

---

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE  
ÁREA DE BIODINÂMICA DA MOTRICIDADE HUMANA**

---

**EXERCÍCIO, FUNCIONALIDADE E DISTÚRBIOS DO SONO EM  
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON.**

**CARLA MANUELA CRISPIM NASCIMENTO**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências do Câmpus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Motricidade.

**Agosto – 2009**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS**

**EXERCÍCIO, FUNCIONALIDADE E DISTÚRBIOS DO SONO EM  
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON.**

**Carla Manuela Crispim Nascimento**

**RIO CLARO  
Estado de São Paulo-Brasil  
Agosto/2009**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS**

**Exercício, Funcionalidade e Distúrbios do Sono em Pacientes  
com Doença de Parkinson.**

**Carla Manuela Crispim Nascimento**

**Orientador: Prof. Dr. Florindo Stella**

**Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Motricidade, como  
requisito para a obtenção do título  
de Mestre em Ciências da  
Motricidade, área de concentração  
em Biodinâmica da Motricidade  
Humana.**

**RIO CLARO  
Estado de São Paulo-Brasil  
Agosto/2009**

*"Educação não transforma o mundo.  
Educação muda pessoas. Pessoas  
transformam o mundo".  
(Paulo Freire)*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, pois inicialmente, Ele me proporcionou chegar onde cheguei ao lado das pessoas que hora caminharam ao meu lado, hora me puxavam pela mão e muitas vezes me carregavam no colo.

Á minha família maravilhosa, que sempre deu apoio ao sonho de continuar estudando, sem se importar o que isso lhes custaria. Mãe, meu maior exemplo, espelho perfeito. Nunca mediu esforços para que eu alcançasse meus objetivos. Sempre lutando como leoa e sem perder a doçura. Este trabalho é um pouco seu. Anna, irmã maravilhosa e apoio constante. Espero que não te decepcione nunca e que seus esforços para que eu chegasse aqui tenham valido a pena, porque se eu cheguei aqui devo muito a você. Amo vocês com muita verdade e tenho certeza que nossa família é pequenininha, mas tem muito a ensinar em relação à cumplicidade e amor.

Ao grande amigo e companheiro, Junior. Independente do rumo que nossas vidas tenham tomado, nossa relação transcende os muros das relações homem-mulher e é isso que a faz ser tão especial. Sem você, com certeza o caminho seria mais longo. Obrigada pela paciência e pelo apoio constantes. Você foi um tijolo fundamental na construção do alicerce deste sonho.

Ao meu orientador, Florindo Stella, obrigada por me proporcionar tantas vezes ousar neste trabalho e por me apoiar, sempre, no intento de pesquisar e concretizar um sonho. Obrigada por todo o esforço em fazer de mim um pouco melhor como pesquisadora compartilhando tanto conhecimento e me fazer enxergar uma meta.

Aos sempre presentes, Gobbi e Lilian, obrigada pelo apoio, pela base, e pelo carinho constantes. Obrigada por coordenarem com tanto carinho os projetos e os laboratórios e dar-nos um papel social dentro da pesquisa que faz de seus pesquisadores, pessoas melhores.

Meus colegas de laboratório, os que ficaram no LAFE e os que me acolheram no LEPLO, não preciso citar nomes, pois cada um de vocês conhece a real importância e a magnitude de suas presenças na minha vida. Formamos uma família quando estamos longe das nossas, e a isso se aplica

nossas brigas, choros, risadas, enfim... Tudo o que vivemos juntos. Sem vocês a jornada seria muito mais árdua.

Aos pacientes do PROPARKI, que proporcionaram a realização desta pesquisa e que acima de tudo, confiam no nosso trabalho. Vocês são a razão de existir esse projeto lindo e desta pesquisa ir adiante.

Aos meus alunos, orientandos e co-orientandos, obrigada por serem os primeiros e por me darem a oportunidade de exercer a docência. Obrigada por me permitirem descobrir este grande amor pela educação. O que seria do meu futuro como profissional se não fossem vocês, os primeiros a me despertarem esta paixão?

## SUMÁRIO

	página
1.INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	01
2.REVISÃO DE LITERATURA .....	04
Doença de Parkinson .....	04
Exercício Físico e Doença de Parkinson.....	06
Distúrbios do Sono na Doença de Parkinson .....	09
Doença de Parkinson e Comprometimento Funcional .....	10
Homocisteína e Doença de Parkinson .....	11
DELINEAMENTO DOS ESTUDOS.....	13
<b>ESTUDO 1 - EXPLORATÓRIO</b> .....	<b>14</b>
3.OBJETIVOS .....	14
4.HIPÓTESES DO TRABALHO .....	15
5.SUJEITOS E MÉTODOS .....	16
Delineamento da Pesquisa.....	16
Seleção e Recrutamento da Amostra.....	16
Critérios de Inclusão e Exclusão dos Sujeitos.....	17
Aspectos Éticos.....	18
Procedimentos de Avaliação .....	18
Protocolo de Avaliação.....	18
Protocolo de Avaliação Laboratorial da Homocisteína Sérica.....	20
Análise dos Dados .....	20
6.RESULTADOS .....	22
7.DISSCUSSÃO .....	27
<b>ESTUDO 2 - LONGITUDINAL</b> .....	<b>35</b>
9.OBJETIVOS .....	35
10. HIPÓTESE DO TRABALHO.....	36

11.SUJEITOS E MÉTODOS .....	37
Delineamento da Pesquisa.....	37
Recrutamento da Amostra .....	37
Critérios de Exclusão e Inclusão dos Sujeitos.....	39
Aspectos Éticos.....	39
Procedimentos de Avaliação .....	39
Protocolo de Avaliação.....	39
Protocolo de Treinamento G1 .....	39
Protocolo de Treinamento G2 .....	41
Análise dos Dados .....	42
12.RESULTADOS .....	43
13.DISSCUSSÃO .....	48
Limitações do Estudo .....	54
14.CONCLUSÕES GERAIS.....	56
15.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	58
APÊNDICE 1: Resultados Individuais do Estudo 1 .....	71
APÊNDICE 2: Resultados Individuais do Estudo 1 .....	72
APÊNDICE 3: Resultados Individuais do Estudo 2 .....	73
APÊNDICE 4: Resultados Individuais do Estudo 2 .....	74
ANEXO 1: Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa .....	76
ANEXO 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	77
ANEXO 3: Mini Exame do Estado Mental .....	78
ANEXO 4: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> .....	79
ANEXO 5: Escala de Estagiamento Clínico de Hohen & Yahr .....	80
ANEXO 6: Mini Questionário do Sono (Mini-Sleep) .....	81
ANEXO 7: Questionário de Atividades Instrumentais de Pfeffer .....	82



**LISTA DE FIGURAS**

	página
<b>Figura 1:</b> Modelo de sistemas de interações que levam a morte celular por estresse oxidativo e possível ação neuroprotetora do exercício sobre a morte neuronal em modelo animal. ....	08
<b>Figura 2:</b> Procedimento de avaliação a partir de um estudo exploratório de caráter transversal para o estudo longitudinal.....	13
<b>Figura 3:</b> Comportamento dos níveis séricos de Homocisteína nos grupos de pacientes com DP que realizam e que não realizam regularmente um programa de exercícios físicos e idosos saudáveis.....	24

**LISTA DE TABELAS**

	página
<b>Tabela 1:</b> Caracterização dos grupos que compuseram o estudo exploratório. .....	17
<b>Tabela 2:</b> Valores das variáveis clínicas, cognitivas, funcionais, distúrbios relatados do sono e níveis séricos de homocisteína dos grupos G1 e G2.....	23
<b>Tabela 3:</b> Correlações de variáveis sócio-demográficas, clínicas, neuropsicológicas, cognitivas, funcionais e níveis de homocisteína sérica.....	26
<b>Tabela 4.</b> Caracterização dos grupos que compuseram o estudo longitudinal.	38
<b>Tabela 5.</b> Valores pré e pós-treinamento do grupo 1 (protocolo de maior frequência e intensidade de exercícios físicos) .....	43
<b>Tabela 6.</b> Valores pré e pós-treinamento do grupo 2 (protocolo de maior frequência e intensidade de exercícios físicos) .....	44
<b>Tabela 7.</b> Percentual do uso de medicação pelos pacientes de cada um dos grupos que participaram do estudo. ....	45
<b>Tabela 8.</b> Frequência de distúrbios relatados do sono mensurados a partir do Mini-Questionário do Sono .....	45
<b>Tabela 9.</b> Correlações entre as variáveis clínicas, cognitivas, funcionais, instrumentais e distúrbios relatados de sono .....	46

## RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é um processo neurodegenerativo crônico e progressivo que leva a um comprometimento físico refletindo os principais sinais e sintomas da DP. O comprometimento das funções motoras representa um comprometimento da execução das atividades da vida diária. O exercício físico (EF) tem um impacto positivo para os indivíduos com doenças neurodegenerativas, especificamente com DP. Dois estudos foram realizados. **O estudo 1** teve como objetivo comparar a mobilidade funcional, distúrbios relatados do sono e os níveis séricos de homocisteína (Hcy) em pacientes com diferentes níveis de atividade física. 41 pacientes entre os estágios um a três da escala de estadiamento clínico de Hohen & Yahr foram distribuídos segundo a participação programas regulares de exercícios físicos. 17 pacientes eram sedentários e 18 mantinham uma prática regular de exercícios físicos. Os distúrbios relatados do sono foram avaliados por meio do Mini Questionário de Sono; as atividades instrumentais foram avaliadas por meio do questionário de *Pfeffer*; o estadiamento clínico da doença e a condição clínica dos pacientes foram mensurados, respectivamente, pela escala Hoehn e Yahr e pela *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* - UPDRS. A escala de Schwab & England foi aplicada para medir o percentual de funcionalidade. O Mini-Exame do Estado Mental e Teste do Desenho do Relógio foram aplicados para avaliar o funcionamento cognitivo. Os níveis de Hcy foram medidos por meio de técnicas laboratoriais a partir de amostras de sangue. Para a análise dos dados foi realizada uma ANOVA *one-way* e um teste post hoc de Tuckey para verificar diferenças entre os grupos. A correlação de *Pearson* e análise de regressão múltipla foram usados para verificar a associação entre diversas variáveis, como a concentração sérica de Hcy, condição motora, estado cognitivo e dosagem de L-dopa. Os pacientes que apresentaram menor prática EF demonstraram apresentar significativamente menos distúrbios relatados do sono e menores níveis de Hcy, que os pacientes sedentários. O EF parece ser eficaz para diminuir os níveis de Hcy e distúrbios do sono relatados. **O estudo 2** teve por objetivo verificar os efeitos de dois programas diferentes de EF, com diferentes intensidade e frequência na funcionalidade e alterações do sono em pacientes com DP. 37 voluntários com diagnóstico clínico de DP foram distribuídos em dois grupos: G1: 17 pacientes que realizaram um programa específico de EF três vezes por semana durante seis meses, com sobrecarga progressiva e G2: 19 pacientes que realizaram outro protocolo de EF, durante uma hora por semana, sem sobrecarga. As avaliações da condição clínica, status funcional e distúrbios do sono seguiu o protocolo do Estudo 1. Um teste de *Wilcoxon* foi aplicado para comparar em cada grupo, os momentos pré e pós-intervenção de EF e correlações de *Spearman* foram utilizadas para verificar possíveis associações entre as variáveis. Observamos que os pacientes que realizaram o protocolo de maior intensidade e frequência apresentaram níveis mais baixos de comprometimento motor e funcional e relataram menos distúrbios de sono do que aqueles que seguiram um protocolo sem sobrecarga e apenas uma vez por semana. Podemos concluir que EF específicos, seguindo as recomendações de frequência e intensidade, podem promover benefícios no desempenho funcional e podem reduzir os distúrbios relatados de sono nestes pacientes mesmo diante de condições neurodegenerativas.

Palavras chave: Doença de Parkinson. Exercício Físico. Atividades Funcionais e Distúrbios de Sono

## ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a chronic, progressive and neurodegenerative process. With progression of the disease, there are physical implications that reflect in physical symptoms. The motor impairment has a negative impact and compromise the execution of activities daily living. Physical exercise (PE) has a positive impact for individuals with neurodegenerative disabilities, specifically in PD. Two studies were conducted. **The study 1** aimed to compare the functional mobility, sleep reported disorders and levels of homocysteine (Hcy) in PD patients with different levels of physical activity. Forty-one patients between stages one to three of Hohen & Yahr scale were distributed by participation in a program of regular physical exercises. 17 patients were sedentary and 18 had a regular practice of physical exercises. Sleep reported disorders were evaluated by Mini-Sleep Questionnaire; Instrumental activities were evaluated by Pfeffer Questionnaire; Clinical stages and motor condition of patients were respectively measured by the Hoehn and Yahr scale and by the Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS. Schwab and England scale were applied to measure the daily functionality. The Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Clock Drawing Test (CDT) were applied to evaluate the cognitive background. Levels of Hcy were measured by collection of blood and laboratorial techniques. The one-way ANOVA and Tuckey's *post hoc* was applied to verify differences between groups. Pearson correlation and stepwise multiple regression analysis were used to consider the association between several variables, as serum concentration of Hcy, motor condition, cognitive status, and L-dopa dosages. Patients who practice PE presented significant less sleep reported disturbances and lower levels of Hcy when compared with the sedentary patients. PE seems to be effective to decrease levels of Hcy and sleep reported disturbances. **The study 2** aimed to verify the effects of two programs of PE with different intensity and frequency on functionality and sleep disturbances in PD patients. 37 volunteer subjects were distributed in two groups: G1: 17 patients who performed a program of specific PE three times per week during six months with progressive overload and G2: 19 patients who performed another PE protocol once a hour per week without overload. The clinical evaluation, functional status and sleep disturbances followed the Study 1 protocol. A Wilcoxon test was used to compare in each group, the moments before and after the PE intervention. Spearman correlations were used to verify possible associations between variables. We found that patients who performed in more intensity and frequency the PE protocol, presented significant lower levels of motor and functional impairment and reported less sleep disturbances than those who followed a protocol without progressive overload and with less days per week. We can conclude that specific PE following the recommendations by frequency and intensity can promote benefits on functional performance and can reduce the sleep reported disturbances in these patients despite de neurodegenerative disorders.

Key words: Parkinson's disease. Physical Exercise. Functional Activities. Sleep Disorders

## **1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA**

Historicamente, os estudos referentes às manifestações clínicas da doença de Parkinson geralmente têm centralizado seu foco na evolução dos sinais e sintomas clássicos que caracterizam o quadro clínico, como tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Nas últimas décadas, tem havido uma ampliação deste foco, com ênfase em sintomas não-motores da doença de Parkinson. Assim, domínios cognitivos específicos, principalmente relacionados com funções executivas, convertem-se, hoje, em objeto de investigação, em especial, quando evoluem para quadros iniciais de demência. Capacidade de organização do desempenho cotidiano ainda é um tema pouco explorado em pacientes com doença de Parkinson. Outro aspecto importante refere-se às condições de sono, tema merecedor de um maior aprofundamento.

Uma questão importante para a discussão sobre a relação entre atividade física e saúde, consiste na investigação de possíveis contribuições de programas de intervenção motora para pacientes com condições neuropsiquiátricas e doenças neurodegenerativas, entre estas, a doença de Parkinson. A relação entre estas áreas do conhecimento é complexa, porém, gradativamente, a preocupação em aprofundar aspectos específicos do assunto é um fenômeno crescente nos meios acadêmicos e clínicos. Dentro deste contexto, situa-se o presente trabalho.

A estruturação do desenvolvimento deste estudo assumiu dois momentos distintos, parcialmente relacionados, designados por Parte 1 e Parte 2.

A Parte 1 constituiu-se de um estudo exploratório, com características transversais, no qual se procurou delinear as condições clínicas da doença de Parkinson, identificar o nível de atividade física dos pacientes, bem como, as possíveis correlações entre esses dois grupos de variáveis. Como componentes das condições clínicas, as queixas relatadas de sono e a capacidade de desempenho funcional dos pacientes constituíram o foco específico dessas associações. Além disso, optou-se por analisar os níveis séricos de homocisteína com a finalidade de se comparar este componente sanguíneo de pacientes com doença de Parkinson com sujeitos normais. Cabe destacar que a homocisteína, tradicionalmente, tem sido alvo de investigação como fator de risco de acometimento cerebrovascular. Entretanto, nos últimos anos ela passou a ser considerada como um agravante da fisiopatologia da doença de Alzheimer e, mais recentemente, tem sido relacionada com o uso prolongado de levodopa – um dos medicamentos mais prescritos para pacientes com doença de Parkinson.

A Parte 2 do estudo teve um caráter longitudinal, e consistiu na execução de um programa de intervenção motora, com base em dois tipos de procedimentos – um com maior frequência e maior de intensidade e o outro, com menor frequência e menor grau de intensidade. Este procedimento é aqui designado como “ensaio clínico” uma vez que se constituiu como um programa de intervenção motora, na área de saúde, com base em acompanhamento longitudinal e com previsão de resultados originados da intervenção. Com isto, pretendeu-se avaliar se haveria diferença entre os resultados de ambos os procedimentos quanto a duas condições

específicas e clinicamente relevantes e, mutuamente relacionadas: a funcionalidade do paciente na vida cotidiana e seu relato do padrão de sono.

A estruturação do estudo com base no delineamento destes dois tipos de procedimentos deveu-se a vários fatores. Houve dificuldades, sobretudo, de recrutamento de pacientes e da permanência deles, por tempo relativamente prolongado, em um programa de intervenção motora que exigia participação regular. Cabe lembrar que, na doença de Parkinson, podem ocorrer agravamentos transitórios das alterações motoras decorrentes da imprevisibilidade de eficácia dos medicamentos. Além disso, há a tendência de agravamento clínico oriundo da natureza neurodegenerativa própria desta condição clínica. Essas dificuldades e agravamentos tendem a interferir na locomoção dos pacientes, levando-os, frequentemente, a necessitarem de suporte familiar ou de terceiros para trazê-los ao programa de intervenção motora, atitude nem sempre viável. Por outro lado, a permanência dos pacientes em uma proposta de trabalho sem uma participação mínima em procedimentos de intervenção motora não seria conveniente do ponto de vista ético. Com base nessas contingências, optou-se por estabelecer os dois tipos de procedimentos, como descritos acima. Convém mencionar, ainda, que os exames de homocisteína sérica não foram efetuados ao término do programa de intervenção motora devido a dificuldades operacionais, principalmente, por causa da não disponibilidade dos recursos do centro de pesquisa no qual, inicialmente, haviam sido efetuadas as análises.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é uma doença crônica e degenerativa de progressão contínua e irreversível. Esta doença apresenta-se como o distúrbio de movimento mais comum depois do tremor essencial (LOUIS e OTTMAN, 1996), e é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente, ficando atrás, apenas da demência de Alzheimer (TANNER e ASTON, 2000).

Estima-se que aproximadamente 1 a 2% da população acima de 65% anos esteja acometida pela DP e em pessoas acima de 85 anos, essa prevalência pode representar 3 a 5% desta população (FAHN, 2003). No Brasil, a prevalência encontrada para idosos com DP é em média de 3% e esta taxa tende a aumentar de acordo com o aumento da faixa etária como (BARBOSA, CARAMELLI *et al.*, 2006).

Apesar dos inúmeros avanços científicos e de quase dois séculos de conhecimento da doença, a etiologia específica da DP permanece não totalmente esclarecida. Evidências sugerem que há uma combinação entre aumento de idade, fatores genéticos e fatores ambientais envolvidos na etiologia da DP (ALLAM, DEL CASTILLO *et al.*, 2005).

A DP é caracterizada, neuropatologicamente, pela perda de células nigroestriatais. Originariamente esta doença foi entendida como um distúrbio por déficit dopaminérgico. Crescentes evidências sugerem que a DP não se restringe apenas ao metabolismo dopaminérgico. Inúmeras áreas do sistema nervoso central e outros sistemas de transmissão não-dopaminérgicos parecem estar envolvidos, caracterizando uma doença multi-sistêmica (PERRY, McKEITH *et al.*, 1991; BRAAK, DEL TREDICI *et al.*, 2002), e isto tende a tornar-se mais proeminente com o processo degenerativo. Desbalanços de outros neurotransmissores, como serotonina,



noradrenalina e acetilcolina (CALABRESI, PICCONI *et al.*, 2006) são freqüentes em pacientes com DP devido a anormalidades de estruturas como núcleos da rafe, *locus ceruleus* e núcleo de Meynert, decorrentes do processo degenerativo.

Os primeiros sinais e sintomas, resultantes principalmente do déficit dopaminérgico, em geral tendem a aparecer quando cerca de 60% a 80% das células produtoras de dopamina, da *substantia nigra*, já sofreram o processo degenerativo (MORRIS, IANSEK *et al.*, 1994; WOLTERS, 2000).

