têm sido empregados para diagnosticar a DP.^{16,17} No entanto, os critérios mais fidedignos na atualidade envolvem os desenvolvidos pelo “*United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank*” (tabela 1). Através disso, o diagnóstico é dividido em três etapas.^{18,19} A primeira envolve a caracterização da síndrome parkinsoniana; a segunda, a exclusão de outras formas de parkinsonismo; a terceira nos permite a confirmação diagnóstica com base na resposta terapêutica à levodopa e na progressão da doença.^{18,19} Segundo esses critérios, o paciente será diagnosticado com DP se apresentar bradicinesia associada a tremor ou rigidez ou instabilidade postural. Além disso, é necessário que não apresente nenhum critério de exclusão (grupo II da figura 1) e tenha pelo menos três critérios de suporte positivo (grupo III da figura 1).^{18,19}

Figura 1

I. Critérios necessários para diagnóstico de DP
▶ Bradicinesia e pelo menos um dos seguintes sintomas:
▶ Rigidez muscular
• Tremor de repouso 4 a 6 Hz avaliado clinicamente
• Instabilidade postural não causada por distúrbios visuais, vestibulares, cerebelares nem proprioceptivos
II. Critérios negativos (excludentes) para DP
▶ História de acidente vascular cerebral de repetição
▶ História de traumatismo craniano grave
▶ História definida de encefalite
▶ Crises oculogíricas
▶ Tratamento prévio com neurolepticos
▶ Remissão espontânea dos sintomas
▶ Quadro clínico estritamente unilateral após três anos
▶ Paralisia supranuclear do olhar
▶ Sinais cerebelares
▶ Sinais autonômicos precoces
▶ Demência precoce
▶ Liberação piramidal com sinal de Babinski
▶ Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante
▶ Resposta negativa a altas doses de levodopa
▶ Exposição a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP)
III. Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de DP (três ou mais são necessários para o diagnóstico)
▶ Início unilateral
▶ Presença do tremor de repouso
▶ Doença progressiva
▶ Persistência da assimetria dos sintomas
▶ Boa resposta à levodopa
▶ Presença de discinesias induzidas por levodopa
▶ Resposta à levodopa por cinco anos ou mais
▶ Evolução clínica de dez anos ou mais

3.3. Alterações cognitivas

As alterações cognitivas observadas nos pacientes com DP podem ser divididas em: disfunções executiva e visual-espacial, transtornos de atenção e memória e alucinações. Esses sintomas não motores estão diretamente associados à duração da doença e estudos longitudinais revelam o grande impacto na qualidade de vida, tanto para o paciente como para os familiares e/ou cuidadores, sendo esses sintomas pouco respondíveis a terapia com levodopa ou outros tratamentos dopaminérgicos.²

Os fatores de riscos com maior significância para alterações cognitivas estão relacionados a presença de alucinações, idade avançada e incapacidade motora grave.^{2,5}

O declínio cognitivo nos pacientes portadores de DP pode se apresentar de diversas maneiras, sendo elas: declínio cognitivo subjetivo (DF), comprometimento cognitivo leve (MCI) e demência na DP (PDD).²

O DF tem ganhado espaço nos estudos atuais por preceder o MCI e a PDD, sendo um possível fator de risco para comprometimento cognitivo mais grave futuramente. Esse declínio cognitivo subjetivo é definido como deficiências cognitivas relatadas pelos próprios pacientes ou percebidas por familiares ou por profissionais de saúde no momento da consulta médica, mas o desempenho desses pacientes nos testes cognitivos encontra-se dentro dos padrões de normalidade.^{21,22}

O PD-MCI e a PDD são as alterações cognitivas mais comuns na DP. A diferença entre as duas síndromes está na gravidade dos sintomas. Ou seja, caso os défices cognitivos sejam graves o suficiente para prejudicar a vida diária do paciente (cuidados pessoais e/ou funcionamento social e ocupacional), é mais provável o diagnóstico de demência ao invés de comprometimento cognitivo leve.^{23,24}

O comprometimento das funções executivas está relacionado ao declínio na execução de operações mentais, como sequenciamento, flexibilidade e manipulação da memória de trabalho. Esse padrão de comprometimento está presente desde as fases iniciais da DP, tendo relação com as vias dopaminérgicas frontoestriatais e mesocorticais.^{25,26}

Os transtornos de atenção embora façam parte do comprometimento das funções executivas, são estudados separadamente, uma vez que apresentam relação com o declínio de redes neuronais distintas, como é o caso das vias colinérgicas e

noradrenérgicas frontoparietal e corticopetal, especialmente os défices de acetilcolina pela degeneração do núcleo basal de Meynert (rico em neurônios colinérgicos). Esse transtorno é responsável pela flutuação cognitiva nas fases avançadas da DP.^{25,26}

Os transtornos de memória são caracterizados, inicialmente, pelo comprometimento da evocação que é parcialmente corrigido pela capacidade de reconhecimento, estando relacionado com a atrofia temporal medial. Posteriormente, com a evolução da doença, há o acometimento do núcleo basal de Meynert, levando a degeneração das vias colinérgicas e, conseqüentemente, há prejuízo no reconhecimento.²⁵

As disfunções visual-espaciais estão relacionadas com alterações na percepção espacial, no reconhecimento de objetos e com alucinações visuais. Esse comprometimento constitui um importante fator de risco para o declínio cognitivo e evolução para PDD.²⁵

Estudos de neuroimagem evidenciam um maior déficit colinérgico nos pacientes portadores de PDD do que em pacientes com DP sem demência, enquanto o déficit dopaminérgico foi similar. Isso sugere que os déficits colinérgicos são fatores de grande importância e auxílio na evolução das alterações cognitivas na DPP.²⁷

O comprometimento cognitivo leve (MCI) ainda pode ser subdividido em 4 tipos, sendo eles: de domínio único não amnésico, de domínio múltiplo amnésico, de domínio múltiplo não amnésico e de domínio único amnésico, onde a prevalência dos tipos varia segundo os artigos.^{28,29}

3.4. Instrumento de avaliação cognitiva

Por conta da elevada prevalência de DP-MCI e PDD, instrumentos para utilização no momento da consulta clínica são imprescindíveis para avaliar a função cognitiva do paciente. Assim, os critérios propostos pela *Movement Disorders Society (MDS)* têm sido recomendados no intuito dessa avaliação clínica cognitiva.¹⁶ Para avaliação do comprometimento cognitivo leve, devem ser atendidos alguns critérios de inclusão e exclusão citados na figura 2.²⁴

SILVA, D. et al, Transtornos do Movimento²⁰

Figura 2. Criteria for the Diagnosis of PD-MCI

I. Inclusion criteria

- Diagnosis of Parkinson's Disease as based on the UK PD Brain Bank Criteria;
- Gradual decline, in the context of established PD, in cognitive ability reported by either the patient or informant, or observed by the clinician;
- Cognitive deficits on either formal neuropsychological testing or a scale of global cognitive abilities (detailed in section III);
- Cognitive deficits are not sufficient to interfere significantly with functional independence, although subtle difficulties on complex functional tasks may be present.

II. Exclusion criteria

- Diagnosis of PD dementia based on MDS Task Force proposed criteria;
- Other primary explanations for cognitive impairment (e.g., delirium, stroke, major depression, metabolic abnormalities, adverse effects of medication, or head trauma);
- Other PD-associated comorbid conditions (e.g., motor impairment or severe anxiety, depression, excessive daytime sleepiness, or psychosis) that, in the opinion of the clinician, significantly influence cognitive testing.

A PDD pode ser identificada e diagnosticada por meio de critérios também publicados pelo MDS (figura 3). Vale ressaltar que alterações cognitivas devem ter início pelo menos após os sintomas motores e, caso surjam antes, a suspeita diagnóstica de DBL se impõe.²³

SILVA, D. et al, Transtornos do Movimento²⁰

Figura 3. Critérios para o diagnóstico provável e possível de PDD

I. Características centrais:

➤ Diagnóstico de DP segundo UK PD Brain Bank Criteria.

➤ Síndrome demencial de início insidioso e progressão lenta se desenvolvendo no contexto de DP estabelecida, diagnosticada por anamnese, exames clínico e mental, definida por:

- Comprometimento de mais de um domínio cognitivo;
- Representando declínio em relação ao nível pré-mórbido;
- Déficit grave suficiente para comprometer a vida diária (social, ocupacional ou pessoal), independentemente do comprometimento atribuível aos sintomas motores ou autonômicos.

II. Características clínicas associadas:

➤ Características cognitivas:

- Comprometimento de atenção, funções executivas, funções visual-espaciais, memória de evocação livre com linguagem usualmente preservada.

➤ Características comportamentais:

- Apatia, alterações de personalidade e humor, ansiedade, alucinações visuais, ilusões usualmente paranoides e sonolência excessiva diurna.

III. Características que não excluem PDD, mas tornam o diagnóstico improvável:

➤ Coexistência de outra anormalidade que pode causar comprometimento cognitivo, mas avaliada como não sendo a causa de demência, como doença cerebrovascular na neuroimagem.

➤ Intervalo entre o início dos sintomas motores e cognitivos desconhecido.

IV. Características sugerem outras condições ou doenças como causas do comprometimento cognitivo, que, quando presentes, impedem o diagnóstico confiável de DDP:

➤ Sintomas cognitivos e comportamentais presentes apenas no contexto de outras condições, como estado confusional agudo devido a doenças ou anormalidades sistêmicas ou intoxicações por drogas

➤ Depressão maior

➤ Demência vascular provável

3.5. Tratamento

Jean-Martin Charcot, neurologista francês, foi o pioneiro quanto a indicação de um tratamento farmacológico para a DP. Assim, indicava alcaloides de beladona, substâncias capazes de causar efeitos benéficos, mesmo que discretos, sobre os sintomas

parkinsonianos.³⁰ Posteriormente, tais substâncias foram substituídas por drogas anticolinérgicas sintéticas, que passaram a ser o único tratamento farmacológico disponível até o final da década de 1960.^{31,32}

O século XX foi de fundamental importância no tratamento da DP, onde alguns estudiosos como Arvid Carlsson, Ehringer e Hornykiewicz perceberam que essa doença estava relacionada à deficiência de um neurotransmissor específico, a dopamina.³³ Em seguida, Birkmayer e Hornykiewicz perceberam que a infusão intravenosa de um precursor da dopamina, a L-di-hidroxi-fenilalanina (L-dopa), era responsável pela reversão de sintomas motores clássicos do parkinsonismo.³³ No entanto, apenas em 1967, foi demonstrado a eficácia da administração oral de L-dopa no tratamento da DP.^{33,34} Nesse contexto, a L-dopa passou a ser considerada como “padrão-ouro” no tratamento dessa comorbidade, aumentando a expectativa de vida e melhorando a qualidade de vida dos pacientes e familiares. Atualmente, é sabido que a DP não está restrita a sintomas motores, já que vários sistemas neurais estão acometidos além do sistema dopaminérgico.

A. L-dopa:

Em 1967, foi demonstrado a eficácia da administração oral de L-dopa no tratamento da DP.^{31,32} Nesse contexto, a L-dopa passou a ser considerada como “padrão-ouro” no tratamento dessa comorbidade, aumentando a expectativa de vida e melhorando a qualidade de vida dos pacientes e familiares. A administração de L-dopa fornece às células o precursor imediato da síntese de dopamina, aumentando assim a produção desse neurotransmissor²⁹. Entretanto, essa droga não é capaz de bloquear ou reduzir a velocidade da progressão do processo neurodegenerativo que produz a DP^{30,31}.

A eficácia da L-dopa se mantém por todo o curso da doença, entretanto pacientes com sintomas muito leves podem não perceber seu benefício e, por outro lado, pacientes com quadro muito avançado podem apresentar outros problemas clínicos que não respondem bem ao tratamento dopaminérgico, sejam eles motores como o *freezing* e a instabilidade postural, sejam não motores como a perda cognitiva e psicose. Assim, a L-dopa costuma ser mais eficiente nos pacientes que estão em uma fase inicial ou intermediária da doença, e que assim apresentam uma ótima e duradoura resposta terapêutica à medicação²⁴.