Os marcadores clínicos da DP são predominantemente motores e incluem a bradicinesia (lentificação e dificuldade para manter a autonomia do movimento), rigidez muscular, que inicialmente aparece em um hemicorpo e preferencialmente a musculatura flexora. Essa rigidez leva a maior resistência à movimentação e promove alterações posturais características da DP (ântero-flexão do tronco e semi-flexão dos membros), tremor de repouso de aproximadamente 5-6Hz que envolve preferencialmente membros superiores e, inicialmente, tendem a ser unilateral, evoluindo para ambos os hemicorpos com a progressão da doença (OLANOW e TATTON, 1999). Estes distúrbios de movimento levam a redução da mobilidade, comprometimento funcional e diminuição da independência na realização das atividades da vida diária (De GOEDE, KEUS *et al.*, 2001).

Apesar da predominância dos sintomas motores da DP, em geral, sintomas não-motores comumente aparecem no curso da doença. Conexões sub-corticais com as regiões pré-frontais podem provocar, no caso da DP, o agravamento do comprometimento das funções cognitivas (CALABRESI, PICCONI *et al.*, 2006; STELLA, GOBBI *et al.*, 2007) e funções executivas (DUJARDIN, DEFEBVRE *et al.*, 2003). Além disto, o desbalanço em outros neurotransmissores associado ao comprometimento motor, redução da mobilidade e autonomia freqüentemente levam ao aparecimento de sintomas depressivos (STELLA, GOBBI *et al.*, 2007; STELLA, BANZATO *et al.*, 2008), múltiplos distúrbios do sono (DAUVILLIERS, 2007), apatia (DUJARDIN, 2007) e ansiedade (AARSLAND, BRONNICK *et al.*, 2007).

O tratamento clínico da DP é essencialmente farmacológico e em grande parte depende do uso da Levodopa associada a um inibidor da carboxilase periférica. A Levodopa é o metabólito precursor da dopamina e, por si só, é inerte. Sua atuação depende da descarboxilação da dopamina facilitada pela *carbidopa*. Cerca de 1 a 3% a dopamina ingerida chega ao cérebro, sendo que o restante é descarboxilada pela *mono-amino-oxidase* (MAO). Portanto, o uso deste medicamento fica

condicionado, muitas vezes, a uma associação com carbidopa ou a um inibidor da MAO (LEWITT, 2008). O uso da medicação em longo prazo vem mostrando estar associado ao aparecimento e agravamento de distúrbios de movimento.

Terapias não-farmacológicas, entre elas, a intervenção motora, podem contribuir para a atenuação do comprometimento clínico da doença (KOLLER, 2002).

### **Exercício Físico e Doença de Parkinson**

No campo da medicina de reabilitação, as terapias motoras são freqüentemente utilizadas como estratégias para potencializar o tratamento da DP e melhorar a realização de atividades da vida diária (MONTGOMERY, 2004).

Estudos de revisão têm sugerido o exercício físico como importante adjuvante do tratamento farmacológico da DP (MONTGOMERY, 2004; JOBGES, SPITTLER-SCHNEIDERS *et al.*, 2007). Vários ensaios clínicos controlados têm demonstrado os benefícios dos programas de reabilitação motora associados à terapia farmacológica (COMELLA, STEBBINS *et al.*, 1994; VILIANI, PASQUETTI *et al.*, 1999; CAGLAR, GURSES *et al.*, 2005).

O comprometimento físico dos pacientes com DP resulta em dificuldade para realizar as atividades da vida diária (SCHENKMAN, WEI ZHU *et al.*, 2001). Programas que incluam fortalecimento muscular e exercícios aeróbios reduzem a imobilidade e promovem melhora no desempenho motor e funcional (COMELLA, STEBBINS *et al.*, 1994).

Um tratamento específico com base em procedimentos de intervenção motora, para pacientes com DP mostrou resultados positivos quanto a postura, movimento e nos escores da Escala Unificada para Doença de Parkinson (UPDRS) (MULLER, MOHR *et al.*, 1997). Outro ensaio clínico controlado verificou melhora no tempo de realização de tarefas motoras após um programa de reabilitação específico para mobilidade de tronco e membros (VILIANI, PASQUETTI, *et al.*, 1999). Scandalis *et al.* (2001) verificaram melhora na marcha e na realização das atividades da vida diária após oito semanas de treinamento de resistência com ênfase na força muscular e na capacidade funcional. TOOLE, HIRSCH *et al.*, (2000) verificaram melhora na força de membros inferiores e equilíbrio após a realização de treino conduzido por 10 semanas em pacientes com DP. Skidmore *et al.* (2008) avaliaram os efeitos de três meses de treinamento aeróbio em pacientes com DP e encontraram redução nos

sintomas motores e melhora da capacidade física. Em um ensaio clínico controlado e randomizado Kurtais *et al.* (2008) obtiveram resultados favoráveis no desempenho de tarefas motoras associadas a membros inferiores em pacientes que realizaram seis semanas de caminhadas.

Estudos conduzidos no Brasil demonstraram que a melhora promovida por meio do exercício físico tem um impacto positivo, especificamente, sobre a qualidade de vida de indivíduos com DP (RODRIGUES DE PAULA, TEIXEIRA-SALMELA *et al.*, 2006; HIRAYAMA, GOBBI *et al.*, 2008).

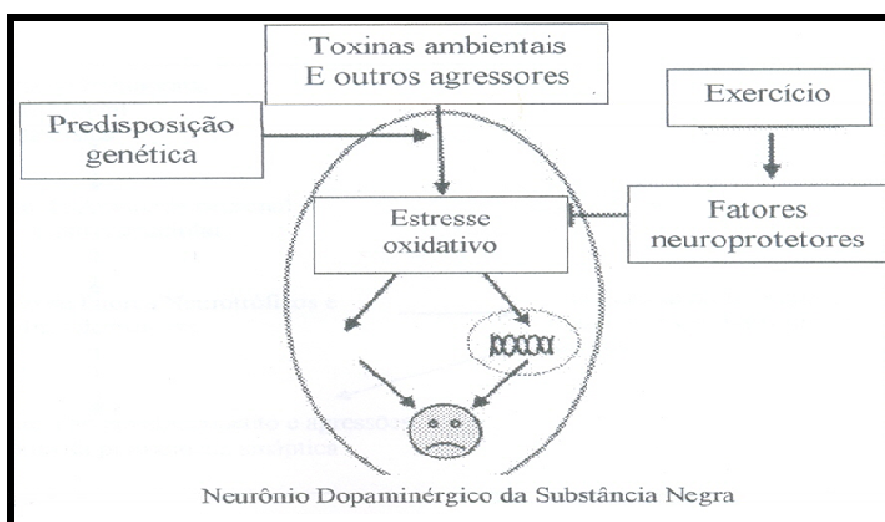
Outro aspecto importante do exercício físico, constatado em estudos experimentais, consiste na liberação de fatores neurotróficos que podem implementar a plasticidade cerebral por meio da formação de novas redes neurais e redução da susceptibilidade aos fatores exógenos (espécies reativas de oxigênio) que levam ao estresse oxidativo (SMITH, CASTRO *et al.*, 2002). Análises *post-mortem* em pessoas com DP revelaram um elevado número de anormalidades consistentes com o estresse oxidativo como elevadas concentrações de espécies reativas (superóxido-desmutase) e baixos níveis de agentes antioxidantes (glutathione), anormalidades neuroquímicas e histológicas (OLANOW e TATTON, 1999).

Neste contexto, o exercício físico vem se mostrando como uma importante intervenção para minimizar o estresse oxidativo em pacientes com DP (BLOOMER, SCHILLING *et al.*, 2008). Um programa de exercícios estruturado, preferencialmente aeróbio, pode promover aumento de enzimas endógenas e de agentes antioxidantes, além de diminuir a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ALESSIO, HAGERMAN *et al.*, 2000).

Estudos experimentais sugerem que os benefícios da atividade motora não se restringem apenas a diminuir o processo degenerativo, mas podem ser reparadores de danos exógenos reduzindo os efeitos da apoptose. A liberação de fatores neurotróficos pode contribuir na capacidade de plasticidade neural, restabelecendo novas redes neuronais e diminuindo a suscetibilidade a danos exógenos pelo aumento da concentração de agentes antioxidantes (SMITH e ZIGMOND, 2003). A figura 1 mostra um modelo de sistemas de algumas interações de neurônios e toxinas ambientais que levam a morte celular por estresse oxidativo. No entanto, é postulado que o exercício pode reduzir a vulnerabilidade destes neurônios por meio de processos neuroprotetores.

Os resultados de Mac-Rae et al. (1987), realizados em modelo animal, sugerem que existem mudanças de metabólitos da dopamina em função do exercício e que o treino aeróbio desacelera os efeitos degenerativos sobre os neurônios dopaminérgicos e nos receptores dopaminérgicos estriatais do tipo D2.

Poucos estudos procuraram investigar os efeitos do exercício físico na saúde neuronal em sujeitos humanos. Bloomer et al. (2008) encontraram redução dos marcadores de estresse oxidativo em pacientes com DP leve e moderada após um treinamento de resistência, de intensidade leve, durante oito semanas.



(adaptado de Smith & Zigmond, 2003)

**FIGURA 1.** Modelo de sistemas de interações que levam a morte celular por estresse oxidativo e possível ação neuroprotetora do exercício sobre a morte neuronal em modelo animal.

Evidências têm mostrado que o treinamento de *endurance* previne a perda tecidual cerebral em idosos treinados quando comparados com sedentários, com atenuação dos sinais e sintomas de doenças neurodegenerativas (LAURIN, VERREAULT *et al.*, 2001; ANTUNES, SANTOS *et al.*, 2006; BLOOMER, SCHILLING *et al.*, 2008) e isso pode se refletir na atenuação de déficits cognitivos. Tanaka et al. (2009) encontraram melhora nas funções executivas após seis meses de realização de um programa de treinamento de exercícios generalizados.

Além das alterações motoras e neurofisiológicas observadas em pacientes com DP que realizam um programa de exercícios, as dimensões sociais e emocionais também podem apresentar benefícios. A prática de exercício físico pode auxiliar no

tratamento dos distúrbios de movimento, na prevenção e tratamento do comprometimento cognitivo e de distúrbios neuropsiquiátricos comuns decorrentes do isolamento social, perda da autonomia e que estão presentes na DP (DE GOEDE, KEUS *et al.*, 2001; JOBGES, SPITTLER-SCHNEIDERS, *et al.*, 2007)

### **Distúrbios do Sono na Doença de Parkinson**

Diversos núcleos cerebrais e suas vias de comunicação estão envolvidos na regulação do ciclo sono/vigília. Perdas celulares nessas regiões parecem ser mais intensas em pacientes com DP (BOEVE, SILBER *et al.*, 2001). Além das alterações decorrentes da doença em áreas cerebrais de regulação do ciclo sono/vigília, outras condições podem contribuir para o aparecimento de distúrbios do sono. O próprio processo de envelhecimento, dores, sintomas depressivos, e tempo e dosagem do tratamento farmacológico podem interferir na redução do sono (ASKENASY, 1993; KUMAR, BHATIA *et al.*, 2002; DAUVILLIERS, 2007).

A insônia é o distúrbio de sono mais comum em pacientes com DP. Tandberg, Larsen & Karlsen (1998) verificaram que 60% dos pacientes com DP reportavam significativamente mais distúrbios do sono do que em pacientes com outras doenças crônico-degenerativas. Aproximadamente 30% desses pacientes descreveram seus distúrbios do sono entre moderado e grave. O aparecimento de episódios de insônia muitas vezes está relacionado com a presença de depressão, provavelmente como reflexo do caráter neurodegenerativo e progressivo da doença (CAAP-AHLGREN e DEHLIN, 2001; CALABRESI, PICCONI *et al.*, 2006). Além disso, cabe destacar que a prevalência de depressão em pacientes com DP é elevada, com taxas que chegam a 40% (CAAP-AHLGREN e DEHLIN, 2001; STELLA, GOBBI, *et al.*, 2007; STELLA, BANZATO, BARASNEVICIUS QUAGLIATO e VIANA, 2008).

A qualidade do sono é um importante problema em pacientes com DP. O tempo total de sono, em geral, sofre redução e há uma diminuição da eficiência do sono. Os pacientes apresentam despertares noturnos frequentes e uma maior dificuldade em iniciar e manter o sono (TANDBERG, LARSEN *et al.*, 1998). Os distúrbios do sono, entre eles os frequentes despertares são também atribuídos, aos sintomas motores comuns da doença como tremores de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e fenômenos sensório-motores (MONTPLAISIR, LAPIERRE *et al.*, 1994; MATUJA e ARIS, 2008). Como conseqüência dos distúrbios do sono há sonolência

durante o dia, fadiga, sintomas depressivos e ansiedade com reflexos diretos na qualidade de vida (DAUVILLIERS, 2007).

Um tratamento efetivo que minimize os distúrbios do sono pode aumentar a qualidade de vida tanto dos pacientes com DP quanto de seus cuidadores (SHOCHAT, LOREDO *et al.*, 2001; SHOCHAT e PILLAR, 2003).

Poucos estudos têm investigado a relação entre a prática regular de exercício físico e os benefícios para o padrão de sono, em pessoas com DP. Um estudo realizado por (YOUNGSTEDT, 2005) verificou uma boa relação entre prática de exercícios físicos e melhora do padrão de sono em sujeitos com DP. Estudos conduzidos por Rodrigues-De-Paula *et al.* (2006) verificaram uma melhora de 9,5% da qualidade do sono após a prática regular de atividade física por 12 semanas em pacientes com DP.

### **Doença de Parkinson e Comprometimento Funcional**

A progressão contínua e acentuada da DP pode interferir na habilidade dos pacientes em realizar as atividades da vida diária. Isto pode levá-los à dependência de seus cuidadores. As habilidades funcionais normalmente são mensuradas por meio da execução de tarefas básicas (ex.: comer, tomar banho) e instrumentais (ex.: fazer compras, transmitir recados) das atividades da vida diária (NADLER, RICHARDSON *et al.*, 1993).

Comprometimentos na postura, locomoção e realização de movimentos como sentar e levantar e equilíbrio demonstram a relação esperada da dependência funcional básica e incapacidade física com a realização das atividades da vida diária (GILL, RICHARDSON *et al.*, 1995). Por outro lado, as atividades instrumentais, principalmente, são afetadas principalmente por déficits frontais e executivos comprometendo principalmente o seqüenciamento, planejamento e organização necessários para a realização das tarefas instrumentais.

CAHN e SULLIVAN (1998) observaram uma relação entre tarefas básicas e instrumentais com componentes cognitivos e motores em pacientes com DP.

Poucos estudos preocuparam-se em verificar essa relação e nenhum foi encontrado que verificasse a relação direta da prática de atividade física sobre as melhoras funcionais em pacientes com DP.

## Homocisteína e Doença de Parkinson

A homocisteína é um aminoácido sulfúrico formado durante o metabolismo de um aminoácido essencial, chamado metionina. Concentrações elevadas de homocisteína têm sido associadas a doenças vasculares periféricas, doenças coronarianas, danos corticais e hipocámpais e, como consequência destes danos cerebrais, elevação do risco de comprometimento cognitivo e demência vascular (SESHADRI, BEISER *et al.*, 2002; SESHADRI e WOLF, 2003)

Em consequência do aumento dos níveis séricos de Homocisteína ocorre um maior risco de desenvolvimento de aterosclerose e o aparecimento de doenças cerebrovasculares e cardiovasculares.

Pacientes com DP apresentam concentrações totais de Homocisteína maiores quando comparados a controles não-parkinsonianos (YASUI, KOWA *et al.*, 2000; BLANDINI, FANCELLU *et al.*, 2001). Pelo menos em parte, isto pode ser atribuído ao uso de drogas anti-parkinsonianas, especialmente, a Levodopa. Em geral, a Levodopa é prescrita em doses diárias e utilizada por um longo período de tempo. Grande parte desta droga sofre processo de metilação. A metilação da Levodopa resulta em consumo de S-adenosilmetionina, e consequentemente, produz S-adenosilhomocisteína (O'SUILLEABHAIN, BOTTIGLIERI *et al.*, 2004). Em face disto, alguns estudos têm reportado concentrações de homocisteína entre 30 e 80% maiores em pacientes com DP tratados com Levodopa em comparação com outros pacientes tratados com outras drogas ou com controles saudáveis (ROGERS, SANCHEZ-SAFFON *et al.*, 2003; O'SUILLEABHAIN, SUNG *et al.*, 2004). Rogers *et al.* (2003) hipotetizaram que a homocisteína contribui para o processo neurodegenerativo na DP, com risco para um comprometimento motor e cognitivo mais acelerado (O'SUILLEABHAIN, SUNG *et al.*, 2004).

A homocisteína pode ser considerada como um produto de interação do estilo de vida. Poucos estudos documentaram os efeitos do exercício na diminuição dos níveis de homocisteína. Entretanto, parece haver uma associação do tempo de intervenção motora, frequência e intensidade de exercício físico com as concentrações sanguíneas de homocisteína (HERRMANN, SCHORR *et al.*, 2003; HERRMANN, WILKINSON *et al.*, 2003).

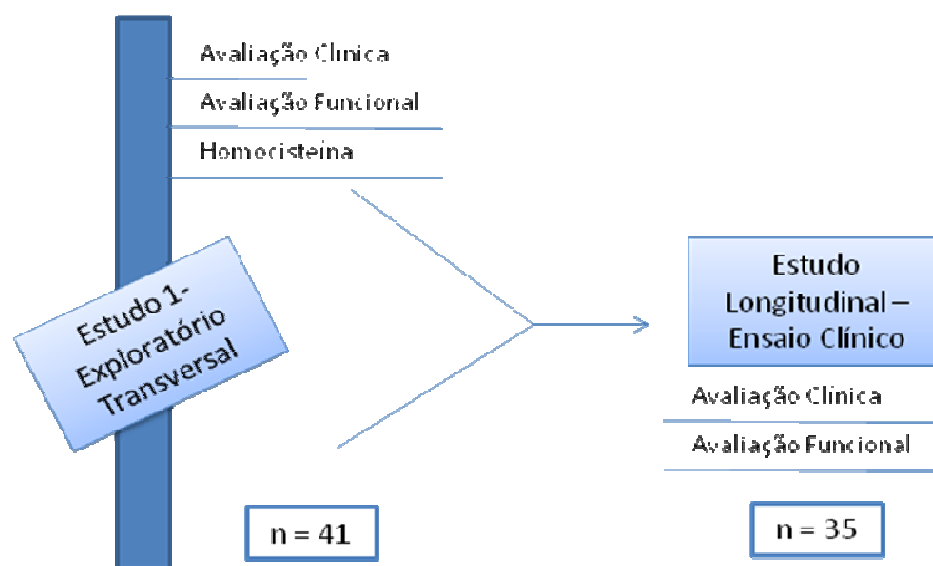
Associada a uma nutrição adequada, principalmente o aporte vitamínico de Folato e vitaminas do complexo B, a prática de exercícios físicos vem se mostrando

como forte contribuinte para diminuir os níveis de homocisteína no sangue. O mecanismo do processo de redução permanece pouco claro, mas acredita-se que haja uma relação com o *turnover* de proteínas durante o exercício físico. Esta reação desencadearia o catabolismo da metionina (precursor da homocisteína) e elevar a disponibilidade de vitamina B. Além disto, o exercício físico prolongado e de alta intensidade pode aumentar a produção de homocisteína pela diminuição das reservas de glicogênio. Durante o processo de utilização desta reserva é necessário que haja vitamina B6 (co-enzima da reação). Dessa forma, o consumo de glicogênio leva a redução da vitamina B6 que é importante na neutralização da produção de Homocisteína exagerada. Além disto, o processo de gliconeogênese requerido pelo exercício de alta intensidade também diminui as reservas de vitamina B6 (JOURBERT e MANORE, 2006).



## DELINEAMENTO DOS ESTUDOS

O presente estudo foi desmembrado em um estudo exploratório e um longitudinal. O esquema do procedimento de avaliação partindo do estudo exploratório até a finalização do estudo longitudinal, encontra-se na figura 2.



**FIGURA 2.** Procedimento de avaliação a partir de um estudo exploratório de caráter transversal para o estudo longitudinal.

## **ESTUDO 1 – EXPLORATÓRIO**

### **3. OBJETIVOS**

1. Caracterizar o nível de atividade física em pacientes com doença de Parkinson.
2. Analisar se há associação do nível de atividade física com funcionalidade e com os relatos do padrão de sono dos pacientes.
3. Comparar o nível sérico de homocisteína de pacientes com doença de Parkinson que praticam ou não atividade física sistematizada.