4. MÉTODOS:

4.1 Desenho de estudo:

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura.

4.2 Estratégia de busca:

Na busca, foram utilizadas as fontes de dados eletrônicas: MEDLINE/PubMed. As buscas foram realizadas por meio da combinação de descritores, incluindo termos dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e do Medical Subject Headings (MeSH). O protocolo PRISMA foi utilizado como guia para a revisão sistemática. Os termos usados para busca estiveram relacionados à patologia analisada (“Parkinson Disease” OR “PD” OR Parkinson’s Disease) e associação (AND) com seus sintomas cognitivos (“Depression” OR “Cognitive” OR “Cognition” OR “Dementia”) e com critérios diagnósticos acerca da patologia (“Diagnosis”). Referências presentes nos artigos selecionados foram manualmente procurados, para que fossem somados ao trabalho.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão:

Os artigos foram selecionados a partir de estudos observacionais do tipo retrospectivo, prospectivo ou transversal. Os trabalhos incluídos tiveram como objetivo analisar as desordens cognitivas associadas à doença de Parkinson. Foram incluídos artigos publicados após o ano de 2000. Foram excluídos artigos que abordem apenas os sintomas motores da doença de Parkinson ou que não focassem em sintomatologia ou diagnóstico. Artigos que revelem participantes com algum outro tipo de parkinsonismo ou que foquem apenas em tratamento também foram retirados.

4.4 Identificação e seleção de estudos:

O orientando e o seu orientador, independentes, fizeram separadamente a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho selecionado previamente, a fim de identificar apenas os estudos que preencham corretamente os critérios de inclusão e exclusão.

A leitura dos artigos foi feita separadamente. Os estudos observacionais selecionados foram avaliados pelos critérios do STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) a fim de assegurar a qualidade metodológica dos artigos selecionados para essa revisão sistemática.

4.5 *Extração de dados:*

Os dados foram extraídos pelo autor, orientador e coorientador por meio de um formulário de coleta pré-definido. As características dos estudos extraídos incluíram: data de publicação, título, definição do tipo de estudo, aspectos cognitivos na doença de Parkinson, critérios diagnósticos, entre outros.

4.6 *Plano de análise dos dados:*

Os dados foram descritos em tabelas, com as variáveis descritas previamente. Para compilação dos dados e criação das tabelas, foi utilizado o programa Microsoft Office Excel® 2016.

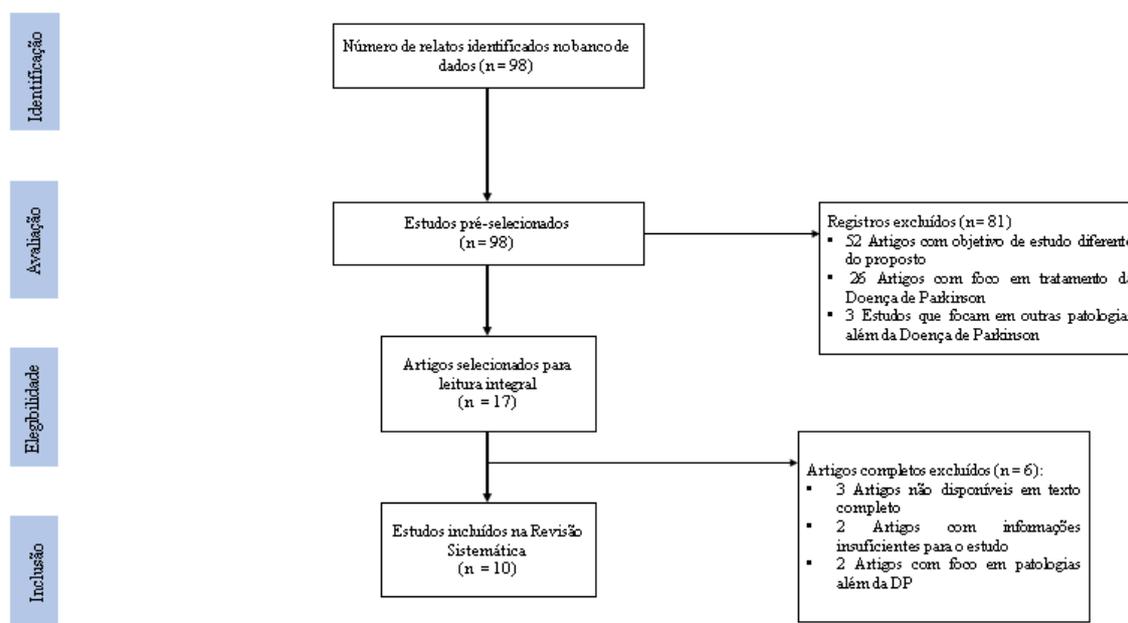
4.7 *Considerações éticas:*

Por se tratar de uma revisão sistemática, esse estudo não necessitou ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

5. RESULTADOS:

Foram encontrados 98 artigos pela combinação dos termos nas bases de dados utilizadas, associado aos registros adicionais identificados por meio de outras fontes. Entre estes, 81 foram excluídos após a leitura do título e resumo, por não preencherem os critérios de inclusão e exclusão. Após selecionar dezessete artigos para a leitura integral, três deles foram excluídos por não estarem disponíveis em texto completo, dois com informações insuficientes para o estudo e dois com foco em patologias além da DP. Desta forma, apenas dez artigos obtiveram todos os critérios de inclusão propostos, sendo integralmente relacionados para o presente trabalho (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 – Critérios para seleção e integração de estudo



Os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 2010 e 2018. Todos são estudos observacionais, sendo 7 coortes (6 prospectivas, 1 retrospectiva) e 3 estudos transversais. As amostras variaram de 95 até 665 participantes, com média de idade de 64 anos. Os domínios cognitivos mais analisados, segundo a “Non-Motor Symptom Scale for Parkinson’s Disease (NMSS)”, foram relacionados a alterações no humor/cognição e atenção/memória. Os autores que afirmaram a presença de alterações no domínio humor/cognição são: Yang Song et al³², Tao Hu et al³³, Bugalho et al³⁴, Bellmann et al³⁵, Xiaoyan Guo et al³⁶ e Kyum-Yil Kwon³⁷ (Tabela 1). Já Chuquilín-Arista et al³⁸ avaliou a presença dos sintomas cognitivos “depressão” e “ansiedade” diretamente, estando presentes, respectivamente, em 32,63% e 68,48% da população de estudo (Tabela

1). Enquanto o autor Mukhtar et al³⁹ avaliou em seu estudo os sintomas cognitivos de “tristeza” e “ansiedade”, presentes, respectivamente, em 47% e 36% da sua população de estudo (Tabela 1). O segundo domínio mais avaliado pelos estudos foi atenção/memória, estando presente nos seguintes estudos: Monastero et al²⁸, Tao Hu et al³³, Bugalho et al³⁴, Bellmann et al³⁵, Xiaoyan Guo et al³⁶, Mukhtar et al³⁹, Kyum-Yil Kwon et al³⁷ e Kalbe et al²⁹ (Tabela 1). O domínio cognitivo menos encontrado nos estudos foi relacionado a problemas de percepção/alucinações, avaliado pelos seguintes autores: Tao Hu et al³³, Bugalho et al³⁴, Bellmann et al³⁵ e Xiaoyan Guo et al³⁶ (Tabela 1). Todos os estudos obtiveram pontuação superior a 70% no STROBE.

Tabela 1 – Características metodológicas e demográficas dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Referência	País, ano	Desenho do estudo	Tamanho da amostra	Idade média (anos)	Domínio analisado	Intervalo de seguimento (anos)	Pontuação Strobe
Monastero et al	Alemanha, 2018	Coorte prospectiva	659	67	Atenção/memória	6	>70%
Chuquilín-Arista et al	Espanha, 2019	Estudo transversal	95	70,8	-	-	>70%
Yang Song et al	Italia, 2014	Coorte prospectiva	428	60,6	Humor/cognição	1	>70%
Tao Hu et al	China, 2018	Coorte prospectiva	569	58,1	Humor/cognição Atenção/memória Problemas de percepção/alucinações	7	>70%
Bugalho et al	Portugal, 2016	Coorte prospectiva	134	73,3	Humor/cognição Atenção/memória Problemas de percepção/alucinações	1	>70%
Bellmann et al	México, 2015	Estudo Transversal	52	64	Humor/cognição Atenção/memória Problemas de percepção/alucinações	1	>70%
Xiaoyan Guo et al	China, 2013	Coorte prospectiva	616	61,8	Problemas de percepção/alucinações Humor/cognição Atenção/memória	3	>70%
Mukhtar et al	Paquistão, 2018	Estudo Transversal	102	57,61	Humor/cognição Atenção/memória	1	>70%

Kyum-Yil Kwon et al	Coreia, 2014	Coorte retrospectiva	80	68,1	Humor/cognição Atenção/memória	2	>70%
Kalbe et al	Alemanha, 2016	Coorte prospectiva	665	67,8	Atenção/memória	-	>70%

Dentro do domínio cognitivo “atenção/memória”, Monastero et al²⁸, Kalbe et al²⁹ e Bugalho et al³⁴ avaliaram a presença do sintoma cognitivo MCI, que corresponde ao comprometimento cognitivo leve. Essa condição foi encontrada em 39,6% dos pacientes na amostra de Monastero et al²⁸ (Tabela 2). Ratificando esse estudo, Kalbe et al²⁹ observou a presença do mesmo sintoma em 40,5% de sua população de estudo (Tabela 2). Enquanto Bugalho et al³⁴ afirmou que o MCI esteve presente em 21,7% dos pacientes (Tabela 2). Monastero et al²⁸ e Kalbe et al²⁹ ainda avaliaram a presença de quatro subtipos de MCI, sendo eles: de domínio único não amnésico (naMCI_{sd}), de domínio múltiplo amnésico (aMCI_{md}), de domínio múltiplo não amnésico (naMCI_{md}) e de domínio único amnésico (aMCI_{sd}) (Tabela 3).

Tabela 2 – Prevalência de MCI* na amostra dos estudos de pacientes portadores de DP

Referência	Domínio analisado	Tamanho da amostra	Sintoma cognitivo analisado	(N) de pacientes Diagnosticados com MCI*	Número de Subtipos de MCI encontrados
Monastero et al	Atenção/memória	659	MCI*	261 (39,6%)	4
Kalbe et al	Atenção/memória	665	MCI*	269 (40,5%)	4
Bugalho et al	Atenção/memória	134	MCI*	31 (21,7%)	-

MCI*: Comprometimento cognitivo leve

A tabela 3, composta pelos trabalhos de Monastero et al²⁸ e Kalbe et al²⁹ revelam a prevalência dos subtipos de MCI encontrados em suas respectivas amostras de estudo. Para Monastero et al²⁸, dos 261 pacientes diagnosticados com MCI, 39,1% apresentavam o subtipo “aMCI_{md}”, 33,3% o subtipo “naMCI_{md}”, 24,5% o subtipo “naMCI_{sd}” e, por fim, 3,1% o subtipo “aMCI_{sd}”. A amostra de Kalbe et al²⁹ demonstrou uma leve divergência entre a prevalência dos subtipos de MCI. Dos 269 pacientes portadores dessa

alteração cognitiva, 30,5% apresentavam o subtipo “aMCI_{md}”, 23,4% o subtipo “naMCI_{md}”, 39,4% o subtipo “naMCI_{sd}” e 6,7% o subtipo “aMCI_{sd}”. Ou seja, segundo Monastero et al²⁸, o subtipo mais prevalente foi o “aMCI_{md}” e o menos prevalente foi o “aMCI_{sd}”. Já para Kalbe et al²⁹, o mais prevalente foi o subtipo “naMCI_{sd}”, concordando com Monastero et al²⁸ apenas no menos prevalente, o subtipo “aMCI_{sd}” (Tabela 3).