#### **4. HIPÓTESES DO TRABALHO**

- 1) Há diferença no desempenho das atividades funcionais de vida diária e no relato do padrão de sono dos pacientes, comparativamente, segundo o nível de atividade física.
- 2) Há diferentes níveis séricos de homocisteína dos pacientes, comparativamente, segundo a prática ou não de exercício físico.

## 5. SUJEITOS E MÉTODOS

### **Delineamento da Pesquisa:**

Consiste em um estudo exploratório, de natureza transversal, com a finalidade de analisar as relações do nível de atividade física com aspectos funcionais, com o padrão relatado de sono e níveis séricos de homocisteína em pacientes com doença de Parkinson.

### **Seleção e Recrutamento da Amostra:**

A amostra total do estudo exploratório foi compreendida por 41 participantes com DP e 18 idosos saudáveis foram voluntários para a análise dos níveis séricos de homocisteína. Os grupos foram distribuídos da seguinte forma: a) Grupo 1: 24 pacientes que já praticavam um protocolo de exercícios físicos regularmente há pelo menos seis meses; b) Grupo 2: 17 pacientes que não praticavam nenhum tipo de atividade motora regular e sistematizada e; c) Grupo 3: 18 idosos sem diagnóstico de DP e sem prática regular de nenhuma atividade física, apenas para comparação dos níveis séricos de homocisteína.

Os pacientes eram encaminhados para um médico neurologista da região de Rio Claro, responsável pelo exame clínico e tratamento farmacológico. Todos os pacientes apresentavam características clássicas de DP como rigidez muscular, tremor de repouso e instabilidade postural. O diagnóstico da doença foi feito de acordo com os critérios da *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (HUGHES, DANIEL *et al.*, 1992). Todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa e atendiam aos critérios de inclusão foram convidados a realizar o programa de treinamento de exercícios generalizados por um período de seis

meses. Durante o período, alguns pacientes desistiram de participar por agravamento do comprometimento motor, dores e outras queixas, o que explica a redução do número de participantes a partir do estudo exploratório.

A tabela 1 traz as características dos grupos que participaram do estudo exploratório, bem como o número de participantes incluídos em cada grupo.

**TABELA 1.** Caracterização dos grupos que compuseram o estudo exploratório.

	<b>Grupo sem prática de exercícios físicos (n=17)</b>	<b>Grupo com prática de exercícios físicos (n=24)</b>
	<b>Média ± DP (mín-máx)</b>	<b>Média ± DP (mín-máx)</b>
<b>Idade (anos)</b>	66,3 ± 8,0 (58-81)	67,8 ± 9,5 (52-90)
<b>Escolaridade (anos)</b>	8,8 ± 4,6 (3-18)	6,7 ± 4,6 (3-15)
<b>Tempo de Doença (anos)</b>	4,7 ± 3,7 (1-15)	6,1 ± 4,9 (1-18)
<b>Idade de Início da Doença (anos)</b>	63,5 ± 10,8 (46-87)	61,8 ± 8,9 (51-78)
<b>Dosagem de Levodopa (mg)</b>	426,4 ± 260,0 (100-750)	213,5 ± 107,5 (25-500)
<b>Estagiamento Clínico (Hoehn &amp; Yahr)</b>	1,4 ± 0,5 (1-3)	1,5 ± 0,7 (1-3)

Nenhuma característica da amostra apresentou diferença estatisticamente significativa entre as médias.

### **Critérios de Inclusão e Exclusão dos Sujeitos**

Os critérios de inclusão dos sujeitos foram: a) ter diagnóstico clínico de doença de Parkinson idiopática; b) ausência de outra co-morbidade neurológica ou de outra condição neuropsiquiátrica; c) ausência de comprometimento cognitivo que dificultasse a compreensão dos testes durante as avaliações e durante a execução das tarefas do programa de exercícios; d) Estágios I a III da escala de estagiamento clínico de Hoehn & Yahr (1967); e) estar em tratamento farmacológico regular da DP; f) não realização de nenhum tipo de programa de exercícios sistematizado e estruturado há pelo menos um ano.

Como critérios de exclusão foram adotados: a) tratamento farmacológico irregular da DP; b) níveis de gravidade da doença superiores a III na escala de estagiamento clínico de Hoehn & Yahr (1967); c) parkinsonismo secundário e outras condições clínicas e/ou neuropsiquiátricas; e d) dependência para deambulação.

### **Aspectos Éticos**

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (Protocolo nº 3318) (Anexo 1). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

### **Procedimento de Avaliação**

Todos os pacientes que aceitaram participar do estudo foram avaliados pelo mesmo clínico durante o período *on* da medicação, ou seja, aproximadamente uma hora após a ingestão do medicamento. As avaliações foram realizadas por um avaliador-cego em relação aos níveis de atividade física de cada grupo.

### **Protocolo de Avaliação**

Os participantes deste estudo foram submetidos a avaliações clínicas e neuropsicológicas.

1) Avaliação clínica: a avaliação clínica dos pacientes com DP, foi realizada por meio da escala unificada para doença de Parkinson, a *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) (FAHN S e ELTON RL, 1987) (Anexo 4). De todas as escalas de avaliação clínica para comprometimento motor na DP, a UPDRS é a mais comumente utilizada (RAMAKER, MARINUS *et al.*, 2002) e é considerada a escala padrão (SIDEROWF, McDERMOTT *et al.*, 2002) para se quantificar o comprometimento dos aspectos motores e funcionais da DP. A UPDRS apresenta excelente valor de consistência interna ( $r=0,96$ ) (MARTINEZ-MARTIN, GIL-NAGEL *et al.*, 1994) e confiabilidade (coeficiente interclasse (ICC)=0,92) (SIDEROWF, McDERMOTT *et al.*, 2002). Ela consiste de três diferentes subescalas que avaliam estado mental (subescala I), desempenho nas atividades funcionais (subescala II) e funções

motoras (subescala III). Para o presente estudo foram utilizados os escores das sub-escalas II e III (atividades funcionais e função motora) (ICC=0,85 e 0,90 respectivamente). Pontuações mais elevadas indicam maior comprometimento.

A escala de Hoehn & Yahr (HOEHN e YAHR, 1967) (Anexo 5) é uma escala largamente utilizada para se estabelecer o estagiamento clínico da doença de Parkinson. Os diferentes estágios da doença podem ser classificados de I a V, de acordo com a progressão da sua gravidade.

2) Avaliação Neuropsicológica: Para a verificação da capacidade de compreensão cognitiva dos pacientes, foi aplicado o Mini-Exame do Estado Mental (Mini-Mental) (FOLSTEIN, FOLSTEIN *et al.*, 1975) (Anexo 3). O Mini-Mental é composto por questões agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar funções cognitivas específicas. São elas: orientação para tempo, orientação para local, registro de três palavras, atenção e cálculo, recordação das três palavras, linguagem e capacidade construtiva visual. O escore do Mini-Mental varia de 0 a 30 pontos, sendo que valores abaixo do esperado indicam um possível déficit cognitivo. O escore final deve ser adaptado ao nível de escolaridade. No Brasil, os pontos de corte entre os escores esperados e os escores abaixo do esperado seguem as recomendações de Brucki *et al.* (2003). O Mini-Mental apresenta altos valores de sensibilidade entre 77 e 80% e especificidade entre 70 e 75% (ALMEIDA, 1998) dependendo da pontuação de corte para escolaridade.

3) Avaliação Funcional: A funcionalidade foi considerada como o conjunto de habilidades que permitem o desempenho das atividades da vida cotidiana e foi avaliada por meio da escala Schwab & England (SCHWAB e ENGLAND, 1969) e Questionário de Atividades Instrumentais de Pfeffer (PFEFFER, KUROSAKI *et al.*, 1982) (Anexo 7). A escala de Schwab & England identifica o percentual de atividades que o paciente consegue executar em sua rotina diária. Percentuais mais elevados representam maior grau de funcionalidade. O comprometimento da funcionalidade é representado por percentuais menores. Ambos os instrumentos permitem identificar habilidades do paciente para desempenhar comportamentos que exijam certo grau de funcionalidade, tanto no ambiente doméstico, como no contexto social mais complexo. O Questionário de Atividades Instrumentais de Pfeffer é composto por 10 questões com respostas que podem ser pontuadas entre um e três de acordo com o grau de desempenho do paciente. Ele avalia a capacidade para o desempenho das atividades instrumentais da vida diária, como por exemplo, atender um telefonema,

lidar com dinheiro e lembrar-se de compromissos. O escore máximo equivale a 30 pontos. Sujeitos que alcançarem escores superiores a cinco pontos são considerados como tendo comprometimento funcional.

Embora os instrumentos aqui utilizados não tenham sido validados para o nosso meio, são escalas que apresentam um uso consolidado em ambientes clínico e acadêmico.

4) Avaliação do Sono: Os distúrbios relatados do sono foram avaliados por meio do Mini Questionário de Sono (Mini-Sleep) (GORENSTEIN, 1983; ZOMER, PEIED *et al.*, 1985; GORENSTEIN, TAVARES *et al.*, 2000) (Anexo 6). Este instrumento divide-se em 10 questões, com sete alternativas que quantificam a ocorrência de alterações do sono, com escores de 1 a 7 pontos. A pontuação total é de 70 pontos, sendo que escores superiores a 30 representam sono muito comprometido (GORENSTEIN, 1983).

### **Protocolo de Avaliação Laboratorial da Homocisteína Sérica**

Para a análise da Homocisteína sérica, as amostras de sangue (8 mL) foram coletadas em tubos com EDTA no período da manhã seguido de oito horas de jejum e 12 horas sem ingestão da medicação para DP. O sangue coletado era imediatamente centrifugado a 5000 rpm durante 5 minutos e congelado a uma temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ . Os níveis séricos de Homocisteína foram determinados por meio de imunonefelometria (Nefelômetro BNII; kit de análise N-Latex HOMOCISTEÍNA; Laboratório Dade Behring). As análises foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Campinas. O método utilizado apresenta uma excelente correlação ( $r=0,99$ ) com a cromatografia líquida de alta performance (ZAPPACOSTA, PERSICHILLI *et al.*, 2006), que é o método mais utilizado para análise da Homocisteína.

### **Análise dos Dados**

Para a análise dos dados foram considerados apenas os resultados dos participantes que obtiveram no mínimo 70% de frequência durante todas as sessões do treinamento.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS 10.0. O teste de Shapiro-Wilk foi realizado para se verificar a normalidade dos dados. Foi utilizada



a ANOVA *one-way* para se verificarem diferenças entre os grupos e a correlação de Pearson para se verificarem possíveis associações entre as variáveis clínicas, o nível de atividade física e os níveis séricos de homocisteína.

Em todos os testes foi adotado um nível de significância de 5%.

## 6. RESULTADOS

As médias das características da amostra separadas por grupo encontram-se na tabela 2, bem como os valores de significância da comparação destas médias, por meio da ANOVA *one-way*. Os valores de Homocisteína sérica e os distúrbios relatados de sono apresentaram diferença estatisticamente significativa, bem como a dosagem de levodopa entre os dois grupos avaliados.

A comparação entre pacientes com DP que praticavam atividade física e pacientes sedentários mostrou os aspectos que se seguem: aqueles pacientes, que praticavam regularmente um programa de exercícios físicos, apresentaram níveis séricos de Homocisteína, em média, de  $11\mu\text{mol/L}$ , significativamente mais baixos ( $p=0,001$ ) do que os pacientes sedentários. A média de concentração dos níveis séricos de Homocisteína, encontrada nos pacientes com DP sem prática de exercício físico, foi de  $15,1\mu\text{mol/L}$ . Segundo os valores de referência para esta proteína, esta média é classificada como hiper-homocisteinemia. Por outro lado, os níveis séricos de Homocisteína dos pacientes que praticavam atividade física regular foram semelhantes à média dos valores encontrados em idosos sem DP ( $11,6\mu\text{mol/L}$ ), que representam valores dentro do padrão considerado normal em relação aos valores de referência.

Os valores médios das variáveis avaliadas nos grupos de pacientes com e sem exercício físico estão apresentados na tabela 2, bem como os valores de significância da comparação entre eles.

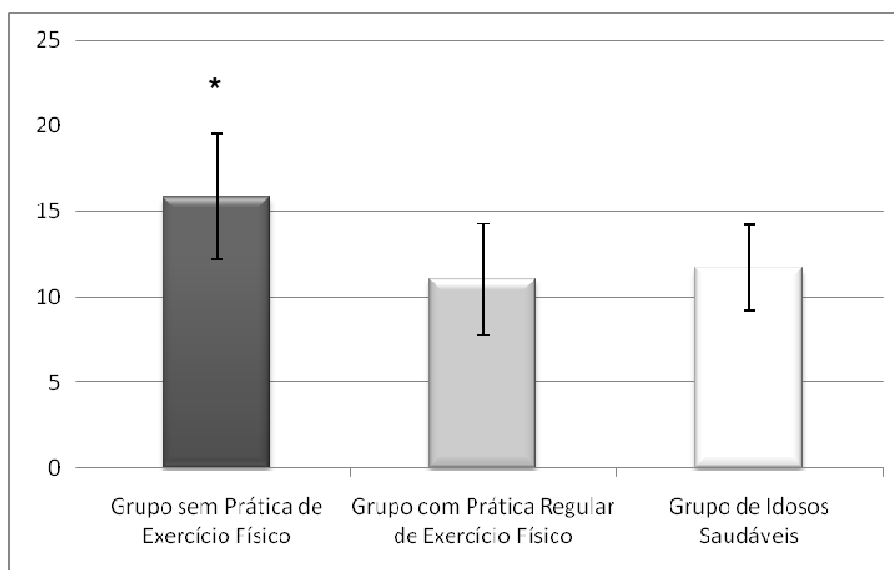
**TABELA 2.** Valores das variáveis clínicas, cognitivas, funcionais, distúrbios relatados do sono e níveis séricos de homocisteína dos grupos G1 e G2.

	Grupo de pacientes sem	Grupo de pacientes com	p
	Exercício Físico	Exercício Físico	
	(n=17)	(n=24)	
	Média ± DP (mín-máx.)	Média ± DP (mín-máx.)	
<b>CARACTERÍSTICAS GERAIS</b>			
Idade	66,3 ± 8,0 (58-81)	67,8 ± 9,5 (52-90)	0,52
Escolaridade	6,6 ± 4,5 (3-15)	8,7 ± 4,6 (3-18)	0,30
Tempo de Doença	4,7 ± 3,7 (1-15)	6,1 ± 4,9 (1-18)	0,37
Idade de Início da Doença	63,5 ± 10,8 (46-87)	61,8 ± 8,9 (51-78)	0,94
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>			
Estagiamento Clínico (Hoehn & Yahr)	1,5 ± 0,7 (1-3)	1,4 ± 0,5 (1-3)	0,45
UPDRS - sub escala funcional	11,3 ± 7,4 (2-32)	10,4 ± 4,4 (3-20)	0,40
UPDRS - sub escala motora	23,6 ± 11,0 (7-49)	22,5 ± 11,4 (8-43)	0,49
Dosagem de Levodopa (mg)	389,7 ± 210,1 (75-750)	213,5 ± 107,5 (25-500)	<b>0,004*</b>
<b>AVALIAÇÃO COGNITIVA</b>			
Mini-Mental	24,7 ± 3,9 (16-30)	25,5 ± 3,9 (17-30)	0,39
Teste do Des. Do Relógio	7,3 ± 1,8 (2-9)	8,1 ± 1,5 (5-10)	0,14
<b>AVALIAÇÃO FUNCIONAL</b>			
Schwab & England	82,1 ± 17,0 (40-100)	85,6 ± 13,4 (40-100)	0,21
Quest. At. Instr. Pfeffer	4,5 ± 6,3 (0-20)	2,6 ± 2,5 (0-11)	0,12
<b>AVALIAÇÃO DO SONO</b>			
Mini-Questionário do Sono	37,0 ± 8,0 (24-49)	30,7 ± 6,0 (21-42)	<b>0,003*</b>
<b>AVALIAÇÃO DA HOMOCISTEÍNA (µmol/L)</b>			
Níveis Séricos de Homocisteína	15,1 ± 3,2	11,0 ± 3,2	<b>0,001*</b>

MEDICAÇÕES			
Carbidopa + Levodopa	29%	47%	-
Levodopa + Benserazida	45%	29%	-
Selegilina	29%	23%	-
Amantadina	21%	17%	-
Entacapona	25%	35%	-
Biperideno	-	5%	-
Levodopa + Carbidopa + Entacapona	33%	41%	-
Antidepressivos	8%	5%	-
Ansiolíticos	-	17%	-

\*Valores estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ )

A figura 3 apresenta o comportamento da concentração sérica de Homocisteína nos grupos com e sem prática regular de exercícios físicos.



\*Diferença estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ) para níveis séricos de Homocisteína entre o grupo de pacientes sem prática de exercício físico e os demais grupos.

**FIGURA 3.** Comportamento dos níveis séricos de Homocisteína nos grupos de pacientes com DP que realizam e que não realizam regularmente um programa de exercícios físicos e idosos saudáveis.

Em relação ao sono, pacientes que participavam da intervenção regularmente apresentaram escores significativamente mais baixos de distúrbios relatados do

sono que aqueles que não realizavam nenhuma atividade física regular e sistematizada ( $p=0,003$ ).

As características clínicas, cognitivas, funcionais e sócio-demográficas não apresentaram nenhuma diferença significativa entre as médias dos pacientes dos dois grupos.

A tabela 3 mostra as correlações encontradas entre as variáveis sócio-demográficas, clínicas, neuropsicológicas, cognitivas, funcionais e níveis de homocisteína sérica.

**TABELA 3.** Correlações de variáveis sóciodemográficas, clínicas, neuropsicológicas, cognitivas, funcionais e níveis de homocisteína sérica.

	Homocisteína	Idade	Escolaridade	Mini-Mental	Teste do Des. Relógio	Tempo de Doença	Estagiamento Clínico (Hohen & Yahr)	Quest. At. Instr. Pfeffer	Mini-Quest. Sono	UPDRS - Sub-escala motora	UPDRS - Sub-escala funcional	Schwab & England
Homocisteína	1	0,617	0,131	0,484	0,433	0,305	0,559	0,508	0,689	0,979	0,827	0,562
Idade		1	-0,132	<b>-0,408(**)</b>	-0,204	<b>0,844(**)</b>	<b>0,457(**)</b>	<b>0,398(*)</b>	0,117	<b>0,548(**)</b>	<b>0,417(**)</b>	<b>-0,722(**)</b>
Escolaridade			1	0,204	0,024	-0,278	0,314	-0,181	0,24	0,077	<b>0,390(*)</b>	-0,078
Mini-Mental				1	<b>0,774(**)</b>	-0,259	<b>-0,464(**)</b>	<b>-0,482(**)</b>	0,216	<b>-0,620(**)</b>	<b>-0,362(*)</b>	<b>0,430(**)</b>
Teste do Des. Relógio					1	-0,073	<b>-0,386(*)</b>	<b>-0,443(**)</b>	0,249	<b>-0,538(**)</b>	<b>-0,346(*)</b>	<b>0,331(*)</b>
Tempo de Doença						1	0,261	<b>0,326(*)</b>	0,143	<b>0,373(*)</b>	0,173	<b>-0,631(**)</b>
Estagiamento Clínico (Hoehn & Yahr)							1	0,303	0,235	<b>0,790(**)</b>	<b>0,826(**)</b>	<b>-0,800(**)</b>
Quest. At. Instr. Pfeffer								1	0,148	0,259	0,307	<b>-0,453(**)</b>
Mini-Quest. Sono									1	0,16	0,283	-0,283
UPDRS - Sub-escala motora										1	<b>0,791(**)</b>	<b>-0,724(**)</b>
UPDRS - Sub-escala funcional											1	<b>-0,723(**)</b>
Funcionalidade - Schwab & England												1

\*p<0,05; \*\*p<0,01

## 7. DISCUSSÃO

O presente estudo foi desenvolvido com base em duas partes: uma com características exploratórias e outra, de natureza longitudinal em pacientes com doença de Parkinson. Do estudo exploratório, efetuado transversalmente, foi extraído o *baseline* para o estudo longitudinal. Neste, os pacientes foram submetidos, por seis meses, a dois tipos de intervenção motora: um com um maior e o outro com um menor nível de intensidade e frequência de exercício físico. Todos os pacientes estavam em tratamento farmacológico regular e faziam uso de medicações antiparkinsonianas. As avaliações e todas as sessões do programa de intervenção de exercícios físicos para ambos os grupos, foram realizadas durante a fase “on” da medicação.

Na fase inicial do estudo, os pacientes foram classificados, em média no estágio 1,5 da escala de Hoehn & Yarh.

O tempo médio de doença era de  $4,7 \pm 3,7$  anos no grupo que não praticava regularmente exercício físico, e de  $6,1 \pm 4,9$  anos, no grupo ativo. Considerando-se o processo neurodegenerativo e o caráter progressivo da doença, a diferença de aproximadamente um ano e meio de tempo de doença pode ter relevância clínica no desempenho funcional e no agravamento dos distúrbios motores, aspectos importantes a serem discutidos no presente estudo e ainda, variáveis que podem comportar-se de maneira diferente diante da prática regular em longo prazo de exercícios físicos.

Entretanto, apesar do tempo de duração do processo degenerativo ser maior nos pacientes que não praticavam nenhum tipo de exercício físico regularmente, o estadiamento clínico de ambos os grupos não foi significativamente diferente.

Quando os pacientes eram comparados, no estudo transversal, não foram encontradas diferenças significativas nas médias das variáveis de caracterização da

amostra apresentadas. Para as variáveis clínicas avaliadas, os níveis séricos de homocisteína e os distúrbios relatados de sono apresentaram uma melhora significativa e importantes associações à prática de exercícios físicos.

Para o estudo que se seguiu, de caráter longitudinal, os pacientes que realizaram um protocolo de exercícios de maior frequência e intensidade apresentaram melhoras significativas no *status* funcional e nos distúrbios relatados de sono. Além disto, houve melhora clínica, ainda que não estatisticamente significativa, para todos os aspectos avaliados não havendo nenhuma piora refletida pelos escores das avaliações aplicadas, mesmo levando-se em conta o aspecto neurodegenerativo e progressivo desta doença.

### **Estudo 1 – Exploratório:**

#### **Prática de Exercício e Desempenho Funcional**

No estudo exploratório, os pacientes com prática de exercícios físicos tinham um início mais precoce e um tempo maior de doença, em comparação com os que não praticavam exercícios físicos. Por outro lado, o estagiamento clínico, segundo a Hoehn & Yahr, era semelhante em ambos os grupos. A dosagem média de Levodopa era mais elevada no grupo que não praticava exercícios físicos. As diferenças dessas características clínicas entre ambos os grupos não se mostraram significativas. Entretanto, um número maior de sujeitos poderia contribuir para se evidenciar se essas características clínicas teriam relevância clínica.

O avanço da idade representa uma necessidade de readaptação de comportamentos de acordo com as condições biológicas que se impõem ao sujeito ao longo do processo de envelhecimento, e pode ser um fator contribuinte para a redução de várias capacidades funcionais até então presentes (CAYLEY, 2008). Esta dificuldade para se realizar as atividades funcionais em relação à idade pode ser evidenciada pela relação significativa entre o desempenho nessas atividades e a idade, isto é quanto maior a idade, maiores são os comprometimentos motores e declínios funcionais em pacientes com DP (ROSA, BENÍCIO *et al.*, 2003). Entretanto, a origem das alterações funcionais confunde-se com o processo de inatividade física. Conhecidamente, indivíduos idosos apresentam níveis de atividade física reduzidos e, no caso de pacientes com DP, este fenômeno é agravado pela dificuldade em se



realizar atividades motoras (HIRAYAMA, 2008). O processo neurodegenerativo, que compromete a capacidade motora e leva ao declínio da aptidão física, comum no envelhecimento, bem como o ciclo de inatividade física, levam os pacientes com DP a reduzirem sua funcionalidade, tornando-os mais dependentes para a realização de suas atividades da vida diária (WHITE, WAGENAAR *et al.*, 2006). Contudo, o presente estudo não demonstrou haver diferença significativa em relação à funcionalidade ou ao desempenho motor, entre pacientes sedentários e praticantes de exercícios físicos regulares.

O processo neurodegenerativo da DP predispõe ao declínio progressivo da condição motora na medida em que os sintomas se agravam. Entretanto, perdas importantes da aptidão física, nestes pacientes, tendem a ocorrer mais comumente nos estágios moderado e avançado da doença (PROTAS, STANLEY *et al.*, 1996; CANNING, ALISON *et al.*, 1997). Nas fases iniciais da doença, se o paciente não apresentar sintomatologia exuberante, especialmente do tipo rigidez, poderia ter um nível de condicionamento físico teoricamente comparável ao de sujeitos normais. (DE GOEDE, KEUS *et al.*, 2001). Entretanto, quando investigados os níveis de atividade física habitual dos sujeitos envolvidos nestes estudos, foi observada uma prática regular de exercícios físicos, o que pode ser um fator de grande interferência para os resultados.

Por outro lado, um estudo com pacientes com DP relatou que aqueles em fases mais avançadas da doença apresentavam níveis de consumo máximo de oxigênio significativamente inferiores aos de sujeitos controles (CARTER, NUTT *et al.*, 1992). Os resultados destes autores sugerem a possibilidade de associação entre níveis de consumo de oxigênio com o nível de aptidão física e com os níveis de gravidade da doença.

O processo degenerativo progressivo da doença conhecidamente leva a anormalidades posturais e respiratórias (DE BRUIN, DE BRUIN *et al.*, 1993). Entre as alterações posturais, podemos destacar a redução na velocidade e amplitude (MORRIS, IANSEK, MATYAS e SUMMERS, 1994). Por um lado, o agravamento dessas alterações tende a ocorrer com o avanço da doença (MORRIS, IANSEK, MATYAS e SUMMERS, 1994). Ademais, ele tem sido associado à idade e ao tempo de doença, variáveis clínicas relacionadas ao desempenho funcional dos pacientes (WHITE, WAGENAAR e ELLIS, 2006). Limitações motoras são potencialmente obstrutivas para a realização das atividades funcionais com segurança e independência.

Pacientes com DP reportaram significativamente menor tempo na posição ereta e mais tempo deitados quando comparados com indivíduos saudáveis (DUNNEWOLD, HOFF *et al.*, 1998). Este tipo de limitação diminui a participação destes pacientes nas atividades da vida diária e tem reflexos negativos diretamente na percepção da qualidade de vida deles e de seus cuidadores. A medicação anti-parkinsoniana produz períodos de flutuações motoras que interferem no desempenho funcional (POEWE, 1994). Distúrbios de movimento de natureza progressiva podem levar, ainda, à perda da mobilidade, aumento da incidência de quedas e perda da independência para a realização das atividades funcionais (MORRIS, IANSEK, MATYAS e SUMMERS, 1994).

O tratamento farmacológico da DP normalmente resulta em períodos de flutuações motoras, especialmente quando realizado cronicamente com terapias dopaminérgicas (LARSEN, BEISKE *et al.*, 2008). No caso do presente estudo, foram selecionados para participar apenas os pacientes que estavam fazendo uso regular de Levodopa. A dosagem de Levodopa foi significativamente maior nos sujeitos que não praticavam regularmente exercícios físicos. LARSEN, BEISKE *et al.* (2008) verificaram que pacientes mais idosos e com maior tempo de doença, em que o processo degenerativo se torna mais evidenciado por meio do comprometimento funcional e motor, fazem uso de dosagens maiores de Levodopa.

Embora o foco do presente estudo tenha sido o de analisar as alterações motoras decorrentes do processo progressivo da doença, que se refletem na perda da autonomia para a realização das atividades rotineiras, além dos comprometimentos motores, sintomas não-motores podem alterar a funcionalidade de pacientes com DP.

Um estudo realizado no Brasil demonstrou que indivíduos em fase iniciais e moderada da DP tendem a ter uma pobre percepção da sua saúde física, emocional e social quando comparados a adultos e idosos saudáveis (GOULART, SANTOS *et al.*, 2004). Sabe-se que, além do comprometimento motor, os portadores da DP apresentam uma tendência ao isolamento social precoce. Isto pode ser acentuado por inúmeros fatores, como depressão, ansiedade, inibição psicomotora e diminuição da auto-estima (CUTSON, LAUB *et al.*, 1995). Sintomas depressivos exercem um impacto negativo na funcionalidade de pacientes com DP (STELLA *et al.*, 2008). e têm sido sugeridos como potenciais influenciadores da diminuição da performance motora, nesses pacientes, estando relacionada principalmente à

incapacidade para a realização dos movimentos motores necessários à execução de tarefas complexas (PAPAPETROPOULOS, ELLUL *et al.*, 2006).

Uma correlação positiva foi verificada entre pacientes com maior comprometimento do desempenho cognitivo e aumento do comprometimento no desempenho das atividades funcionais mensuradas, por meio da escala de Schwab & England, e das atividades instrumentais medidas, por meio do questionário de Pfeffer. Estas atividades instrumentais dependem, parcialmente, da organização das funções executivas, como planejamento, ações sequenciais, pensamento abstrato e monitoramento do comportamento, além de atenção seletiva (CAIXETA e VIEIRA, 2008). Correlações significativas entre desempenho funcional e funções cognitivas medidas por meio do Mini-Mental e, principalmente, funções executivas medidas por meio do Teste do Desenho do Relógio, sugerem uma possível associação entre comprometimento cognitivo e comprometimento funcional (tabela 5). Um estudo anterior (UC, RIZZO *et al.*, 2005) apontou este tipo de correlação. Estas associações sugerem que a diminuição da performance cognitiva, principalmente, das funções executivas, pode prejudicar a realização da capacidade funcional de pessoas com DP.

Além disso, a redução da atividade funcional também depende das condições motoras e pode ser evidenciada, no presente trabalho, pela correlação significativa negativa entre os escores motores da UPDRS e o desempenho funcional. Estes dados concordam com resultados de estudos prévios encontrados em pacientes deste grupo de pesquisa (STELLA, GOBBI *et al.*, 2007). A associação entre estas variáveis é reforçada pela forte e significativa relação apresentada neste estudo em relação a estágios clínicos mais avançados da DP e maiores alterações no movimento e comprometimento funcional, o que sugere que o avanço da doença, tanto no âmbito funcional, quanto em relação ao motor, interferem levando a redução da capacidade da capacidade em realizar as atividades da vida diária em pacientes com DP.

### **Prática de Exercícios e Distúrbios Relatados do Sono**

Distúrbios do sono comumente acompanham as condições neurodegenerativas e podem ter papel decisivo na redução da percepção da qualidade de vida. Altas prevalências de distúrbios relatados do sono são comuns em pacientes com DP (74-81%) (GARCIA-BORREGUERO, LARROSA *et al.*, 2003).

Além das modificações decorrentes do processo neurodegenerativo, o desbalanço dopaminérgico pode mediar alterações no ciclo de sono-vigília (GARCIA-BORREGUERO, LARROSA e BRAVO, 2003). Sintomas como distúrbios de movimento, incluindo-se movimentos involuntários, têm sido fortemente relacionados com distúrbios de sono e aparecem frequentemente em 31,7% dos pacientes como fator de comprometimento da qualidade do sono (TRENKWALDER, 1998).

Uma importante medida farmacológica na DP é o ajuste da medicação dopaminérgica para uma dose que controle os sinais e sintomas motores e não promova episódios de sonolência diurna excessiva, como demonstrado frequentemente com o uso crônico de Levodopa (THORPY, 2004). Todos os pacientes do presente estudo faziam uso regular de Levodopa. Entretanto, não foi observada nenhuma relação significativa entre maiores doses deste fármaco e os escores do Mini-Questionário de Sono que indiquem maior comprometimento na qualidade do sono. Neste aspecto, o presente trabalho diferenciou-se do de Kumar *et al* (2002), que relacionaram maiores níveis de gravidade da doença, distúrbios de movimento e dificuldades na realização das atividades funcionais a uma presença maior de distúrbios relatados de sono.

Por outro lado, pacientes que realizavam exercícios físicos regularmente apresentaram significativamente menos distúrbios de sono quando comparados com o grupo de pacientes sedentários. Isto indica uma relação de maiores níveis de atividade física e redução dos distúrbios relatados do sono em pacientes com DP. Apesar da presença de um processo neurodegenerativo próprio da doença de Parkinson, os pacientes que haviam praticado exercícios físicos tiveram um índice de queixas de sono menor do que os pacientes sedentários.

Mesmo tendo, em média, um maior tempo de duração da doença, o grupo de pacientes que realizavam exercícios físicos periodicamente não refletia maiores comprometimentos clínicos e funcionais evidenciados pela avaliação clínica. Ainda que a DP seja um processo degenerativo, a evolução do quadro clínico não demonstrou ser suficiente para determinar alterações significativas nos distúrbios relatados de sono nesses pacientes. A prática de exercícios físicos pode ter sido um importante fator contribuinte para uma prevalência significativamente menor de queixas de sono, reportadas por meio do Mini-Questionário de Sono.

### **Prática de Exercícios e Níveis Séricos de Homocisteína**

Os pacientes com DP, que realizavam exercícios físicos regularmente, apresentaram níveis séricos de homocisteína similares aos dos sujeitos saudáveis. Por outro lado, os pacientes que não realizavam nenhum tipo de atividade motora sistematizada, apresentaram níveis séricos significativamente mais elevados de homocisteína em comparação com aqueles pacientes fisicamente ativos e em comparação com controles saudáveis.

Alterações nas concentrações de homocisteína estão relacionadas a diversas mudanças que podem ser conseqüentes do processo de envelhecimento, neurotoxicidade por meio de radicais livres ou devido à carência de folato e vitaminas do complexo B (MILLER, GREEN *et al.*, 2003), utilização de Levodopa (ROGERS, SANCHEZ-SAFFON *et al.*, 2003) e estilo de vida sedentário (JUBERT e MANORE, 2006).

Os achados da presente pesquisa corroboram dados de outros estudos, que revelaram uma importante relação entre altas dosagens de Levodopa e aumento dos níveis séricos de homocisteína (ROGERS, SANCHEZ-SAFFON *et al.*, 2003; ZOCOLELLA, LAMBERTI *et al.*, 2006; MULLER e KUHN, 2007; MULLER, 2008).

Devido ao efeito neurotóxico da hiper-homocisteinemia, ela pode estar associada a uma aceleração do processo de degeneração das vias nigro-estriatais, além de aumentar o risco de doenças cerebrovasculares e cardiovasculares (QURESHI, QURESHI *et al.*, 2008).

Para os pacientes com DP, os efeitos crônicos dos exercícios físicos demonstraram estar associados ao controle dos níveis de homocisteína. Alguns pesquisadores observaram uma redução importante nos níveis de homocisteína de pessoas praticantes de exercício físico moderado quando comparados com indivíduos sedentários (RANDEVA, LEWANDOWSKI *et al.*, 2002; ZINELLU, SOTGIA *et al.*, 2007). Por outro lado, outros estudos relataram que não há contribuição na redução dos níveis de homocisteína com a prática de exercícios físicos ou ainda, que em alguns casos há um aumento da concentração deste aminoácido com este tipo de prática (HERRMANN, SCHORR *et al.*, 2003; OKURA, RANKINEN *et al.*, 2006; BORRIONE, RIZZO *et al.*, 2008; DI SANTOLO, BANFI *et al.*, 2009).

HERRMANN, SCHORR *et al.* (2003) relataram que a frequência e a intensidade do exercício podem induzir ao aumento dos níveis de homocisteína. Duncan *et al.* (2004) relataram que a alta intensidade do exercício resultou em um ligeiro aumento deste componente. Por outro lado, o exercício de caráter aeróbio e com intensidade

moderada mostrou-se eficiente para a redução dos níveis séricos de homocisteína (SOTGIA, CARRU *et al.*, 2007).

Embora vários estudos tenham relacionado os níveis de homocisteína com a Levodopa em pacientes com DP, não foram encontradas investigações associando a os níveis de homocisteína com a prática de exercícios físicos de longo prazo em condições neurodegenerativas.

O'Suilleabhain *et al* (2007) não constataram nenhuma associação entre os níveis elevados de homocisteína e um maior comprometimento motor. Maiores níveis de gravidade da doença também não apresentaram relação com maiores concentrações de homocisteína no presente trabalho, bem como nos estudos conduzidos por O'Suilleabhain *et al* (2007). Na presente pesquisa não foi verificada nenhuma relação das concentrações de homocisteína com variáveis da avaliação clínica (motoras e funcionais) da mesma forma que tal associação não foi encontrada nos demais estudos conduzidos por outros autores que avaliaram as mesmas variáveis. Isto pode estar associado aos estágios da doença em níveis leve ou moderado nos pacientes deste estudo.

Para as análises deste estudo, foram selecionados apenas pacientes tratados com Levodopa. O tratamento com esta droga tem um efeito potencial na elevação da homocisteína. A Levodopa é ingerida em doses diárias, durante anos com aumentos realizados quando há necessidade de se ajustar a dosagem para se diminuírem os sinais e sintomas da DP. O processo de metabolização desta medicação leva ao aumento das concentrações do referido aminoácido (MILLER, 2002; MILLER, SELHUB *et al.*, 2003). O presente estudo mostrou uma relação entre maiores dosagens de Levodopa e aumento da concentração sérica de homocisteína.

Elevadas concentrações de homocisteína resultam em toxicidade das células endoteliais vasculares cerebrais aumentam o risco de danos no tecido cerebral (ARIOGUL, CANKURTARAN *et al.*, 2005). Além disso, a homocisteína pode promover aumento nos processos de produção de proteína beta-amilóide, que representa um biomarcador patológico clássico da doença de Alzheimer (TAKEDA, OKOCHI *et al.*, 2007). De acordo com os procedimentos experimentais, a proteína beta-amilóide media os mecanismos de indução de apoptose (WHITE, HUANG *et al.*, 2001).

## **ESTUDO 2: ESTUDO LONGITUDINAL.**

### **9. OBJETIVO**

Comparar os efeitos de um programa de exercício físico sistematizada, caracterizado por dois níveis diferentes de frequência e intensidade, quanto à funcionalidade e ao relato do padrão de sono de pacientes com doença de Parkinson.

## **10. HIPÓTESE DO TRABALHO**

Um programa de intervenção motora, com um nível maior de frequência e intensidade, contribui de forma mais relevante para a funcionalidade e para a redução das queixas relatadas de sono, em comparação com um nível menor de frequência e intensidade, em pacientes com doença de Parkinson.



## **11. SUJEITOS E MÉTODOS**

### **Delineamento da pesquisa**

Estudo de caráter longitudinal com a finalidade de analisar os efeitos do exercício físico sobre os aspectos funcionais com o padrão relatado de sono em pacientes com doença de Parkinson. O estudo consistiu no desenvolvimento de dois programas de exercícios físicos compostos por dois níveis de frequência e intensidade diferentes, conduzidos por um período de seis meses específicos para os pacientes. Os programas de exercício físicos eram Por dificuldades operacionais, não foi possível ao final deste estudo reavaliar os níveis séricos de homocisteína. Os pacientes avaliados neste estudo eram oriundos do estudo exploratório (Parte 1).

### **Recrutamento da Amostra**

A partir do estudo exploratório, foram recrutados 37 pacientes para o estudo longitudinal, e foram distribuídos da seguinte forma: a) Grupo 1: 17 pacientes que realizaram um treinamento de baixa intensidade por seis meses, apenas uma sessão por semana; b) Grupo 2: 19 pacientes que realizaram um treinamento de exercícios específicos com ênfase no trabalho de coordenação motora, resistência de força e capacidade aeróbia durante seis meses com sobrecarga progressiva e frequência semanal de três sessões.

Os pacientes eram encaminhados para um médico neurologista da região de Rio Claro, responsável pelo exame clínico e tratamento farmacológico. Todos os pacientes apresentavam características clássicas de DP como rigidez muscular, tremor de repouso e instabilidade postural. O diagnóstico da doença foi feito de acordo com os critérios da United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank

(HUGHES, DANIEL, KILFORD e LEES, 1992). Todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa e atendiam aos critérios de inclusão foram convidados a realizar o programa de treinamento de exercícios generalizados por um período de seis meses. Durante o período, alguns pacientes desistiram de participar por agravamento do comprometimento motor, dores e outras queixas, o que explica a redução do número de participantes a partir do estudo exploratório.

Os pacientes recrutados até o momento em que o programa de treinamento se iniciava eram incluídos no grupo de intervenção motora com menor frequência e intensidade (G1). Os pacientes recrutados em um segundo momento, após o início do programa de treinamento, foram incluídos no grupo com maior frequência e intensidade de exercício físico (G2), no qual onde eles poderiam esperar o início de um novo treinamento.

A tabela 4 traz as características dos grupos que participaram do estudo longitudinal, bem como o número de participantes incluídos em cada grupo.