Tabela 3: Subtipos de MCI na amostra de estudos de pacientes portadores de DP

Referência	(N) de pacientes diagnosticados com MCI	aMCI_{md}	naMCI_{md}	naMCI_{sd}	aMCI_{sd}
Monastero et al	261	39,1%	33,3%	24,5%	3,1%
Kalbe et al	269	30,5%	23,4%	39,4%	6,7%

O domínio “atenção/memória” foi estudado pelos seguintes autores: Tao Hu et al³³, Xiaoyan Guo et al³⁶, Mukhtar et al³⁹, Monastero et al²⁸, Kalbe et al²⁹, Bugalho et al³⁴, Bellmann et al³⁵ e Kyum-Yil Kwon et al³⁷ (Tabela 4). Dentro desse domínio, Tao Hu et al³³ não estudou um sintoma específico, encontrando alterações de atenção/memória em 356 pacientes (62,7%). Já Xiaoyan Guo et al³⁶ estudou os sintomas “concentração alterada” e “problemas de esquecimento” em sua amostra de estudo, estando presentes em 419 (68%) da sua amostra. Mukhtar et al³⁹ também observou o sintoma “problemas de esquecimento” em sua população de estudo, encontrando 38 (45%) portadores. Monastero et al²⁸, Kalbe et al²⁹ e Bugalho et al³⁴ avaliaram os sintomas MCI e demência em seus estudos (MCI presente na tabela 3). Para Monastero et al²⁸ a demência esteve presente em 57 (8%) pacientes. Enquanto Kalbe et al²⁹ encontrou esse sintoma em 97 (14,6%) dos pacientes estudados. Já Bugalho et al³⁴ observou em sua amostra a presença de demência em 22 (15,4%) pacientes. O estudo feito por Kyum-Yil Kwon et al³⁷ afirmou a presença de demência em 18 (22,5%) pacientes. Por fim, o último artigo referente ao domínio “atenção/memória” corresponde ao publicado por Bellmann et al³⁵. Essa amostra não avaliou um sintoma específico desse domínio, encontrando alterações em 22 (42%) pacientes (Tabela 4).

Tabela 4 – Prevalência de alterações de atenção e memória na DP

Referência	Domínio analisado	Sintoma cognitivo analisado	Prevalência de alteração cognitiva
Tao Hu	Atenção/memória	-	356 62,7%
Xiaovan Guo et al	Atenção/memória	Concentração alterada Problemas de memória	419 (68%)
Mukhtar et al	Atenção/memória	Problemas de memória	38 (45%)
Monastero et al	Atenção/memória	MCI* Demência	261 (39,6%) 57 (8,0%)
Kalbe et al	Atenção/memória	MCI* Demência	269 (40,1%) 97 (14,6%)
Bugalho et al	Atenção/memória	MCI* Demência	31 (21,7%) 22 (15,4%)
Bellmann et al	Atenção/memória	-	22 (42%)
Kyum-Yil Kwon et al	Atenção/memória	Demência	18 (22,5%)

O domínio associado a “alterações de humor/cognição” foi estudado pelos seguintes autores: Chuquilín-Arista et al³⁸, Yang Song et al³², Tao Hu et al³³, Bellmann et al³⁵, Bugalho et al³⁴, Xiaoyan Guo et al³⁶, Mukhtar et al³⁹ e Kyum-Yil Kwon et al³⁷. Os autores: Chuquilín-Arista et al³⁸, Mukhtar et al³⁹, Yang Song et al³² e Kyum-Yil Kwon et al³⁷ estudaram os sintomas “depressão”, “ansiedade” e “tristeza” isoladamente, enquanto os demais estudos abrangeram o domínio “humor/cognição” como um todo. Para Chuquilín-Arista et al³⁸, a depressão esteve presente em 34 pacientes (32,63%) e a ansiedade esteve presente em 72 pacientes (68,48%). Ratificando esse estudo, Yang Song et al³² observou a presença de depressão em 137 pacientes (32%) presentes em sua amostra. Para Mukhtar et al³⁹, “tristeza” esteve presente em 48 pacientes (47%) e ansiedade em 37 pacientes (36%). A amostra de Tao Hu et al³³ demonstrou a presença de alterações no domínio “humor/cognição” em 316 pacientes (57,3%). Em consonância a

Tao Hu et al³³, Xiaoyan Guo et al³⁶ observou a presença de alterações nesse domínio em 396 pacientes (64,3%). Com amostras um pouco menores, Bellmann et al³⁵ e Bugalho et al³⁴ afirmaram a presença de alterações nesse domínio, respectivamente, em 37 pacientes (71%) e 114 pacientes (80%). O estudo de Kyum-Yil Kwon et al³⁷ avaliou o sintoma “depressão” isoladamente, estando presente em 35 pacientes (43,75%). Conferir Tabela 5.

Tabela 5 – Prevalência de alterações de humor/cognição na DP

Referência	Domínio analisado	Sintoma cognitivo analisado	Prevalência de alteração cognitiva
Chuquilín-Arista et al	Humor/cognição	Depressão Ansiedade	34 (32,63%) 72 (68,48%)
Yang Song et al	Humor/cognição	Depressão	137 (32%)
Tao Hu et al	Humor/cognição	-	316 (57,3%)
Bellmann et al	Humor/cognição	-	37 (71%)
Bugalho et al	Humor/cognição	-	114 (80%)
Xiaoyan Guo et al	Humor/cognição	-	396 (64,3%)
Mukhtar et al	Humor/cognição	Tristeza Ansiedade	48 (47%) 37 (36%)
Kyum-Yil Kwon et al	Humor/cognição	Depressão	35 (43,75%)

O domínio “problemas de percepção/alucinações” esteve presente em 4 dos artigos revisados: Tao Hu et al³³, Bugalho et al³⁴, Bellmann et al³⁵ e Xiaoyan Guo et al³⁶. Não foi estudado nenhum sintoma específico. Os valores encontrados oscilaram entre os percentuais 3,7% e 40%. Para Tao Hu et al³³, alterações nesse domínio estiveram presentes em 21 pacientes (3,7%), enquanto Bugalho et al³⁴ observou alterações em 57 pacientes (40%). Já Bellmann et al³⁵ afirmou a presença de alterações em 14 pacientes de sua amostra (26%). Por fim, Xiaoyan Guo et al³⁶ observou alterações em 115 pacientes na sua população de estudo (18,7%).

Tabela 6 – Tabela referente a prevalência de problemas de percepção e alucinações

Referência	Domínio analisado	Sintoma cognitivo analisado	Prevalência de alteração cognitiva
Tao Hu et al	Problemas de percepção/alucinações	-	21 (3,7%)
Bugalho et al	Problemas de percepção/alucinações	-	57 (40%)
Bellmann et al	Problemas de percepção/alucinações	-	14 (26%)
Xiaoyan Guo et al	Problemas de percepção/alucinações	-	115 (18,7%)

6. DISCUSSÃO:

Nessa revisão sistemática realizada com dez estudos, envolvendo uma amostra total de 3.400 participantes, encontrou-se sintomas não motores relacionados à cognição do paciente, sendo eles associados aos seguintes domínios: atenção/memória; humor/cognição e problemas de percepção/alucinações. Sendo assim, os domínios: sono/fadiga; trato gastrointestinal; urinário e função sexual não foram abordados nesse estudo.

Dentre os domínios estudados, as alterações mais encontradas após leitura dos estudos observacionais publicados entre os anos de 2010 e 2018 foram em: humor/cognição e atenção/memória, seguidos de alterações no domínio “problemas de percepção/alucinações”. Para Wei Song et al⁴⁰, os domínios “alterações/memória” e humor/cognição estão entre os três com maior prevalência de alterações segundo a NMSS.

Dos dez artigos revisados, oito trazem algum tipo de alteração no domínio humor/cognição. No entanto, apenas quatro estudaram sintomas específicos nesse domínio. O autor Chuquilín-Arista et al³⁸ avaliou os sintomas depressão e ansiedade, encontrando prevalência de, respectivamente, 32,63% e 68,48% na sua população de estudo. Yang Song et al³² e Kyum-Yil Kwon et al³⁷ também estudaram o sintoma depressão e, de forma semelhante, encontraram prevalência de, respectivamente, 32% e 43,75% nas suas amostras. Assim como Chuquilín-Arista et al³⁸, Mukhtar et al³⁹ avaliou o sintoma ansiedade, porém encontrou prevalência de 36%, além de avaliar o sintoma “tristeza”, observando a presença em 47% de sua população de estudo. Os estudos não mencionam o momento em que esses sintomas surgiram, limitando sua correlação com a DP. No entanto, Chuquilín-Arista et al³⁸ conclui que pacientes com mais de 10 anos de duração de DP tiveram um risco aumentado de depressão. Kyum-Yil Kwon et al³⁷ e Yang Song et al³² concluem que a depressão é um importante influenciador na qualidade de vida do paciente com DP e um importante preditor de demência na doença de Parkinson (DPP). Um estudo transversal Polonês proposto por Wichowicz et al⁴¹ revela prevalência de 35% do sintoma depressão em sua amostra de pacientes portadores de Doença de Parkinson, concluindo ainda que esse sintoma está diretamente relacionado com a qualidade de vida do paciente e está associado com maior duração da DP. Ainda sobre o domínio humor/cognição, o autor Shulman et al⁴² revelou em seu estudo observacional a prevalência de 44% do sintoma depressão e 39% do sintoma ansiedade, mencionando a importância de métodos que evitem o sub-reconhecimento de sintomas comportamentais

na DP, a fim de melhorar a precisão diagnóstica e facilitar intervenções terapêuticas oportunas. Já o autor Hui liu et al⁹ estudou os sintomas apatia e depressão, observando a prevalência, respectivamente, de 22,56% e 5,2%, concluindo que esses sintomas estão relacionados à gravidade dos sintomas motores da doença e também aos sintomas não motores.

Já os autores Tao Hu et al³³, Bellmann et al³⁵, Bugalho et al³⁴ e Xiaoyan Guo et al³⁶ avaliaram o domínio humor/cognição de uma maneira geral, ou seja, não estudaram um sintoma específico. Tao Hu et al³³ observou a presença de alterações nesse domínio em 57,3% de sua população de estudo. Valores semelhantes foram encontrados na amostra de Xiaoyan Guo et al³⁶, com prevalência de 64,3%. Já Bellmann et al³⁵ e Bugalho et al³⁴ observaram a prevalência de alterações nesse domínio em, respectivamente, 71% e 80% de suas amostras. O autor Wei Song et al⁴⁰ também estudou o domínio humor/apatia, e em sua amostra total de 693 pacientes portadores de Doença de Parkinson, 455 apresentavam algum tipo de alteração nesse domínio, o que corresponde a 65,7% de sua população amostral. Os estudos não mencionam o momento em que esses sintomas surgiram, limitando sua correlação com a DP. Entretanto, todos concluem que sintomas relacionados a esse domínio são determinantes dramáticos na redução da qualidade de vida de pacientes com DP.

O domínio atenção/memória foi encontrado em oito dos dez estudos presentes nessa revisão sistemática. Xiaoyan Guo et al³⁶ observou prevalência de alterações nesse domínio em 68% de sua amostra. De modo semelhante, Tao Hu et al³³ concluiu que a prevalência em sua população de estudo era de 62,7%. Valores um pouco menores foram encontrados por Mukhtar et al³⁹ e Bellmann et al³⁵, sendo respectivamente, 45% e 42%. O autor Wei Song et al⁴⁰ também avaliou o domínio atenção/memória como um todo, encontrando resultados próximos aos de Tao Hu et al³³, correspondendo a 69,8% dos pacientes de sua amostra. Para Wei Song et al⁴⁰, atenção/memória corresponde ao segundo domínio mais alterado dentre todos presentes na NMSS.