**TABELA 4.** Caracterização dos grupos que compuseram o estudo longitudinal.

	<b>Grupo com uma sessão semanal de exercícios físicos sem sobrecarga progressiva (n=16)</b>	<b>Grupo com três sessões semanais de exercícios físicos com sobrecarga progressiva (n=19)</b>
	<b>Média ± DP (mín-máx)</b>	<b>Média ± DP (mín-máx)</b>
<b>Idade (anos)</b>	69,4 ± 8,1 (55-83)	67,3 ± 8,2 (51-81)
<b>Escolaridade (anos)</b>	5,4 ± 5,1 (0-15)	6,2 ± 3,8 (1-15)
<b>Tempo de Doença (anos)</b>	5,6 ± 3,4 (1-15)	4,5 ± 3,7 (1-19)
<b>Dosagem de Levodopa (mg)</b>	403,3 ± 274,3 (50-925)	272,0 ± 189,7 (25-600)
<b>Estagiamento Clínico (Hoehn &amp; Yahr)</b>	1,8 ± 0,8 (1-3)	1,5 ± 0,8 (1-3)

Nenhuma característica da amostra apresentou diferença estatisticamente significativa entre as médias. Não houve modificação no tratamento farmacológico durante o período que decorreu o estudo

## **Crêterios de Inclusão e Exclusão dos Sujeitos**

Os critérios de inclusão e exclusão utilizados para o estudo longitudinal foram os mesmos adotados para o estudo exploratório e estão descritos na página 17

## **Aspectos  ticos**

O estudo longitudinal seguiu os mesmo critérios em rela o   comissão de  tica do estudo exploratório, descritos na página 18.

## **Procedimento de Avalia o**

Todos os pacientes foram avaliados em dois momentos: no *baseline* e imediatamente após terminarem os seis meses do programa de exercícios específicos. As avalia es foram conduzidas nos dois momentos pelo mesmo neurologista. Tanto o treinamento quanto as avalia es foram realizadas durante o período *on* da medica o, ou seja, aproximadamente uma hora após a ingestão do medicamento. A avalia o clínica era realizada por um avaliador-cego em rela o ao tipo de interven o e procedimentos específicos de cada grupo.

## **Protocolo de Avalia o**

As avalia es das condi es clínica, neuropsicológica, funcional e dos distúrbios do sono foram conduzidas da mesma forma como descritas para os pacientes do estudo exploratório (página 18).

## **Protocolo de Treinamento**

**Protocolo de Treinamento Grupo I** (treinamento com maior freq ncia de intensidade).

O treinamento foi realizado três dias por semana em dias não consecutivos, durante aproximadamente uma hora por um período de seis meses. Os exercícios foram estruturados em: a) atividades rítmicas: para melhora da coordena o motora;

b) ginástica localizada visando melhora na resistência de força dos principais grupos musculares; c) atividades lúdicas para trabalho de equilíbrio (estático, dinâmico e recuperado) e; d) alongamento para flexibilidade.

O programa foi dividido em seis fases e cada uma delas composta de 12 sessões, ou seja, aproximadamente um mês. Cada sessão era composta por três partes: 1) aquecimento e alongamento inicial com duração aproximadamente de 10 minutos; 2) parte principal onde as capacidades eram treinadas com duração de 40 minutos e; 3) volta à calma e alongamento final nos 10 minutos finais da sessão. Ao final de cada fase havia reajuste progressivo da carga.

Na primeira fase, as capacidades foram desenvolvidas da seguinte forma: a) coordenação motora para membros superiores e inferiores; b) resistência de força com exercícios que utilizavam somente o peso do próprio corpo; e c) equilíbrio com atividades lúdicas que estimulavam o sistema vestibular.

Já na fase dois, para a coordenação motora foram adicionados movimentos de tronco; para resistência de força foram incluídos alguns materiais com pequena sobrecarga (arcos, cordas e bastões); e para equilíbrio, atividades lúdicas que estimulavam além do vestibular, o sistema visual.

Na fase três, ao invés de se manterem os movimentos de tronco para coordenação motora, foram incluídos movimentos de cabeça; para resistência de força foram utilizados materiais com maior carga em relação à fase anterior (halter, caneleiras, *medicine balls*); e para equilíbrio, atividades lúdicas que estimulavam os sistemas visual e somatosensorial.

Na fase quatro, a coordenação motora englobava movimentos de cabeça, tronco e membros superiores e inferiores; para resistência de força houve somente reajuste de carga com uso de materiais (aumento da intensidade) ou sem materiais (aumento do volume); e no equilíbrio, as atividades lúdicas integraram os sistemas vestibular, visual e somatosensorial.

Na fase cinco, a coordenação motora era composta por quatro seqüências de movimentos diferentes, sendo duas seqüências com movimentos iguais para membros superiores e inferiores e duas com movimentos alternados ou diferentes de membros superiores e inferiores, podendo ter ou não deslocamento; para resistência de força foram realizados os seguintes exercícios com pesos: *leg press*, *pulley*, remada baixa, *peck-deck* e supino reto. Eram realizadas duas séries de 15

repetições. Para o equilíbrio as atividades lúdicas incluíram equilíbrio estático, dinâmico, meio giro e um giro completo (todos com dica visual).

Na última fase, a coordenação motora também era composta por quatro seqüências de movimentos diferentes, sendo duas seqüências com movimentos alternados de membros superiores e inferiores e duas com movimentos diferentes de membros superiores e inferiores, com ou sem movimento de tronco e com utilização de materiais (bexigas, bolas, arcos e cordas); para resistência de força foi acrescentada uma série de 15 repetições, ou seja, sobrecarga de volume; e para equilíbrio, as atividades lúdicas foram compostas por atividades com dicas táteis.

Todas as sessões eram ministradas e supervisionadas por profissionais. Os participantes deveriam realizar todas as atividades. As atividades eram realizadas em grupo com o objetivo de integrar os participantes e melhorar a sociabilização que pode ser comprometida pelo agravamento da doença.

### **Protocolo de Treinamento do Grupo 2** (Treinamento com baixa freqüência e sem sobrecarga progressiva)

O G2 realizou uma intervenção de preparação para iniciar, posteriormente, o protocolo de treinamento que o G1 realizou. As sessões eram conduzidas em um dia por semana, sempre pela manhã e durante a fase *on* da medicação, ou seja, aproximadamente uma hora após o uso da medicação. As atividades realizadas não compreendiam o treinamento de nenhum componente da capacidade funcional especificamente. Também não era aplicado o princípio de sobrecarga progressiva, de forma que todos os exercícios possuíam baixa intensidade e os volumes de treinamento também eram baixos.

Era enfatizado o trabalho de marcha. Os pacientes eram encorajados a se locomoverem sem nenhum auxílio (andadores ou bengalas). Diferentes marchas eram requeridas aos participantes (ex.: andar sobre os calcanhares, levantar os joelhos formando um ângulo de 90°, mudanças de direção enquanto caminhavam) e em alguns momentos eram inseridos circuitos com materiais para mudança de superfície (ex.: andar sobre colchões, andar sobre uma corda no chão, ultrapassar

pequenos obstáculos). Atividades motoras lúdicas também foram realizadas para estimular a locomoção dos participantes.

Cada sessão era composta por três partes: 1) aquecimento e alongamento inicial durando aproximadamente 10 minutos; 2) parte principal com os exercícios de baixa intensidade e sem sobrecarga progressiva e; 3) volta à calma e alongamento final nos 10 minutos restantes da aula.

Para este grupo não houve nenhuma sistematização em relação à divisão por fases que compunham ou componentes da capacidade funcional.

### **Análise dos Dados**

Para a análise dos dados foram considerados apenas os resultados dos participantes que obtiveram no mínimo 70% de frequência durante todas as sessões do treinamento.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS 10.0. O teste de Shapiro-Wilk foi realizado para se verificar a normalidade dos dados. Para o estudo longitudinal, foram aplicadas a estatística descritiva e não-paramétrica com o Teste de Wilcoxon para se verificarem possíveis diferenças nos escores dos testes avaliados, nos momentos pré e pós-treinamento. Também foram aplicadas correlações de *Spearman* e regressões múltiplas para se verificarem associações entre as variáveis.

Em todos os testes foi adotado um nível de significância de 5%.

## 12. RESULTADOS

Os resultados do grupo de pacientes que realizou o treinamento de menor intensidade em uma única sessão por semana estão na tabela 5.

**TABELA 5.** Valores pré e pós-treinamento do grupo 1 (protocolo de maior frequência e intensidade de exercícios físicos):

	PRÉ	PÓS	p
<b>Schwab &amp; England</b>	75,0 ± 19,6 (30-100)	73,8 ± 19,9 (30-100)	0,15
<b>Mini-Mental</b>	25,2 ± 4,3 (16-30)	25,4 ± 3,5 (18-29)	0,84
<b>Estagiamento Clínico</b>	1,8 ± 0,8 (1-3)	1,9 ± 0,8 (1-3)	0,15
<b>Hoehn &amp; Yahr</b>			
<b>UPDRS - Subescala Funcional</b>	15,0 ± 7,8 (4-32)	14,7 ± 7,6 (3-32)	0,88
<b>UPDRS – Sub-escala Motora</b>	31,1 ± 13,9 (7-64)	30,2 ± 13,4 (8-63)	0,97
<b>UPRDS - Total</b>	49,6 ± 22,1 (11-96)	47,9 ± 21,2 (11-88)	0,93
<b>Quest. At. Instr. Pfeffer</b>	2,7 ± 3,5 (0-13)	3,5 ± 5,0 (0-20)	0,47
<b>Mini-Quest. Do Sono</b>	29,8 ± 8,8 (16-49)	33,1 ± 8,2 (13-45)	0,06

Nenhum dos momentos apresentou alterações significativas. Após o período de seis meses realizando o protocolo de exercícios físicos de baixa intensidade apenas uma vez por semana, o grupo não apresentou nenhuma alteração estatisticamente significativa. Os distúrbios relatados do sono apresentaram uma tendência a agravamento ( $p=0,06$ ) após o referido período.

Os resultados do grupo de pacientes que realizou o protocolo de exercícios físicos durante seis meses com frequência semanal de três dias e sobrecarga progressiva encontram-se na tabela 6.

**TABELA 6.** Valores pré e pós-treinamento do grupo 2 (protocolo de maior frequência e intensidade de exercícios físicos):

	<b>PRÉ</b>	<b>PÓS</b>	<b>p</b>
<b>Schwab &amp; England</b>	77,3 ± 21,0 (30-100)	76,5 ± 21,3 (30 – 100)	0,45
<b>Mini-Mental</b>	24,5 ± 3,9 (17-30)	25,0 ± 3,9 (16-30)	0,37
<b>Estagiamento Clínico</b>	1,5 ± 0,8 (1-3)	1,66 ± 0,8 (1-3)	0,08
<b>Hoehn &amp; Yahr</b>			
<b>UPDRS – Subescala Funcional</b>	<b>12,0 ± 7,6 (1-32)</b>	<b>10,5 ± 7,4 (0-31)</b>	<b>0,007*</b>
<b>UPDRS – Subescala Motora</b>	23,7 ± 11,8 (10-53)	23,9 ± 13,9 (5-57)	0,76
<b>UPDRS – Total</b>	<b>42,2 ± 23,3 (13-90)</b>	<b>37,4 ± 21,6 (10-90)</b>	<b>0,04*</b>
<b>Quest. At. Instr. Pfeffer</b>	<b>6,5 ± 7,0 (0-22)</b>	<b>4,9 ± 6,0 (0-20)</b>	<b>0,003*</b>
<b>Mini-Quest. Do Sono</b>	<b>32,2 ± 10,2 (14-48)</b>	<b>27,7 ± 8,0 (13-39)</b>	<b>0,01*</b>

\*Valor estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ )

Pacientes que realizaram o protocolo de maior frequência e intensidade apresentaram importante redução no comprometimento funcional apresentado por meio da subescala II da UPDRS ( $p=0,007$ ) e essas melhoras refletem-se na escala de maneira global quando apresentada uma redução significativa nos valores totais da UPDRS ( $p=0,04$ ). Em relação ao desempenho instrumental, houve uma redução significativa do comprometimento para esse grupo de pacientes expressa pela diminuição dos escores do Questionário de Atividades Instrumentais de Pfeffer ( $p=0,003$ ). As queixas relatadas de sono também apresentaram redução estatisticamente significativa após a realização do programa de exercícios físicos durante o período de seis meses ( $p=0,01$ ).

A tabela 7 indica a porcentagem de pacientes que fazem uso de cada uma das medicações utilizadas no tratamento da DP e de outras medicações que podem interferir nos sintomas neuropsiquiátricos dos pacientes (antidepressivos e indutores do sono).



**TABELA 7.** Percentual do uso de medicação pelos pacientes de cada um dos grupos que participaram do estudo.

	<b>Grupo com uma sessão semanal de exercícios físicos sem sobrecarga progressiva</b>	<b>Grupo com três sessões semanais de exercícios físicos com sobrecarga progressiva</b>
<b>Carbidopa + Levodopa</b>	31%	27%
<b>Levodopa + Carbidopa + Entacapona</b>	25%	22%
<b>Levodopa + Benserazida</b>	50%	72%
<b>Selegilina</b>	12,50%	11%
<b>Amantadina</b>	25%	22%
<b>Entacapona</b>	0%	5%
<b>Pramipexol</b>	27%	25%
<b>Biperideno</b>	31%	33%
<b>Antidepressivos</b>	38%	12,50%
<b>Indutores do Sono</b>	22%	19%

Os distúrbios relatados do sono e a frequência com que aparecem para estes pacientes estão descritos na tabela 8.

**TABELA 8.** Frequência de distúrbios relatados do sono mensurados a partir do Mini-Questionário do Sono.

	<b>Nunca</b>	<b>Esporadicamente</b>	<b>Frequentemente</b>
<b>Dificuldade de Adormecer</b>	43,9%	29,2%	26,8%
<b>Despertares noturnos</b>	4,8%	<b>39,0%</b>	<b>56,1%</b>
<b>Uso de tranquilizantes</b>	34,1%	24,3%	41,5%
<b>Sonolência diurna</b>	19,5%	<b>29,2%</b>	<b>51,2%</b>
<b>Cansaço excessivo</b>	39,1%	48,7%	12,1%
<b>Sono Agitado</b>	53,6%	14,6%	31,7%
<b>Manutenção do sono</b>	4,8%	<b>63,4%</b>	<b>31,7%</b>

A Tabela 9 apresenta os valores de correlação de *Spearman* para os pacientes avaliados no presente estudo levando-se em conta as avaliações clínica, cognitiva, funcionais, instrumental e neuropsiquiátricas.

**TABELA 9.** Correlações entre as variáveis clínicas, cognitivas, funcionais, instrumentais e distúrbios relatados de sono.

Correlações	Schwab & England	Mini-Mental	Est. Clínico Hoehn & Yahr	UPDRS – Subescala		UPDRS – Total	Quest. At. Instr. Pfeffer
				Funcional	Motora		
Mini-Mental	0,17						
Estagiamento Clínico Hoehn & Yahr	-0,68**	-0,29					
UPDRS – Subescala Funcional	-0,75**	-0,01	0,69**				
UPDRS – Subescala Motora	-0,72**	-0,21	0,76**	0,84**			
UPDRS – Total	-0,70**	-0,11	0,69**	0,89**	0,90**		
Quest. At. Instr. Pfeffer	-0,28	-0,70**	0,36*	0,03	0,09	0,12	
Mini-Quest. Sono	-0,12	0,31	0,05	0,21	0,15	0,33	-0,08

\*p&lt;0,05; \*\*p&lt;0,01

O comprometimento funcional apresentou relações negativas: a) estagiamento clínico da doença ( $r = -0,7$ ), onde quanto melhor a funcionalidade do paciente, menor será o estágio clínico da doença em que este se encontra; b) subescala funcional da UPDRS, onde maiores escores demonstram maior comprometimento ( $r = -0,7$ ); c) subescala motora da UPDRS, na qual maiores pontuações indicam maior comprometimento motor do paciente e, este está bastante relacionado com o desempenho funcional ( $r = -0,7$ ); d) Pontuação global da UPDRS que contempla os subítens psíquicos, funcional e motor, em que os maiores escores indicam maior comprometimento global do paciente e está relacionado com o desempenho nas atividades funcionais ( $r = -0,7$ ).

O Mini-Mental, que permite obter o *screening* cognitivo global, indicou que o comprometimento cognitivo reflete-se significativamente no planejamento, organização e desempenho de atividades instrumentais da vida diária ( $r = -0,7$ ).

Em relação ao estagiamento clínico da doença, ou seja, ao grau de comprometimento expresso pela escala de Hoehn & Yahr, há relações significativas positivas com: a) o comprometimento funcional expresso pela UPDRS – subescala II ( $r = 0,7$ ) indicando que o avanço da doença diminui a realização das atividades funcionais dos pacientes; b) com o comprometimento motor expresso pela subescala III da UPDRS, o que demonstra que estágios mais avançados da doença refletem um maior grau de comprometimento motor ( $r = 0,76$ ); c) com os escores globais da UPDRS envolvendo todas as subescalas (psíquica, funcional e motora) demonstrando que há uma relação ( $r = 0,7$ ) do estagiamento clínico em todas as esferas avaliadas por esta escala e; d) com o desempenho instrumental ( $r = 0,4$ ), indicando que pacientes em níveis mais graves da doença apresentam maior comprometimento para realizar as atividades instrumentais.

## 13. DISCUSSÃO

### Estudo 2 – Estudo longitudinal:

#### Prática de Exercício e Desempenho Funcional

Considerando-se as altas taxas de evasão de pacientes com DP em programas de intervenção motora, devido aos agravos no comprometimento motor, dificuldades de locomoção, transporte e demais complicações decorrentes da progressão da doença, este estudo pretendeu verificar a efetividade de dois protocolos de exercícios físicos de diferente frequência e intensidade em pacientes com DP. As dificuldades resultantes do comprometimento da doença diminuem a participação de pacientes com DP em programas de intervenção motora (DIBBLE, ADDISON *et al.*, 2009). Portanto, a estratégia de criarem-se intervenções que exijam o mínimo de deslocamento e esforço de seus participantes com resultados significativos poderiam auxiliar na aderência destes pacientes.

Os dois grupos apresentavam importantes diferenças clinicamente relevantes e por este motivo são discutidos separadamente. O grupo que realizava o protocolo com maior frequência e intensidade de exercícios físicos era menos comprometido em relação ao estagiamento clínico da doença, apresentava uma diferença clinicamente relevante considerando-se o tempo de diagnóstico da doença e utilizava uma quantidade significativamente menor de Levodopa ( $p=0,001$ ) (tabela 2).

Os achados deste estudo indicam que a prática de exercícios físicos específicos para pacientes com DP que atendam as recomendações de

freqüência, volume e intensidade (NELSON, REJESKI *et al.*, 2007) no período de seis meses, propicia melhoras significativas no desempenho funcional, instrumental e nos distúrbios relatados do sono destes pacientes. Em contrapartida, os pacientes que realizaram um programa específico de intervenção motora abaixo da freqüência e intensidade recomendadas não apresentaram benefícios significativos para as variáveis funcionais e motoras. Porém eles não apresentaram uma piora significativa nestas variáveis, o que consideravelmente representa um benefício, quando se considera o caráter neurodegenerativo da doença. Entretanto, uma piora marginalmente significativa na qualidade do sono foi observada nestes pacientes. Por outro lado, pacientes que realizaram exercícios físicos regularmente demonstraram haver um efeito significativamente positivo na redução das queixas relatadas de sono.

Há indícios de que a prática de exercícios físicos pode ser eficaz tanto para minimizar distúrbios de movimento e desempenho funcional, quanto na minimização de distúrbios neuropsiquiátricos, como os distúrbios de sono no tratamento da DP (DEANE, JONES *et al.*, 2001; KEUS, BLOEM *et al.*, 2007; KWAKKEL, DE GOEDE *et al.*, 2007). O principal objetivo de intervenções motoras específicas, como as do presente estudo, é o de maximizar a capacidade funcional e minimizar as complicações decorrentes da doença dentro de um contexto de reabilitação do paciente. Este processo de reabilitação deve ser preferencialmente multidisciplinar, com a abordagem dos principais problemas físicos e cognitivos decorrentes da DP e estarem sempre associados à terapia farmacológica. Em um estudo de revisão, Jobges *et al* (2007) reportaram que, em 15 dos 17 estudos com alto impacto de nível de evidência (ensaios clínicos randomizados) avaliados, foi observado um efeito positivo da prática de atividades motoras sobre o desempenho funcional de pacientes com DP. Entretanto, assim como as limitações pertinentes ao presente estudo, permanece um óbice na literatura com evidências inconclusivas relacionadas ao pequeno número de participantes e dificuldades operacionais (p. ex.: instrumentos de avaliação não específicos, ausência de randomização das amostras, ausência ou heterogeneidade dos grupos controle, etc.) para a realização destes estudos.

Estudos experimentais, realizados em modelo animal (COTMAN e ENGESSER-CESAR, 2002; SMITH e ZIGMOND, 2003), apresentaram dados que corroboram o presente estudo e demais ensaios clínicos, que sugerem efeitos positivos do exercício físico como importante fator de contribuição não-farmacológico para promover melhoras motoras em pacientes com DP.

Provavelmente o empobrecimento da capacidade de se movimentar esteja diretamente associado à diminuição dos níveis de atividade física em pacientes com DP. Para tanto, um aumento da atividade motora proporcionado pela prática regular de exercícios físicos como intervenção não-farmacológica pode ajudar na compensação da diminuição da ativação neural decorrente do processo degenerativo da doença (JOBGES *et al.*, 2007). O funcionamento sensorial e proprioceptivo melhora linearmente com o aumento da excitabilidade do córtex motor proporcionada, também, pela prática de exercícios (TAKAHASHI, DER-YEGHIAIAN *et al.*, 2008). Este *feedback* aferente é responsável pela maior ativação cortical motora. Os resultados da presente pesquisa demonstram que maiores frequências e intensidades de exercícios promovem melhoras significativas no desempenho das atividades da vida diária e que se refletem pela redução das características clínicas da doença e do comprometimento motor decorrente da DP, expressos pela pontuação da UPDRS global. A atividade física em menores níveis de frequência e intensidade demonstrou auxiliar no processo de redução do agravamento da manifestação dos sinais e sintomas da doença. Pacientes que realizaram um protocolo de intervenção com frequência, volume e intensidades de exercícios abaixo do recomendado não apresentaram redução das funções motoras e cognitivas, entretanto não houve nenhuma melhora significativa destas variáveis com uma importante redução da qualidade do sono que será mais especificamente discutida adiante.

Pudemos observar com os resultados desta pesquisa que, pacientes com DP melhoram seu desempenho físico na realização de atividades da vida diária com a prática regular de exercícios físicos. Estas mesmas melhoras puderam ser notadas em sete estudos, analisados em uma revisão de literatura, que desenvolveram programas específicos de exercício físico para pacientes com DP e demonstraram que há uma melhora na funcionalidade refletida pela

melhora física (CRIZZLE e NEWHOUSE, 2006). Programas específicos para pacientes com DP desenvolvidos em longo prazo demonstram melhoras significativas durante a fase de intervenção e certa manutenção desses benefícios é mantida em longo prazo.

Estagiamentos clínicos mais avançados da doença apresentaram uma associação significativa com maior comprometimento na realização das atividades funcionais no presente estudo. Pacientes mais comprometidos, em estágios mais avançados da doença, apresentam também maior comprometimento para realizar atividades instrumentais e atividades da vida diária. (NIEUWBOER, DE WEERDT *et al.*, 2001) também encontraram melhoras significativas na realização de atividades funcionais após seis semanas de intervenção motora do tipo fisioterapia.

Pacientes com DP demonstram beneficiar-se mais com intervenções específicas que enfatizem uma melhora na autonomia para realização de atividades da vida diária e de maneira geral, do desempenho de componentes das capacidades funcionais. Protocolos de treinamento que visem estimular a componentes funcionais, como o de maior frequência e intensidade realizado pelos pacientes do presente estudo, auxiliam na otimização da realização de atividades da vida diária e apresentam uma resposta significativa na melhora do comprometimento global expresso pelos escores da UPDRS (TOOLE, HIRSCH *et al.*, 2000; ASHBURN, FAZAKARLEY *et al.*, 2007; KEUS, BLOEM, VAN HILTEN, ASHBURN e MUNNEKE, 2007). Em alguns casos pode haver redução do nível de gravidade da doença (MULLER e GRAEBER, 1996), mas no presente estudo não foi observada esta resposta em relação ao nível da escala de Hoehn & Yahr. As respostas à prática de exercícios físicos estão, normalmente, relacionadas ao tipo de variável treinada, de modo que para melhoras no desempenho motor e na funcionalidade, treinamentos específicos visando melhora dos componentes que são mais afetados na DP e com reflexos positivos diretos sobre a qualidade de vida destes pacientes são mais indicados.

Programas direcionados à melhora na resposta cardiorrespiratória, resistência de força e equilíbrio, como o protocolo do presente estudo, apresentam boa resposta às condições motoras e funcionais, com melhoras

em testes específicos para capacidades funcionais e UPDRS (ELLIS, DE GOEDE *et al.*, 2005; HASS, COLLINS *et al.*, 2007).

### **Efeitos do Exercício nos Distúrbios Relatados do Sono:**

Pacientes que realizam um programa de exercícios físicos regularmente, atendendo às recomendações de frequência e sobrecarga de intensidade progressiva, apresentaram melhoras significativas após os seis meses de realização do referido programa.

Em relação aos distúrbios relatados mais comumente identificados, estão como os fenômenos que apareceram com maior frequência os despertares noturnos (56,1%), sonolência diurna (51,2%) e dificuldades na manutenção do sono (31,7%). Da mesma forma, outras investigações clínicas (POEWE e HOGL, 2000; GARCÍA-BORREGUERO, LAROSA *et al.*, 2003) identificaram que pacientes com DP reportaram que os mesmos distúrbios são mais frequentes. Wegelin *et al.* (2005) constataram que pacientes com DP apresentam significativamente maior sonolência diurna que pacientes do grupo controle. (PAL, THENNARASU *et al.*, 2004) encontraram valores semelhantes aos da presente pesquisa, com 57,5% de prevalência de sonolência diurna em pacientes com DP. Na DP, despertares noturnos são frequentemente associados aos distúrbios de movimento decorrentes da doença, principalmente da rigidez muscular e fenômenos sensoriomotores associados ao tratamento da DP (contrações músculo-esqueléticas involuntárias noturnas, pernas inquietas, dores nos membros e articulações) (PAL, THENNARASU *et al.*, 2004).

O tratamento farmacológico também é um fator associado ao desenvolvimento de distúrbios do sono. Um estudo recente (MOLLOY, MINETT *et al.*, 2009) indicou uma relação entre o uso de agonistas dopaminérgicos e aumento da sonolência diurna excessiva, que reflete piora na qualidade do sono. A dosagem de Levodopa, por estar relacionada aos distúrbios de movimento, pode estar relacionada ao aparecimento de despertares noturnos (GARCÍA-BORREGUERO, LAROSA *et al.*, 2003). Não foram encontradas relações significativas entre maiores dosagens de Levodopa e os distúrbios relatados de sono no presente estudo. Além disto, quando comparados, os



pacientes que faziam uso de agonistas dopaminérgicos (Pramipexol) com os demais, não apresentaram diferença significativa em relação aos relatos de distúrbios de sono .

Intervenções de exercício físico podem promover melhoras significativas na qualidade do sono. Alessi *et al.* (1999) reportaram modificações positivas nos distúrbios de sono de participantes submetidos a intervenções motoras de intensidade moderada. Em um estudo de revisão (KOCH, HAESLER *et al.*, 2006) as intervenções por meio de exercícios físicos foram indicadas como um importante componente para melhorar a qualidade do sono em idosos.

Não foi encontrado nenhum estudo que avaliasse longitudinalmente a relação de um programa de exercícios físicos moderado com distúrbios relatados de sono em pacientes idosos com condições neurodegenerativas.

### **Aspectos Neurobiológicos Associados à Doença de Parkinson**

Exames de neuroimagem associados a componentes moleculares demonstram que a DP resulta na diminuição do nível de ativação neural de áreas do córtex motor que contribuem muito para o empobrecimento do movimento diminuindo a frequência de realização de atividades motoras, entre elas o exercício físico (SABATINI, BOULANOUAR *et al.*, 2000)

O envelhecimento induz a modificações na vascularização da região nigro-estriatal. Exames de neuroimagem estrutural e análises biomoleculares demonstram que pacientes com DP apresentam uma diminuição global dos níveis de ativação neural das áreas corticais motoras (JAHANSHAHI, JENKINS *et al.*, 1995; SABATINI, BOULANOUAR, FABRE, MARTIN, CAREL, COLONNESE, BOZZAO, BERRY, MONTASTRUC, CHOLLET e RASCOL, 2000). Além disso, modificações na neuroplastia do endotélio vascular da região nigral foram observadas em modelo animal sem DP após a prática de um programa de exercícios físicos moderado de caráter aeróbio (VILLAR-CHEDA, SOUSA-RIBEIRO *et al.*, 2009). Essas modificações parecem reduzir a vulnerabilidade ao desenvolvimento da DP e ajudam a justificar as melhoras encontradas nos pacientes que realizaram um programa com maior frequência e intensidade de exercícios físicos.

Além dos transtornos motores decorrentes da DP, sintomas não-motores são amplamente encontrados no curso da doença. Distúrbios do sono refletem,

também, alterações na excitabilidade de neurotransmissores e deficiências na comunicação das redes neuronais que implicam nos quadros de insônia e parassonias.

## LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS

Uma importante limitação do estudo exploratório foi a dificuldade para se mensurar o nível de vitaminas do complexo B e de ácido fólico, que são substâncias com grande influência no catabolismo da homocisteína. Pacientes com DP geralmente apresentam baixas dosagens destes complexos vitamínicos e altas concentrações de homocisteína, provavelmente em decorrência do tratamento farmacológico com Levodopa (O'SUILLEABHAIN e DIAZ-ARRASTIA, 2004; O'SUILLEABHAIN, BOTTIGLIERI, DEWEY, SHARMA e DIAZ-ARRASTIA, 2004; O'SUILLEABHAIN, OBERLE *et al.*, 2006). Também não foi possível realizar um estudo longitudinal para a análise da influência de um programa de exercícios físicos nos níveis séricos de homocisteína, devido a dificuldades operacionais na aquisição do material para análise da amostra. Estes fatores limitaram a análise dos resultados. No entanto, foi possível observar a influência positiva da prática de exercícios físicos nos níveis séricos de homocisteína. Outros estudos controlados, e de caráter longitudinal, são sugeridos para se verificar o comportamento em longo prazo desta variável em relação ao exercício crônico moderado.

Outra importante limitação foi a impossibilidade de randomização da amostra. A participação neste estudo é condicionada à disponibilidade do paciente em aceitar ou não fazer parte do programa de intervenção. Esta amostragem por conveniência pode ser justificada por alguns fatores: a) Dificuldade em recrutamento de sujeitos dispostos a realizarem um acompanhamento longitudinal seguido da participação em um projeto de extensão; b) a privação da participação de alguns pacientes, devido ao sistema de randomização poderia representar um prejuízo, tendo-se em vista que a doença é degenerativa e progressiva e a prática de uma intervenção específica têm se mostrado como uma importante terapia não-farmacológica que auxilia

na redução da manifestação clínica do avanço da doença. Além disto, levando-se em conta o contexto socioeconômico da maioria dos participantes que procuram o projeto não possuem condições para beneficiarem-se de programas específicos de exercícios físicos que não estejam associados a projetos de extensão gratuitos, como o que foi realizado nesta pesquisa.

Por fim, o fato de apenas pacientes nos estágios entre 1 e 3 da escala de Hoehn & Yahr terem participado do estudo pode afetar a generalização dos resultados para a população com DP. Entretanto, temos que levar em conta que, pacientes com estagiamentos clínicos acima de 3 dificilmente conseguiriam realizar o protocolo de exercícios físicos.

## **14. CONCLUSÕES GERAIS**

### **Estudo Exploratório**

Em relação à prática de exercícios físicos em pacientes com DP foi observado que: a) Não houve diferença significativa em relação ao desempenho funcional e motor quando comparados os pacientes que não eram praticantes regulares de exercícios físicos com aqueles que mantinham, como hábito, a prática regular destes exercícios; b) Em relação à presença de distúrbios relatados de sono, houve uma diferença significativa em que, pacientes com maiores níveis de atividade física apresentaram uma menor manifestação de fenômenos relacionados aos distúrbios de sono, e ainda; c) Os níveis séricos de homocisteína são significativamente menores naqueles pacientes que realizavam exercícios físicos regularmente que quando comparados aos pacientes sedentários. Estes níveis foram semelhantes aos de idosos sem DP.

### **Estudo Longitudinal**

Um programa específico de exercícios físicos que atenda às recomendações de frequência e intensidade quando comparado a um protocolo de intervenção de baixa frequência semanal e sem sobrecarga progressiva demonstrou que: a) Há uma melhora da condição motora que se reflete em maior eficiência na realização de atividades funcionais, observada por meio das pontuações das escalas UPDRS e Schwab & England e; b) A realização de um programa de exercícios físicos abaixo das recomendações para frequência e intensidade não promoveu melhoras significativas nos escores motores e funcionais. Entretanto, estes pacientes não apresentaram nenhuma piora na manifestação clínica da doença, mesmo na presença de uma condição degenerativa; c) Pacientes que realizaram o protocolo de exercícios físicos de maior frequência e intensidade apresentaram redução significativa dos distúrbios relatados de sono, enquanto que uma piora

marginalmente significativa foi observada na qualidade de sono dos pacientes que realizaram um protocolo de intervenção abaixo das recomendações específicas.

## 15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARSLAND, D., BRONNICK, K., EHRT, U., DE DEYN, P. P., TEKIN, S., EMRE, M. e CUMMINGS, J. L. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.78, n.1, Jan, p.36-42. 2007.

ALESSIO, H. M., HAGERMAN, A. E., FULKERSON, B. K., AMBROSE, J., RICE, R. E. e WILEY, R. L. Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v.32, n.9, Sep, p.1576-81. 2000.

ALLAM, M. F., DEL CASTILLO, A. S. e NAVAJAS, R. F. Parkinson's disease risk factors: genetic, environmental, or both? **Neurol Res**, v.27, n.2, Mar, p.206-8. 2005.

ALMEIDA, O. P. [Mini mental state examination and the diagnosis of dementia in Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr**, v.56, n.3B, Sep, p.605-12. 1998.

ANTUNES H K M, SANTOS R F, CASSILHAS R, SANTOS R V T, BUENO O F A e T, M. M. Exercício Físico e Função Cognitiva: uma revisão. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.12, n.2, p.108-14. 2006.

ANTUNES HKM, SANTOS RF, CASSILHAS R, SANTOS RVT, BUENO OFA e MT, M. Exercício Físico e Função Cognitiva: uma revisão. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.12, n.2, p.108-14. 2006.

ANTUNES, H. K. M., SANTOS, R. F., CASSILHAS, R., SANTOS, R. V. T., BUENO, O. F. A. e MELLO, M. T. Exercício Físico e Função Cognitiva: uma revisão. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.12, n.2, p.108-14. 2006.

ARIOGUL, S., CANKURTARAN, M., DAGLI, N., KHALIL, M. e YAVUZ, B. Vitamin B12, folate, homocysteine and dementia: are they really related? **Arch Gerontol Geriatr**, v.40, n.2, Mar-Apr, p.139-46. 2005.

ASHBURN, A., FAZAKARLEY, L., BALLINGER, C., PICKERING, R., MCLELLAN, L. D. e FITTON, C. A randomised controlled trial of a home based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.78, n.7, Jul, p.678-84. 2007.

ASKENASY, J. J. Sleep in Parkinson's disease. **Acta Neurol Scand**, v.87, n.3, Mar, p.167-70. 1993.

BARBOSA, M. T., CARAMELLI, P., MAIA, D. P., CUNNINGHAM, M. C., GUERRA, H. L., LIMA-COSTA, M. F. e CARDOSO, F. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). **Mov Disord**, v.21, n.6, Jun, p.800-8. 2006.

BLANDINI, F., FANCELLU, R., MARTIGNONI, E., MANGIAGALLI, A., PACCHETTI, C., SAMUELE, A. e NAPPI, G. Plasma homocysteine and l-dopa metabolism in patients with Parkinson disease. **Clin Chem**, v.47, n.6, Jun, p.1102-4. 2001.

BLOOMER, R. J., SCHILLING, B. K., KARLAGE, R. E., LEDOUX, M. S., PFEIFFER, R. F. e CALLEGARI, J. Effect of resistance training on blood oxidative stress in Parkinson disease. **Med Sci Sports Exerc**, v.40, n.8, Aug, p.1385-9. 2008.

BOEVE, B. F., SILBER, M. H., FERMAN, T. J., LUCAS, J. A. e PARISI, J. E. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. **Mov Disord**, v.16, n.4, Jul, p.622-30. 2001.

BORRIONE, P., RIZZO, M., SPACCAMIGLIO, A., SALVO, R. A., DOVIO, A., TERMINE, A., PARISI, A., FAGNANI, F., ANGELI, A. e PIGOZZI, F. Sport-related hyperhomocysteinaemia: a putative marker of muscular demand to be noted for cardiovascular risk. **Br J Sports Med**, v.42, n.11, Nov, p.594-600. 2008.

BRAAK, H., DEL TREDICI, K., BRATZKE, H., HAMM-CLEMENT, J., SANDMANN-KEIL, D. e RUB, U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). **J Neurol**, v.249 Suppl 3, Oct, p.III/1-5. 2002.

CAAP-AHLGREN, M. e DEHLIN, O. Insomnia and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. Relationship to health-related quality of life. An interview study of patients living at home. **Arch Gerontol Geriatr**, v.32, n.1, Feb, p.23-33. 2001.

CAGLAR, A. T., GURSES, H. N., MUTLUAY, F. K. e KIZILTAN, G. Effects of home exercises on motor performance in patients with Parkinson's disease. **Clin Rehabil**, v.19, n.8, Dec, p.870-7. 2005.

CAHN, D. A. e SULLIVAN, E. V. Differential Contributions of Cognitive and Motor Component Processes to Physical and Instrumental Activities of Daily Living in Parkinson's Disease. **Arch Clin Neuropsychol.**, v.13, n.7, p.575-83. 1998.

CAIXETA, L. e VIEIRA, R. T. [Dementia in Parkinson's disease]. **Rev Bras Psiquiatr**, v.30, n.4, Dec, p.375-83. 2008.

CALABRESI, P., PICCONI, B., PARNETTI, L. e DI FILIPPO, M. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. **Lancet Neurol**, v.5, n.11, Nov, p.974-83. 2006.

CANNING, C. G., ALISON, J. A., ALLEN, N. E. e GROELLER, H. Parkinson's disease: an investigation of exercise capacity, respiratory function, and gait. **Arch Phys Med Rehabil**, v.78, n.2, Feb, p.199-207. 1997.

CARTER, J. H., NUTT, J. G. e WOODWARD, W. R. The effect of exercise on levodopa absorption. **Neurology**, v.42, n.10, Oct, p.2042-5. 1992.

CAYLEY, P. Functional exercise for older adults. **Heart Lung Circ**, v.17 Suppl 4, p.S70-2. 2008.

COMELLA, C. L., STEBBINS, G. T., BROWN-TOMS, N. e GOETZ, C. G. Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. **Neurology**, v.44, n.3 Pt 1, Mar, p.376-8. 1994.

COTMAN, C. W. e ENGESSER-CESAR, C. Exercise enhances and protects brain function. **Exerc Sport Sci Rev**, v.30, n.2, Apr, p.75-9. 2002.

CRIZZLE, A. M. e NEWHOUSE, I. J. Is physical exercise beneficial for persons with Parkinson's disease? **Clin J Sport Med**, v.16, n.5, Sep, p.422-5. 2006.

CUTSON, T. M., LAUB, K. C. e SCHENKMAN, M. Pharmacological and nonpharmacological interventions in the treatment of Parkinson's disease. **Phys Ther**, v.75, n.5, May, p.363-73. 1995.

DAUVILLIERS, Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. **Sleep Med**, v.8 Suppl 4, Dec, p.S27-34. 2007.

DE BRUIN, P. F., DE BRUIN, V. M., LEES, A. J. e PRIDE, N. B. Effects of treatment on airway dynamics and respiratory muscle strength in Parkinson's disease. **Am Rev Respir Dis**, v.148, n.6 Pt 1, Dec, p.1576-80. 1993.

DE GOEDE, C. J., KEUS, S. H., KWAKKEL, G. e WAGENAAR, R. C. The effects of physical therapy in Parkinson's disease: a research synthesis. **Arch Phys Med Rehabil**, v.82, n.4, Apr, p.509-15. 2001.

DEANE, K. H., JONES, D., PLAYFORD, E. D., BEN-SHLOMO, Y. e CLARKE, C. E. Physiotherapy for patients with Parkinson's Disease: a comparison of techniques. **Cochrane Database Syst Rev**, n.3, p.CD002817. 2001.

DI SANTOLO, M., BANFI, G., STEL, G. e CAUCI, S. Association of recreational physical activity with homocysteine, folate and lipid markers in young women. **Eur J Appl Physiol**, v.105, n.1, Jan, p.111-8. 2009.

DIBBLE, L. E., ADDISON, O. e PAPA, E. The effects of exercise on balance in persons with Parkinson's disease: a systematic review across the disability spectrum. **J Neurol Phys Ther**, v.33, n.1, Mar, p.14-26. 2009.

DUJARDIN, K. [Apathy an neurodegenerative diseases: pathophysiology, diagnostic evaluation, and treatment]. **Rev Neurol (Paris)**, v.163, n.5, May, p.513-21. 2007.