Entre os oito estudos envolvendo o domínio atenção/memória, três deles abordam o sintoma “Comprometimento cognitivo leve (MCI)” e sua relação preditora de demência. Monastero et al²⁸ observou prevalência desse sintoma em 39,6% da sua população de estudo. O autor Kalbe et al²⁹ encontrou resultados semelhantes, com prevalência de 40,1% da sua amostra. Ambos dividiram o MCI em quatro subtipos, sendo eles: “aMCI_{md}”, “naMCI_{md}”, “naMCI_{sd}”, “aMCI_{sd}”. Para Monastero et al²⁸, o subtipo mais prevalente corresponde ao “aMCI_{md}” e o menos prevalente corresponde ao

“aMCI_{sd}”, enquanto Kalbe et al²⁹ observou como mais prevalente o subtipo “naMCI_{sd}” e como menos prevalente o subtipo “aMCI_{sd}”. O autor Lawrence et al⁴³ também avaliou o sintoma MCI em sua população de estudo, observando prevalência de 64,3%. No que remete aos subtipos de MCI, Lawrence et al⁴³ concluiu que o subtipo mais prevalente corresponde ao “aMCI_{md}”, com 62,2%, seguido pelos subtipos “naMCI_{md}” com 31,2%; “aMCI_{sd}” com 4,4% e, por fim, o subtipo “naMCI_{sd}” com 2,2%. Os três autores fazem associação do MCI como preditor de demência, sendo que Lawrence et al⁴³ ainda afirma que mais de 50% dos pacientes diagnosticados com MCI evoluirão para PDD após dez anos de duração da doença. O autor Domellof et al⁴⁴ faz menção ao sintoma MCI em sua amostra, observando prevalência de 42,6% de sua população de estudo. Ele ainda conclui que 51% dos pacientes portadores de MCI evoluíram para PDD dentro de cinco anos de acompanhamento.

Dois dos 8 estudos envolvendo o domínio cognição/memória abordam o sintoma “demência”. Bugalho et al³⁴ observou prevalência desse sintoma em 15,4% da sua amostra, enquanto Kyum-Yil Kwon et al³⁷ avaliou a prevalência de demência em 22,5% da sua população de estudo. Uma revisão sistemática publicada em 2016 por Hanagasi et al⁴⁵, observou um intervalo de prevalência de demência em pacientes portadores de DP entre 24-31%. O autor Domellof et al⁴⁴ observou prevalência de PDD em 27,6% de sua amostra, concordando com o intervalo proposto por Hanagasi et al⁴⁵.

O último domínio avaliado na presente revisão sistemática corresponde ao “problemas de percepção/alucinações” e esteve presente em quatro dos dez artigos revisados. Embora não sejam trazidos sintomas específicos a respeito desse domínio, deve-se conhecê-los e saber como manejá-los, haja vista que sua prevalência oscila entre 3,7% e 40% das amostras nesse estudo. O autor Wei Song et al⁴⁰ observou prevalência entre o intervalo citado anteriormente, correspondendo a 17,6% de sua população de estudo.

7. CONCLUSÃO:

Através desse estudo, pode-se concluir que os sintomas não motores são bastante prevalentes na população portadora de Doença de Parkinson, cabendo ao médico saber reconhecê-los e tratá-los corretamente. Alterações no domínio atenção/memória estiveram presentes em 8 dos dez estudos dessa revisão, com prevalências que oscilaram entre 22,5% e 68% das populações estudadas, onde o sintoma mais prevalente foi o MCI (comprometimento cognitivo leve). Alterações no domínio humor/cognição também estiveram presentes em oito dos dez estudos, com prevalências que oscilaram entre 32% e 80% das amostras, apresentando como sintoma mais prevalente a depressão. Por fim, o domínio “problemas de percepção/alucinações” esteve presente em quatro dos dez artigos revisados, com prevalências de alterações que oscilaram entre 3,7% e 40%, não sendo estudado um sintoma específico nesse domínio. Sendo que, alterações nesses domínios podem oferecer diminuição da qualidade de vida dos pacientes portadores de DP bem como de seus cuidadores.

REFERÊNCIAS

1. Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 223–236.
2. Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Ffytche, D. H., Weintraub, D., & Ballard, C. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 13(4), 217–231.
3. Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., ... Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591–1601.
4. Goedert, M., Spillantini, M. G., Del Tredici, K., & Braak, H. (2013). 100 years of Lewy pathology. *Nature Reviews Neurology*, 9(1), 13–24.
5. Sezgin, M., Bilgic, B., Tinaz, S., & Emre, M. (2019). Parkinson's Disease Dementia and Lewy Body Disease. *Seminars in Neurology*, 39(2), 274–282.
6. Fenelon, G. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 123(4), 733–745
7. Chuquilín-Arista, F., Álvarez-Avellón, T., & Menéndez-González, M. (2020). Prevalence of Depression and Anxiety in Parkinson Disease and Impact on Quality of Life: A Community-Based Study in Spain. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 33(4), 207–213.
8. Reijnders, J. S. A. M., Scholtissen, B., Weber, W. E. J., Aalten, P., Verhey, F. R. J., & Leentjens, A. F. G. (2010). Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Movement Disorders*, 25(14), 2318–2325.
9. Liu, H., Ou, R., Wei, Q., Hou, Y., Zhang, L., Cao, B., ... Shang, H. (2017). Apathy in drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 44, 28–32.
10. Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarallo, T. P., ... Del Dotto, P. (2009). The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(11), 1641–1649

11. Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896–912.
12. Kelvin L Chou, MD Section. Clinical manifestations of Parkinson disease, 2018.
13. Gibb, W. R. G., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 51(6), 745–752.
14. Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211.
15. Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., & Seitelberger, F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington Clinical, morphological and neurochemical correlations. *Journal of the Neurological Sciences*, 20(4), 415–455.
16. Calne, D. B., Snow, B. J., & Lee, C. (1992). Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 32(1 S), S125–S127.
17. Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 5(1), 75–86
18. Hughes, A. J., Daniel, S. E., & Lees, A. J. (2001). Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*, 57(8), 1497–1499.
19. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 55(3), 181–184.
20. SILVA, D. Transtornos do movimento, diagnóstico e tratamento. Segunda Ed. São Paulo; 2016.
21. Erro, R., Santangelo, G., Barone, P., Picillo, M., Amboni, M., Longo, K., ... Vitale, C. (2014). Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease? *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(4), 276–281.
22. Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439–451.

23. Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689–1707.
24. Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349–356.
25. Gratwicke, J., Jahanshahi, M., & Foltynie, T. (2015). Parkinson's disease dementia: A neural networks perspective. *Brain*, 138(6), 1454–1476.
26. Burn, D., Weintraub, D., & Robbins, T. (2014). Introduction: The importance of cognition in movement disorders. *Movement Disorders*, 29(5), 581–583.
27. Hilker, R., Thomas, A. V., Klein, J. C., Weisenbach, S., Kalbe, E., Burghaus, L., ... Heiss, W. D. (2005). Dementia in Parkinson disease: Functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*, 65(11), 1716–1722.
28. Monastero, R., Cicero, C. E., Baschi, R., Davì, M., Luca, A., Restivo, V., ... Nicoletti, A. (2018). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PACOS). *Journal of Neurology*, 265(5), 1050–1058. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8800-4>
29. Kalbe, E., Rehberg, S. P., Heber, I., Kronenbuerger, M., Schulz, J. B., Storch, A., ... Dodel, R. (2016). Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Evidence from the LANDSCAPE study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 87(10), 1099–1105. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313838>
30. Teive HA. Charcot's contribution to Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56:141-5.
31. Fahn S. The History of Dopamine and Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23 (suppl. 3):S497-508.
32. Song Y, Gu Z, An J, Chan P. Gender differences on motor and non-motor symptoms of de novo patients with early Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2014;35(12):1991–6.
33. Hu T, Ou R, Liu H, Hou Y, Wei Q, Song W, et al. Gender and onset age related-differences of non-motor symptoms and quality of life in drug-naïve Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg [Internet]*. 2018;175(December 2017):124–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.11.001>.

34. Bugalho P, Lampreia T, Miguel R, Mendonça MD, Caetano A, Barbosa R. Non-Motor symptoms in Portuguese Parkinson's Disease patients: Correlation and impact on Quality of Life and Activities of Daily Living. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(August):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep32267>
35. Estrada-Bellmann I, Camara-Lemarroy CR, Calderon-Hernandez HJ, Rocha-Anaya JJ, Villareal-Velazquez HJ. Non-motor symptoms and quality of life in patients with Parkinson's disease in Northeastern Mexico. *Acta Neurol Belg*. 2016;116(2):157–61.
36. Guo X, Song W, Chen K, Chen X, Zheng Z, Cao B, et al. Disease duration-related differences in non-motor symptoms: A study of 616 Chinese Parkinson's disease patients. *J Neurol Sci* [Internet]. 2013;330(1–2):32–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2013.03.022>.
37. Kwon KY, Kang SH, Kim M, Lee HM, Jang JW, Kim JY, et al. Nonmotor Symptoms and Cognitive Decline in de novo Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(5):597–602.
38. Chuquilín-Arista F, Álvarez-Avellón T, Menéndez-González M. Prevalence of Depression and Anxiety in Parkinson Disease and Impact on Quality of Life: A Community-Based Study in Spain. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2020;33(4):207–13.
39. Mukhtar S, Imran R, Zaheer M, Tariq H. Frequency of non-motor symptoms in Parkinson's disease presenting to tertiary care centre in Pakistan: An observational, cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(5):1–7.
40. Song W, Guo X, Chen K, Chen X, Cao B, Wei Q, et al. The impact of non-motor symptoms on the Health-Related Quality of Life of Parkinson's disease patients from Southwest China. *Park Relat Disord* [Internet]. 2014;20(2):149–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.10.005>.
41. Wichowicz HM, Sławek J, Derejko M, Cubała WJ. Factors associated with depression in Parkinson's disease: a cross-sectional study in a Polish population. *Eur Psychiatry*. 2006;21(8):516–20.
42. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2002;8(3):193–7.
43. Lawrence BJ, Gasson N, Loftus AM. Prevalence and subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6:1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep33929>.

44. Domellöf ME, Ekman U, Forsgren L, Elgh E. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(2):79–88.
45. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017;374(2016):26–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.012>.

ANEXO

A – Checklist PRISMA

Seção/tópico	N. Item do checklist	Relatado na página nº
TÍTULO		
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
RESUMO		
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
INTRODUÇÃO		
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).
MÉTODOS		
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
RESULTADOS		
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).
DISCUSSÃO		
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
FINANCIAMENTO		
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.

ANEXO

B – Checklist Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (setting)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 ^a	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de viés.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 ^a	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados) Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo
Dados descritivos	14 ^a	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)

ANEXO

B – Checklist Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

Tabela continuação

Item	Nº	Recomendação
Desfecho	15 ^a	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de Caso-Controlle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de viéses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

^a Descreva essas informações separadamente para casos e controles em Estudos de Caso-Controlle e para grupos de expostos e não expostos, em Estudos de Coorte ou Estudos Seccionais.

Nota: Documentos mais detalhados discutem de forma mais aprofundada cada item do *checklist*, além de apresentarem o referencial teórico no qual essa lista se baseia e exemplos de descrições adequadas de cada item (Vandenbroucke et al.^{24,25} A *checklist* do STROBE é mais adequadamente utilizada um conjunto com esses artigos (disponíveis gratuitamente no site das revistas PLoS Medicine [www.plosmedicine.org], Annals of Internal Medicine [www.annals.org] e Epidemiology [www.epidem.com]). No website da iniciativa STROBE (www.strobe-statement.org) estão disponíveis versões separadas de *checklist* para Estudos de Coorte, Caso-Controlle ou Seccionais. Reproduzida de von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaração STROBE: Diretrizes para a comunicação de estudos observacionais [material suplementar na internet]. Malta M, Cardoso LO, tradutores. In: Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559-65.