DUJARDIN, K., DEFEBVRE, L., KRYSKOWIAK, P., DEGREEF, J. F. e DESTEE, A. Executive function differences in multiple system atrophy and Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v.9, n.4, Mar, p.205-11. 2003.

DUNNEWOLD, R. J., HOFF, J. I., VAN PELT, H. C., FREDRIKZE, P. Q., WAGEMANS, E. A. e VAN HILTEN, B. J. Ambulatory quantitative assessment of body position,



bradykinesia, and hypokinesia in Parkinson's disease. **J Clin Neurophysiol**, v.15, n.3, May, p.235-42. 1998.

ELLIS, T., DE GOEDE, C. J., FELDMAN, R. G., WOLTERS, E. C., KWAKKEL, G. e WAGENAAR, R. C. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. **Arch Phys Med Rehabil**, v.86, n.4, Apr, p.626-32. 2005.

FAHN, S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. **Ann N Y Acad Sci**, v.991, Jun, p.1-14. 2003.

FAHN S e ELTON RL. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: FAHN S, MARSDEN CD, CALNE DB, LIEBERMAN A, (Ed.). **Recent Developments in Parkinson's Disease**. Florham Park, NJ: MacMillan Health Care Information, 1987. Unified Parkinson's Disease Rating Scale., p.153-63

FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. e MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, v.12, n.3, Nov, p.189-98. 1975.

GARCÍA-BORREGUERO, D., LAROSA, O. e BRAVO, M. Parkinson's disease and sleep. **Sleep Med Rev**, v.7, p.115-29. 2003.

GARCIA-BORREGUERO, D., LARROSA, O. e BRAVO, M. Parkinson's disease and sleep. **Sleep Med Rev**, v.7, n.2, Apr, p.115-29. 2003.

GILL, T. M., RICHARDSON, E. D. e TINETTI, M. E. Evaluating the risk of dependence in activities of daily living among community-living older adults with mild to moderate cognitive impairment. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v.50, n.5, p.M235-41. 1995.

GORENSTEIN, C. [Reliability of a sleep self-evaluation questionnaire]. **AMB Rev Assoc Med Bras**, v.29, n.9-10, Sep-Oct, p.155-7. 1983.

GORENSTEIN, C., TAVARES, S. e ALOÉ, F. **Questionário de auto-avaliação do sono**.: Lemos Editorial. 2000. 423-34 p. (Escala de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia)

GOULART, F., SANTOS, C. C., TEIXEIRA-SALMELA, L. F. e CARDOSO, F. Análise do desempenho funcional em pacientes portadores de doença de Parkinson. **Acta Fisiátrica**, v.11, n.1, p.12-6. 2004.

HASS, C. J., COLLINS, M. A. e JUNCOS, J. L. Resistance training with creatine monohydrate improves upper-body strength in patients with Parkinson disease: a randomized trial. **Neurorehabil Neural Repair**, v.21, n.2, Mar-Apr, p.107-15. 2007.

HERRMANN M, SCHORR H, OBEID R, SCHARHAG J, URHAUSEN A, KINDERMANN W e W., H. Homocysteine increases during endurance exercise. **Clin Chem Lab Med**, v.41, n.11, p.1518-24. 2003.

HERRMANN M, WILKINSON J, SCHORR H, OBEID R, GEORG T, URHAUSEN A, SCHARHAG J, KINDERMANN W e W., H. Comparison of the influence of volume-oriented training and high-intensity interval training on serum homocysteine and its cofactors in young, healthy swimmers. **Clin Chem Lab Med**, v.41, n.11, p.1525-31. 2003.

HERRMANN, M., SCHORR, H., OBEID, R., SCHARHAG, J., URHAUSEN, A., KINDERMANN, W. e HERRMANN, W. Homocysteine increases during endurance exercise. **Clin Chem Lab Med**, v.41, n.11, Nov, p.1518-24. 2003.

HIRAYAMA, M. S., GOBBI, S., GOBBI, L. T. e STELLA, F. Quality of life (QoL) in relation to disease severity in Brazilian Parkinson's patients as measured using the WHOQOL-BREF. **Arch Gerontol Geriatr**, v.46, n.2, Mar-Apr, p.147-60. 2008.

HOEHN, M. M. e YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, v.17, n.5, May, p.427-42. 1967.

HUGHES, A. J., DANIEL, S. E., KILFORD, L. e LEES, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.55, n.3, Mar, p.181-4. 1992.

JAHANSHAH, M., JENKINS, I. H., BROWN, R. G., MARSDEN, C. D., PASSINGHAM, R. E. e BROOKS, D. J. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. **Brain**, v.118 (Pt 4), Aug, p.913-33. 1995.

JOBGES, E. M., SPITTLER-SCHNEIDERS, H., RENNER, C. I. e HUMMELSHEIM, H. Clinical relevance of rehabilitation programs for patients with idiopathic Parkinson syndrome. II: Symptom-specific therapeutic approaches. **Parkinsonism Relat Disord**, v.13, n.4, May, p.203-13. 2007.

JOBGES, M., SPITTLER-SCHNEIDERS, H., RENNER, C. I. e HUMMELSHEIM, H. Clinical relevance of rehabilitation programs for Parkinson's disease. I: Non-symptom-specific therapeutic approaches. **Parkinsonism Relat Disord**, v.13, n.4, May, p.195-202. 2007.

JOUBERT, L. M. e MANORE, M. M. Exercise, nutrition, and homocysteine. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v.16, n.4, Aug, p.341-61. 2006.

KEUS, S. H., BLOEM, B. R., VAN HILTEN, J. J., ASHBURN, A. e MUNNEKE, M. Effectiveness of physiotherapy in Parkinson's disease: the feasibility of a randomised controlled trial. **Parkinsonism Relat Disord**, v.13, n.2, Mar, p.115-21. 2007.

KOCH, S., HAESLER, E., TIZIANI, A. e WILSON, J. Effectiveness of sleep management strategies for residents of aged care facilities: findings of a systematic review. **J Clin Nurs**, v.15, n.10, Oct, p.1267-75. 2006.

KOLLER, W. C. Treatment of early Parkinson's disease. **Neurology**, v.58, n.4 Suppl 1, Feb 26, p.S79-86. 2002.

KUMAR, S., BHATIA, M. e BEHARI, M. Sleep disorders in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.17, n.4, Jul, p.775-81. 2002.

KWAKKEL, G., DE GOEDE, C. J. e VAN WEGEN, E. E. Impact of physical therapy for Parkinson's disease: a critical review of the literature. **Parkinsonism Relat Disord**, v.13 Suppl 3, p.S478-87. 2007.

LARSEN, J. P., BEISKE, A. G., BEKKELUND, S. I., DIETRICH, E., TYSNES, O. B., VILMING, S. T. e AASLY, J. O. [Motor symptoms in Parkinson disease]. **Tidsskr Nor Laegeforen**, v.128, n.18, Sep 25, p.2068-71. 2008.

LAURIN, D., VERREAULT, R., LINDSAY, J., MACPHERSON, K. e ROCKWOOD, K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. **Arch Neurol**, v.58, n.3, Mar, p.498-504. 2001.

LEWITT, P. A. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. **N Engl J Med**, v.359, n.23, Dec 4, p.2468-76. 2008.

LOUIS, E. D. e OTTMAN, R. How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor. **Neurology**, v.46, n.5, May, p.1200-5. 1996.

MARTINEZ-MARTIN, P., GIL-NAGEL, A., GRACIA, L. M., GOMEZ, J. B., MARTINEZ-SARRIES, J. e BERMEJO, F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. **Mov Disord**, v.9, n.1, Jan, p.76-83. 1994.

MATUJA, W. B. e ARIS, E. A. Motor and non-motor features of Parkinson's disease. **East Afr Med J**, v.85, n.1, Jan, p.3-9. 2008.

MILLER, J. W. Homocysteine, folate deficiency, and Parkinson's disease. **Nutr Rev**, v.60, n.12, Dec, p.410-3. 2002.

MILLER, J. W., GREEN, R., RAMOS, M. I., ALLEN, L. H., MUNGAS, D. M., JAGUST, W. J. e HAAN, M. N. Homocysteine and cognitive function in the Sacramento Area Latino Study on Aging. **Am J Clin Nutr**, v.78, n.3, Sep, p.441-7. 2003.

MILLER, J. W., SELHUB, J., NADEAU, M. R., THOMAS, C. A., FELDMAN, R. G. e WOLF, P. A. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. **Neurology**, v.60, n.7, Apr 8, p.1125-9. 2003.

MOLLOY, S., MINETT, T., O'BRIEN, J. T., MCKEITH, I. G. e BURN, D. J. Levodopa use and sleep in patients with dementia with Lewy bodies. **Mov Disord**, v.24, n.4, Mar 15, p.609-12. 2009.

MONTGOMERY, E. B., JR. Rehabilitative approaches to Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v.10 Suppl 1, May, p.S43-7. 2004.

MONTPLAISIR, J., LAPIERRE, O. e LAVIGNE, G. [Movement disorders during sleep: attempt at classification]. **Neurophysiol Clin**, v.24, n.2, Apr, p.155-9. 1994.

MORRIS, M. E., IANSEK, R., MATYAS, T. A. e SUMMERS, J. J. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. **Brain**, v.117 (Pt 5), Oct, p.1169-81. 1994.

MULLER, T. Role of homocysteine in the treatment of Parkinson's disease. **Expert Rev Neurother**, v.8, n.6, Jun, p.957-67. 2008.

MULLER, T. e KUHN, W. Neurotoxicity of levodopa: treatment-associated homocysteine increase. **Nat Clin Pract Neurol**, v.3, n.6, Jun, p.E1. 2007.

MULLER, U. e GRAEBER, M. B. Neurogenetic diseases: molecular diagnosis and therapeutic approaches. **J Mol Med**, v.74, n.2, Feb, p.71-84. 1996.

MULLER, V., MOHR, B., ROSIN, R., PULVERMULLER, F., MULLER, F. e BIRBAUMER, N. Short-term effects of behavioral treatment on movement initiation and postural control in Parkinson's disease: a controlled clinical study. **Mov Disord**, v.12, n.3, May, p.306-14. 1997.

NADLER, J. D., RICHARDSON, E. D., MALLOY, P. F., MARRAN, M. E. e HOSTELLER BRINSON, M. E. The ability of the Dementia Rating Scale to predict everyday functioning. **Arch Clin Neuropsychol**, v.8, n.5, p.449-60. 1993.

NELSON, M. E., REJESKI, W. J., BLAIR, S. N., DUNCAN, P. W., JUDGE, J. O., KING, A. C., MACERA, C. A. e CASTANEDA-SCEPPA, C. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Med Sci Sports Exerc**, v.39, n.8, Aug, p.1435-45. 2007.

NIEUWBOER, A., DE WEERDT, W., DOM, R., TRUYEN, M., JANSSENS, L. e KAMSMA, Y. The effect of a home physiotherapy program for persons with Parkinson's disease. **J Rehabil Med**, v.33, n.6, Nov, p.266-72. 2001.

O'SUILLEABHAIN, P. e DIAZ-ARRASTIA, R. Levodopa elevates homocysteine: is this a problem? **Arch Neurol**, v.61, n.5, May, p.633-4. 2004.

O'SUILLEABHAIN, P. E., BOTTIGLIERI, T., DEWEY, R. B., JR., SHARMA, S. e DIAZ-ARRASTIA, R. Modest increase in plasma homocysteine follows levodopa initiation in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.19, n.12, Dec, p.1403-8. 2004.

O'SUILLEABHAIN, P. E., OBERLE, R., BARTIS, C., DEWEY, R. B., JR., BOTTIGLIERI, T. e DIAZ-ARRASTIA, R. Clinical course in Parkinson's disease with elevated homocysteine. **Parkinsonism Relat Disord**, v.12, n.2, Mar, p.103-7. 2006.

O'SUILLEABHAIN, P. E., SUNG, V., HERNANDEZ, C., LACRITZ, L., DEWEY, R. B., JR., BOTTIGLIERI, T. e DIAZ-ARRASTIA, R. Elevated plasma homocysteine level in

patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. v.61, n.6, **Arch Neurol**, Jun, p.865-8. 2004.

OKURA, T., RANKINEN, T., GAGNON, J., LUSSIER-CACAN, S., DAVIGNON, J., LEON, A. S., RAO, D. C., SKINNER, J. S., WILMORE, J. H. e BOUCHARD, C. Effect of regular exercise on homocysteine concentrations: the HERITAGE Family Study. **Eur J Appl Physiol**, v.98, n.4, Nov, p.394-401. 2006.

OLANOW, C. e TATTON, W. Etiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease. **Annual Review of Neuroscience**, v.22, p.122-44. 1999.

PAL, P. K., THENNARASU, K., FLEMING, J., SCHULZER, M., BROWN, T. e CALNE, S. M. Nocturnal sleep disturbances and daytime dysfunction in patients with Parkinson's disease and in their caregivers. **Parkinsonism Relat Disord**, v.10, n.3, Mar, p.157-68. 2004.

PAPAPETROPOULOS, S., ELLUL, J., ARGYRIOU, A. A., CHRONI, E. e LEKKA, N. P. The effect of depression on motor function and disease severity of Parkinson's disease. **Clin Neurol Neurosurg**, v.108, n.5, Jul, p.465-9. 2006.

PERRY, E. K., MCKEITH, I., THOMPSON, P., MARSHALL, E., KERWIN, J., JABEEN, S., EDWARDSON, J. A., INCE, P., BLESSED, G., IRVING, D. e ET AL. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. **Ann N Y Acad Sci**, v.640, p.197-202. 1991.

PFEFFER, R. I., KUROSAKI, T. T., HARRAH, C. H., JR., CHANCE, J. M. e FILOS, S. Measurement of functional activities in older adults in the community. **J Gerontol**, v.37, n.3, May, p.323-9. 1982.

POEWE, W. e HOGL, B. Parkinson's disease and sleep. **Curr Opin Neurol**, v.13, n.4, Aug, p.423-6. 2000.

POEWE, W. H. Clinical aspects of motor fluctuations in Parkinson's disease. **Neurology**, v.44, n.7 Suppl 6, Jul, p.S6-9. 1994.

PROTAS, E. J., STANLEY, R. K., JANKOVIC, J. e MACNEILL, B. Cardiovascular and metabolic responses to upper- and lower-extremity exercise in men with idiopathic Parkinson's disease. **Phys Ther**, v.76, n.1, Jan, p.34-40. 1996.

QURESHI, G. A., QURESHI, A. A., DEVRAJANI, B. R., CHIPPA, M. A. e SYED, S. A. Is the deficiency of vitamin B12 related to oxidative stress and neurotoxicity in Parkinson's patients? **CNS Neurol Disord Drug Targets**, v.7, n.1, Feb, p.20-7. 2008.

RAMAKER, C., MARINUS, J., STIGGELBOUT, A. M. e VAN HILTEN, B. J. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.17, n.5, Sep, p.867-76. 2002.

RANDEVA, H. S., LEWANDOWSKI, K. C., DRZEWSKI, J., BROOKE-WAVELL, K., O'CALLAGHAN, C., CZUPRYNIAK, L., HILLHOUSE, E. W. e PRELEVIC, G. M. Exercise decreases plasma total homocysteine in overweight young women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, n.10, Oct, p.4496-501. 2002.

RODRIGUES DE PAULA, F., TEIXEIRA-SALMELA, L. F., COELHO DE MORAIS FARIA, C. D., ROCHA DE BRITO, P. e CARDOSO, F. Impact of an exercise program on physical, emotional, and social aspects of quality of life of individuals with Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.21, n.8, Aug, p.1073-7. 2006.

ROGERS, J. D., SANCHEZ-SAFFON, A., FROL, A. B. e DIAZ-ARRASTIA, R. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. **Arch Neurol**, v.60, n.1, Jan, p.59-64. 2003.

ROSA, T. E., BENÍCIO, M. H. D., LATORRE, M. R. D. O. e RAMOS, L. R. Fatores determinantes da capacidade funcional entre idosos. **Rev. Saúde Pública**, v.37, n.1, p.40-8. 2003.

SABATINI, U., BOULANOUAR, K., FABRE, N., MARTIN, F., CAREL, C., COLONNESE, C., BOZZAO, L., BERRY, I., MONTASTRUC, J. L., CHOLLET, F. e RASCOL, O. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. **Brain**, v.123 (Pt 2), Feb, p.394-403. 2000.

SCHENKMAN, M., WEI ZHU, C., CUTSON, T. M. e WHETTEN-GOLDSTEIN, K. Longitudinal evaluation of economic and physical impact of Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v.8, n.1, Sep, p.41-50. 2001.

SCHWAB, R. S. e ENGLAND, A. C. **Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease.** Third Symposium on Parkinson's Disease. Edinburgh: Livingstone, 1969. 152-7 p.

SESHADRI, S., BEISER, A., SELHUB, J., JACQUES, P. F., ROSENBERG, I. H., D'AGOSTINO, R. B., WILSON, P. W. e WOLF, P. A. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. **N Engl J Med**, v.346, n.7, Feb 14, p.476-83. 2002.

SESHADRI, S. e WOLF, P. A. Homocysteine and the brain: vascular risk factor or neurotoxin? **Lancet Neurol**, v.2, n.1, Jan, p.11. 2003.

SHOCHAT, T., LOREDO, J. e ANCOLI-ISRAEL, S. Sleep Disorders in the Elderly. **Curr Treat Options Neurol**, v.3, n.1, Jan, p.19-36. 2001.

SHOCHAT, T. e PILLAR, G. Sleep apnoea in the older adult: pathophysiology, epidemiology, consequences and management. **Drugs Aging**, v.20, n.8, p.551-60. 2003.

SIDEROWF, A., McDERMOTT, M., KIEBURTZ, K., BLINDAUER, K., PLUMB, S. e SHOULSON, I. Test-retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale

in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. **Mov Disord**, v.17, n.4, Jul, p.758-63. 2002.

SMITH, A. D., CASTRO, S. L. e ZIGMOND, M. J. Stress-induced Parkinson's disease: a working hypothesis. **Physiol Behav**, v.77, n.4-5, Dec, p.527-31. 2002.

SMITH, A. D. e ZIGMOND, M. J. Can the brain be protected through exercise? Lessons from an animal model of parkinsonism. **Exp Neurol**, v.184, n.1, Nov, p.31-9. 2003.

SOTGIA, S., CARRU, C., CARIA, M. A., TADOLINI, B., DEIANA, L. e ZINELLU, A. Acute variations in homocysteine levels are related to creatine changes induced by physical activity. **Clin Nutr**, v.26, n.4, Aug, p.444-9. 2007.

STELLA, F., BANZATO, C. E., BARASNEVICIUS QUAGLIATO, E. M. e VIANA, M. A. Depression in patients with Parkinson's disease: impact on functioning. **J Neurol Sci**, v.272, n.1-2, Sep 15, p.158-63. 2008.

STELLA, F., BUCKEN-GOBBI, L. T., GOBBI, S. e SANT'ANA-SIMOES, C. [Depressive symptoms and motor condition in Parkinson's disease patients]. **Rev Neurol**, v.45, n.10, Nov 16-30, p.594-8. 2007.

STELLA, F., GOBBI, L. T., GOBBI, S., OLIANI, M. M., TANAKA, K. e PIERUCCINI-FARIA, F. Early impairment of cognitive functions in Parkinson's disease. **Arq Neuropsiquiatr**, v.65, n.2B, Jun, p.406-10. 2007.

TAKAHASHI, C. D., DER-YEGHIAIAN, L., LE, V., MOTIWALA, R. R. e CRAMER, S. C. Robot-based hand motor therapy after stroke. **Brain**, v.131, n.Pt 2, Feb, p.425-37. 2008.

TAKEDA, M., OKOCHI, M., TAGAMI, S., TANAKA, T. e KUDO, T. Biological markers as outcome measures for Alzheimer's disease interventions--real problems and future possibilities. **Int Psychogeriatr**, v.19, n.3, Jun, p.391-400. 2007.

TANDBERG, E., LARSEN, J. P. e KARLSEN, K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. **Mov Disord**, v.13, n.6, Nov, p.895-9. 1998.

TANNER, C. M. e ASTON, D. A. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. **Curr Opin Neurol**, v.13, n.4, Aug, p.427-30. 2000.

THORPY, M. J. Sleep disorders in Parkinson's disease. **Clin Cornerstone**, v.6 Suppl 1A, p.S7-15. 2004.

TOOLE, T., HIRSCH, M. A., FORKINK, A., LEHMAN, D. A. e MAITLAND, C. G. The effects of a balance and strength training program on equilibrium in Parkinsonism: A preliminary study. NeuroRehabilitation, v.14, n.3, p.165-74. 2000.

TRENKWALDER, C. Sleep dysfunction in Parkinson's disease. **Clin Neurosci**, v.5, n.2, p.107-14. 1998.

UC, E. Y., RIZZO, M., ANDERSON, S. W., QIAN, S., RODNITZKY, R. L. e DAWSON, J. D. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. **Neurology**, v.65, n.12, Dec 27, p.1907-13. 2005.

VILIANI, T., PASQUETTI, P., MAGNOLFI, S., LUNARDELLI, M. L., GIORGI, C., SERRA, P. e TAITI, P. G. Effects of physical training on straightening-up processes in patients with Parkinson's disease. **Disabil Rehabil**, v.21, n.2, Feb, p.68-73. 1999.

VILLAR-CHEDA, B., SOUSA-RIBEIRO, D., RODRIGUEZ-PALLARES, J., RODRIGUEZ-PEREZ, A. I., GUERRA, M. J. e LABANDEIRA-GARCIA, J. L. Aging and sedentarism decrease vascularization and VEGF levels in the rat substantia nigra. Implications for Parkinson's disease. **J Cereb Blood Flow Metab**, v.29, n.2, Feb, p.230-4. 2009.

WHITE, A. R., HUANG, X., JOBLING, M. F., BARROW, C. J., BEYREUTHER, K., MASTERS, C. L., BUSH, A. I. e CAPPAL, R. Homocysteine potentiates copper- and amyloid beta peptide-mediated toxicity in primary neuronal cultures: possible risk factors in the Alzheimer's-type neurodegenerative pathways. **J Neurochem**, v.76, n.5, Mar, p.1509-20. 2001.

WHITE, D. K., WAGENAAR, R. C. e ELLIS, T. Monitoring activity in individuals with Parkinson disease: a validity study. **J Neurol Phys Ther**, v.30, n.1, Mar, p.12-21. 2006.

WOLTERS, E. C. Psychiatric complications in Parkinson's disease. **J Neural Transm Suppl**, n.60, p.291-302. 2000.

YASUI, K., KOWA, H., NAKASO, K., TAKESHIMA, T. e NAKASHIMA, K. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. **Neurology**, v.55, n.3, Aug 8, p.437-40. 2000.

YOUNGSTEDT, S. D. Effects of exercise on sleep. **Clin Sports Med**, v.24, n.2, Apr, p.355-65, xi. 2005.

ZAPPACOSTA, B., PERSICILLI, S., MINUCCI, A., SCRIBANO, D., BARONI, S., FASANELLA, S., NERI, P., DALOISO, P. D., GIARDINA, B. e DE SOLE, P. Evaluation of a new enzymatic method for homocysteine measurement. **Clin Biochem**, v.39, n.1, Jan, p.62-6. 2006.

ZINELLU, A., SOTGIA, S., CARIA, M. A., TANGIANU, F., CASU, G., DEIANA, L. e CARRU, C. Effect of acute exercise on low molecular weight thiols in plasma. **Scand J Med Sci Sports**, v.17, n.4, Aug, p.452-6. 2007.

ZOCIOLELLA, S., LAMBERTI, P., ILICETO, G., DELL'AQUILA, C., DIROMA, C., FRADDOSIO, A., LAMBERTI, S. V., ARMENISE, E., DEFAZIO, G., DE MARI, M. e LIVREA, P. Elevated plasma homocysteine levels in L-dopa-treated Parkinson's



disease patients with dyskinesias. **Clin Chem Lab Med**, v.44, n.7, p.863-6. 2006.

ZOMER, J., PEIED, A. H., RUBIN, E. e LAVIE, P. **Mini-Sleep Questionnaire (MSQ) for screening large populations for EDS complaints.** Sleep '84: Proceedings of the 7th European Congress on Sleep Research, 1985. 467-70 p.

# APÊNDICES

## APÊNDICE 1

Resultados individuais do estudo exploratório do Grupo 1 (pacientes que realizavam exercícios físicos regularmente)

Hcy	Dose de Levodopa	Idade	Escolaridade	Mini-Mental	Idade de início da Doença	Tempo de Duração da Doença	Hoehn & Yahr	Pfeffer	Mini Sleep
9,57	50	60	11	29	57	3	1	3	35
9,28	300	69	15	28	66	3	1	1	28
7,65	25	75	4	25	71	4	1,5	2	33
10,8	200	78	3	17	77	1	2	0	21
11	250	64	15	20	46	18	2	1	29
9,92	300	54	18	25	46	8	1,5	3	32
11	200	74	8	25	73	1	1	1	33
14,1	50	75	4	25	71	4	1,5	3	30
10,5	100	66	4	27	64	2		0	24
10,5	150	90	13	22	87	3	3	7	42
7,7	250	63	11	29	60	3	1,5	3	39
17	300	69	15	28	66	3	1	1	27
14,1	200	78	3	17	77	1	2	0	25
10,4	250	65	15	22	46	18	2	1	22
13,6	300	52	8	30	63	9	1	2	35
20,5	250	66	4	28	58	8	1,5	2	33
7,21	100	60	11	28	48	12	2	1	23
8,13	200	67	8	28	64	3	1	4	28
11,9	300	81	12	30	74	7	1	6	38
6,72	100	75	4	22	68	7	1,5	11	32
7,45	500	60	5	23,5	58	2	1	3	26
10,4	250	66	4	28	58	8	1,5	2	22
12,9	200	67	8	28	64	3	1	3	36
12,6	300	52	8	30	63	11	1	0	39

## APÊNDICE 2

Resultados individuais do estudo exploratório do Grupo 2 (pacientes que não realizavam exercícios físicos regularmente)

Hcy	Dose de Levodopa	Idade	Escolaridade	Mini-Mental	Idade de início da Doença	Tempo de Duração da Doença	Hoehn & Yahr	Pfeffer	Mini Sleep
12,5	600	58	15	28	51	7	2,5	2	49
11,3	250	63	11	24	60	3	1,5	3	46
12,3	100	91		21	87	4	3	9	48
18,8	600	74	8	28	73	1	1	1	38
21	600	65	4	30	64	1	1	0	33
18,9	600	72	3	29	72	1	1	2	36
15,6	400	73	4	27	58	15	1	0	46
19	600	81	15	26	76	5	3	4	44
18,4	300	59	4	27,5	54	5	1	0	24
16,8	750	59	5	22	58	1	1	3	26
8,46	250	61	4	25,5	54	7	1,5	9	48
12,4	200	74	4	17	68	6	1	19	32
11,9	75	60	4	23,5	59	1	1	1	35
10,2	500	59	15	24	51	8	2,5	1	42
15,9	400	81	3	16	78	3	3	20	28
18,8	150	61	4	23	59	4	1	1	32
14,9	250	62	4	25,5	54	7	1,5	6	33

### APÊNDICE 3

Resultados individuais do grupo que realizou longitudinalmente o protocolo de maior frequência e intensidade de exercícios físicos:

Idade	Schwab & England		Mini-Mental		Hoehn & Yahr		UPDRS I		UPDRS II		UPDRS_Total		Quest. Pfeffer		Mini-Sleep	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
75	90	90	24	25	1,5	1,5	8	9	24	31	33	41	6	6	29	39
78	70	70	23	17	2	2	14	13	40	43	58	60	2	0	35	21
67	100	100	29	28	1	1	5	6	13	8	19	16	9	6	48	33
59	90	90	22	23,5	1	1	6	4	17	15	26	22	3	3	36	26
60	100	100	23,5	23	1	1	6	2	17	12	25	14	1	1	19	20
74	80	70	17	22	1	1,5	12	13	21	27	40	46	19	11	32	32
74	90	90	28	25	1	1	9	11	25	24	35	36	1	1	38	33
65	80	90	30	27	1	1	4	2	10	5	19	11	2	0	33	24
61	90	90	25,5	27	1,5	1,5	13	13	25	23	90	43	9	6	48	33
65	80	70	29	29	1,5	1,5	17	15	22	27	40	43	2	0	18	15
60	90	90	29	30	1	1	12	12	13	10	31	27	2	1	34	33
62	60	60	25	27	1	1	16	11	23	21	49	34	9	7	35	29
81	60	60	18	16	3	3	8	5	25	27	34	35	20	18	28	26
51	100	100	24	24	1	1	1	0	12	10	13	10	0	0	15	13
73	90	90	25	28	1	1,5	18	12	15	18	38	32	0	0	36	36
68	60	60	17	20	3	3	11	9	19	19	32	29	22	20	14	16
81	30	30	26	28	3	3	32	31	48	50	87	83	4	4	44	38
62	30	30	27	27	3	3	27	24	53	57	90	90	6	5	39	33

### APÊNDICE 4

Resultados individuais do grupo que realizou longitudinalmente o protocolo de menor frequência e intensidade de exercícios físicos:

Idade	Schwab & England	Mini-Mental	Hoehn & Yahr	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS_Total	Quest. Prefer	Mini-Sleep					
58	80	28	2,5	15	20	26	33	52	58	1	2	49	42
64	90	27	3	21	18	36	27	59	47	2	2	32	42
61	90	25,5	1,5	13	13	25	23	45	43	2	2	38	35
59	100	27,5	1	4	3	7	8	11	11	0	0	17	24
72	70	29	1	8	5	23	22	33	30	2	2	33	36
71	60	16	3	29	22	64	63	96	88	10	12	22	35
81	60	16	3	18	8	42	25	64	34	13	20	21	28
73	95	27	1	9	11	17	15	27	27	2	3	36	36
81	30	26	3	32	32	49	50	86	87	2	4	32	44
68	60	23	2,5	14	14	36	40	53	57	4	4	43	45
69	60	30	3	22	26	47	40	74	73	0	0	31	37
70	90	21	1	7	8	30	30	37	38	2	1	28	24
71	80	30	1,5	17	19	34	38	54	59	2	2	26	32
76	70	23	1	13	14	29	31	46	47	3	4	33	30
69	100	24	1	4	7	14	13	19	22	0	0	16	13
83	50	27	1	15	16	25	30	45	50	2	2	22	29
55	90	30	1,5	15	15	25	27	43	44	0	0	29	31

# **ANEXOS**

## ANEXO 1

## PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Câmpus de Rio Claro  
Seção Técnica Acadêmica  
Comitê de Ética em Pesquisa




Rio Claro, 04 de dezembro de 2007.

Ofício CEP 225/2007

Prezada Senhora,

Informamos que em reunião realizada em **04.12.2007**, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Biotecnologia, UNESP, Campus de Rio Claro (CEP-IB-UNESP), aprovou o projeto de pesquisa intitulado ***"Influência da prática regular de atividade física sobre os níveis séricos de homocisteína, padrão de sono e atividades funcionais em pacientes com doença de Parkinson"***, sob sua responsabilidade, protocolo 3318, datado de **06/06/2007**, tendo como orientador o Prof. Dr. Florindo Stella.

Atenciosamente,



Profa. Dra. **Rosa Maria Feiteiro Cavaliari**  
Coordenadora do Comitê

Ilma, Sra.  
**CARLA MANUELA CRISPIM NASCIMENTO**  
Avenida 2-A, 283  
13506-780 Rio Claro SP



## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96)

Prezado(a) Sr(a):

Meu nome é Carla Manuela Crispim Nascimento e sou aluna de mestrado na UNESP. Convido o (a) Sr. (a) para participar do estudo que visa analisar possíveis efeitos da prática de atividade física sobre a realização das atividades da vida diária, os níveis de um aminoácido que se chama homocisteína e está presente no sangue, o padrão de sono e as atividades instrumentais em pessoas com Doença de Parkinson. Será realizada uma avaliação compreendida por questionários e exames de sangue e um exame chamado de neuroimagem funcional.

O desconforto, se houver, será mínimo e poderá ser causado pelo tempo de aplicação das avaliações, a coleta de sangue, que será realizada por profissional e o exame de neuroimagem, também realizado em ambiente hospitalar (Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Unicamp - Campinas/SP) e sob supervisão de corpo médico. Os deslocamentos realizados para a prática de atividade física e para as coletas de sangue em Rio Claro (Departamento de Educação Física) e Campinas (Hospital das Clínicas) serão feitos por meio de viaturas do Serviço Social do município, entretanto aqueles que decidirem fazer por conta própria poderão optar por esta alternativa. Não haverá custos para o transporte nem para a realização do exame e da atividade física. Para os exames, serão utilizados materiais novos e descartáveis. Os riscos sempre serão minimizados pela presença constante da equipe de profissionais. Tais riscos ainda podem ser atenuados pela realização do estudo em local adequado, seguro e com meu acompanhamento e assistência.

Com a realização dos exames, o (a) Sr. (a) poderá ter conhecimento de seu estado de saúde naquilo que o trabalho propõe que seja analisado e após isso, procurar o tratamento mais adequado caso seja necessário, além de colaborar com o aumento do conhecimento sobre atividade física e doença de Parkinson, o que poderá beneficiar outros idosos com essa doença.

A sua participação é totalmente livre e, a não aceitação do convite não lhe trará prejuízo e o sr (a) poderá desistir em qualquer momento. Os resultados serão exclusivamente para fins de pesquisa e sua identificação não será divulgada. Estarei à disposição para quaisquer esclarecimentos, antes, durante e após o estudo, fornecendo meu telefone e endereço.

Tendo lido o presente Termo, bem como sido esclarecido(a) em todos os aspectos solicitados, aceito participar do estudo "Exercício, Funcionalidade e Distúrbios do Sono em Pacientes com Doença de Parkinson", sob responsabilidade da mestrandia Carla Manuela Crispim Nascimento, da UNESP, Av. 24-A, 1515 – Bela Vista – Rio Claro – SP, fones (19) 3526 4312 e (16) 9195 8385, assinando este Termo em duas vias.

Rio Claro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome da participante: \_\_\_\_\_

Documento de Identidade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_

Assinaturas:

\_\_\_\_\_

Participante

\_\_\_\_\_

Carla Manuela C. Nascimento  
Pesquisadora

\_\_\_\_\_

Florindo Stella  
Orientador

## ANEXO 3

### MINI – EXAME DO ESTADO MENTAL

#### ORIENTAÇÃO TEMPORAL (5 PONTOS)

- Dia da Semana (1 ponto).....( )
- Dia do Mês (1 ponto).....( )
- Mês (1 ponto).....( )
- Ano (1 ponto).....( )
- Hora Aproximada (1 ponto).....( )

#### ORIENTAÇÃO ESPACIAL (5 PONTOS)

- Local Específico (apartamento ou setor) (1 ponto).....( )
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto).....( )
- Bairro ou rua próxima (1 ponto).....( )
- Cidade (1 ponto).....( )
- Estado (1 ponto).....( )

#### MEMÓRIA IMEDIATA e/ou FIXAÇÃO (3 pontos)

- Repetir: casa, jardim, rua  
1 ponto para cada palavra repetida nas primeiras tentativas.....( )  
Repita até as três palavras serem repetidas (máximo de 5 tentativas)

#### ATENÇÃO E CÁLCULO (5 pontos)

- Subtração: 100 – 7 sucessivamente, por 5 vezes.....( )  
(1 ponto para cada cálculo correto)  
(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

#### MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO (3 pontos)

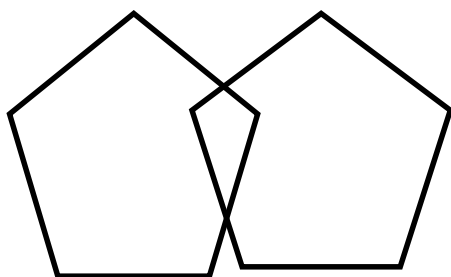
- Lembrar as três palavras ditas anteriormente.....( )  
(1 ponto por palavra certa)

#### LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos).....( )
- Repetir: “nem aqui, nem ali, nem lá” ou “paralelepípedo” (1 PONTO).....( )
- Seguir comando verbal: “Pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão” (3 pontos).....( )
- Ler e obedecer ao comando escrito (FRASE): “Feche os olhos” (1 ponto).....( )
- Escrever uma frase (1 ponto).....( )

#### PRAXIA CONSTRUTIVA

- Copiar um desenho (1 ponto).....( )



**ESCORRE:** ( \_\_\_\_\_/30)

(Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

## ANEXO 4

## UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)			
SUBESCALA PSÍQUICA		SUBESCALA MOTORA	
<i>on</i>	<i>off</i>	<i>on</i>	<i>off</i>
<b>Comprometimento psíquico</b>		<b>Fala</b>	
Iniciativa		Expressão Facial	
<b>Comprometimento intelectual</b>		<b>Tremor de Repouso</b>	
Depressão		Face	
<b>Subtotal (máximo = 16 pontos)</b>		Mãos	Direita
<b>SUBESCALA FUNCIONAL</b>			Esquerda
Fala		Pés	Direito
Salivação			Esquerdo
Deglutição		<b>Tremor de Ação</b>	
Escrita a mão		Direita	
<b>Cortando alimentos</b>		Esquerda	
Vestir		<b>Rigidez</b>	
Higiene		Nuca	
Deitar e ajustar roupas de cama		Mãos	Direita
<b>Quedas</b>			Esquerda
Paradas ao andar		<b>Toque dos Dedos</b>	
<b>Andar</b>		Mãos	Direita
Tremor			Esquerda
Queixas sensoriais		<b>Movimentos com as Mãos</b>	
<b>Subtotal (máximo = 52 pontos)</b>		Direita	
		Esquerda	
		<b>Pronação/Supinação</b>	
		Mãos	Direita
			Esquerda
		<b>Agilidade de Pernas</b>	
		Direita	
		Esquerda	
		<b>Levantar da Cadeira</b>	
		<b>Postura</b>	
		<b>Passo</b>	
		<b>Estabilidade Postural</b>	
		<b>Bradicinesia Corporal</b>	
		<b>Subtotal (máximo = 108 pontos)</b>	

**ANEXO 5****ESCALA DE ESTAGIAMENTO CLÍNICO DE HOEHN & YAHR****II. NÍVEL DA GRAVIDADE DA DOENÇA – Escala de Hoehn-Yahr modificada:**

Estágios	Características
1	Doença unilateral – mudança na escrita, tremor leve ou ocasional ao repouso.
1,5	Doença unilateral e envolvimento axial.
2	Doença bilateral– tremor e/ou rigidez em ambas as mãos, cansa-se facilmente, começa a diminuir as atividades físicas. Sem distúrbio de equilíbrio-balance.
2,5	Doença bilateral com recuperação no “pull test”.
3	Doença bilateral e instabilidade postural – problemas no andar e equilíbrio, movimentos involuntários, problemas para dormir.
4	Disfunção grave (grande dificuldade para realizar as atividades do dia-a-dia, perda da independência física); capaz de andar e ficar de pé sem ajuda – aumento nos problemas ao andar e no equilíbrio, dificuldades para falar e engolir, problemas para digerir e urinar, perda do controle motor fino, piora do tremor e/ou da rigidez, aumento dos movimentos involuntários.
5	Restrito a cadeira de rodas ou a cama, possivelmente com traqueostomia e/ou gastrectomia.

## ANEXO 6

## MINI-QUESTIONÁRIO DO SONO

Por favor, assinale o número que melhor descreva sua resposta.	NUNCA	MUITO RARAMENTE	RARAMENTE	ÁS VEZES	FREQÜENTEMENTE	MUITO FREQÜENTEMENTE	SEMPRE
1. Você tem dificuldade para adormecer à noite?	1	2	3	4	5	6	7
2. Você acorda de madrugada e não consegue adormecer de novo?	1	2	3	4	5	6	7
3. Você toma remédios para dormir ou tranquilizantes?	1	2	3	4	5	6	7
4. Você dorme durante o dia?	1	2	3	4	5	6	7
5. Ao acordar de manhã, você ainda se sente cansado(a)?	1	2	3	4	5	6	7
6. Você ronca à noite (que você saiba)?	1	2	3	4	5	6	7
7. Você acorda durante a noite?	1	2	3	4	5	6	7
8. Você acorda com dor de cabeça?	1	2	3	4	5	6	7
9. Você sente cansaço sem ter nenhum motivo aparente?	1	2	3	4	5	6	7
10. Você tem sono agitado? (Mudanças constantes de posição ou movimentos de pernas/braços)?	1	2	3	4	5	6	7

Score total da Escala: 10-24= sono bom; 25-27= sono levemente alterado; 28-30= sono moderadamente alterado; acima de 30= sono muito alterado.

**ANEXO 7****QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DE PFEFFER**

1) Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

2) Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida para casa sozinho(a)?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

3) Ele (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

4) Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

5) Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou vizinhança?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

6) Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

7) Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

8) Ele (Ela) Ele (Ela ) é capaz de manusear seus próprios remédios?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

9) Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta pela casa?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

10) Ele (Ela) pode ser deixado (a) em casa sozinho (a) de forma segura?

0 = Normal

1 = Faz, com dificuldade

2 = Necessita de ajuda

3 = Não é capaz

0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade

ESCORE = \_\_\_\_\_