



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

BEATRIZ PIRES PAES
PEDRO VICTOR MATOS MORENO DA SILVA

VALIDAÇÃO DE PROTOCOLOS NEUROFISIOLÓGICOS PARA DIAGNÓSTICO DA
DOENÇA DE PARKINSON

BRASÍLIA

2021

**BEATRIZ PIRES PAES
PEDRO VICTOR MATOS MORENO DA SILVA**

**VALIDAÇÃO DE PROTOCOLOS NEUROFISIOLÓGICOS PARA DIAGNÓSTICO DA
DOENÇA DE PARKINSON**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Allan Eurípedes Rezende Napoli

BRASÍLIA

2021

AGRADECIMENTOS

À dra. Talyta Grippe, que nos ajudou durante todo o processo, dando o auxílio necessário para conclusão do estudo.

Ao dr. Allan Eurípedes, por toda paciência e incentivo.

A todos que participaram da pesquisa, pela colaboração e disposição no processo de coleta de dados.

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é atualmente a segunda patologia neurodegenerativa progressiva mais comum, afetando mais comumente a população a partir dos 65 anos. Seu diagnóstico é eminentemente clínico, feito principalmente através do exame físico. Porém, a precisão do diagnóstico permanece abaixo do ideal e varia consideravelmente de acordo com diversos fatores, como idade do paciente, duração da doença e experiência médica. Embora os registros neurofisiológicos de distúrbios do movimento ainda sejam subutilizados na prática clínica, sua aplicação poderia contribuir para um refinamento no diagnóstico e melhor entendimento sobre sua fenomenologia. O presente estudo tem como objetivo validar o uso de estudos neurofisiológicos no diagnóstico da DP. Para isso, buscou-se descrever os dados epidemiológicos dos pacientes portadores desta patologia e de pacientes controle sem a doença para correlação com os resultados de estudos neurofisiológicos; avaliar o período cutâneo silente nos pacientes com DP e pacientes do grupo controle; realizar análise eletrofisiológica do tremor, com acelerômetros triaxiais e eletrodos de eletroneuromiografia de superfície nos pacientes portadores da DP; além de formular um protocolo para uso na prática clínica. A pesquisa consiste em um estudo transversal, com coleta de dados em pacientes com DP e em pacientes-controle saudáveis, analisando dados epidemiológicos, Período Cutâneo Silente e Análise eletrofisiológica do tremor, com acelerometria e eletroneuromiografia de superfície. Dos pacientes com DP avaliados, constatou-se que a frequência dos tremores de repouso e postural permaneceram majoritariamente entre 4 e 6 Hz, e que a diferença entre a frequência média em repouso e a frequência média de ambas as mãos contra carga foi considerada relevante, o que vai de acordo com a literatura. Além disso, por meio da análise do Período Cutâneo Silente, foi possível notar diferença expressiva entre a latência final dos pacientes com DP e pacientes do grupo controle, o que é confirmado pela literatura revisada. Conclui-se, portanto, que a implementação clínica dessas técnicas é fundamental para melhorar a precisão do diagnóstico de tremores e deve ser uma ferramenta disponível para neurologistas na área de distúrbios do movimento.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Neurofisiologia; Tremor; Eletromiografia; Acelerometria.

LISTAS DE FIGURAS, TABELAS, QUADROS, GRÁFICOS, SÍMBOLOS E ABREVIações

1. Gráfico 1 - Distribuição do sexo dos pacientes com Doença de Parkinson ----- pg. 18
2. Gráfico 2 - Distribuição do sexo dos pacientes do grupo controle ----- pg. 18
3. Gráfico 3 - Distribuição etária do grupo controle e dos pacientes com Doença de Parkinson ----- pg. 19
4. Gráfico 4 - Comorbidades ----- pg. 20
5. Gráfico 5 - Medicamentos utilizados ----- pg. 20
6. Gráfico 6 - Avaliação do tremor ao repouso e postural ----- pg. 22
7. Gráfico 7 - Avaliação do tremor com peso ----- pg. 23
8. Gráfico 8 - Avaliação do tremor movendo a mão a 2 Hz ----- pg. 23
9. Gráfico 9 - CSP inicial à direita ----- pg. 25
10. Gráfico 10 - CSP final à direita ----- pg. 25
11. Gráfico 11 - duração do CSP à direita ----- pg. 25
12. Gráfico 12 - CSP inicial à esquerda ----- pg. 26
13. Gráfico 13 - CSP final à esquerda ----- pg. 26
14. Gráfico 14 - duração do CSP à esquerda ----- pg. 27
15. Tabela 1 ----- pg. 24
16. Tabela 2 ----- pg. 24

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	9
3	MÉTODO	15
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)	27
	REFERÊNCIAS	28
	ANEXOS	
32		
	ANEXO A	32

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é atualmente a segunda patologia neurodegenerativa progressiva mais comum (HIRSCH; 2016)(POEWE; 2017)(PRINGSHEIM, 2014), com taxa de incidência de 17 por 100.000 pessoas/ano (HIRSCH; 2016) e, especificamente no Brasil, apresenta taxa de prevalência estimada em 3,3% (CAMPOS; 2015).

Sua incidência aumenta com a idade em ambos os sexos (PRINGSHEIM; 2014) (HIRSCH; 2016)(RADHAKRISHNAN; 2018)(RUONALA, 2014) e afeta mais a população \geq 65 anos (POEWE; 2017) (SVEINBJORNSDOTTIR, 2016), embora apresente um curso mais benigno no sexo feminino (HIRSCH; 2016).

A DP também possui apresentações de início precoce (3 a 5% dos casos), nas quais os sintomas aparecem antes dos 40 anos. Ela pode ser dividida em Parkinson de início jovem, com apresentação entre 21 e 40 anos de idade, e Parkinson de início juvenil, com apresentação antes dos 21 anos (RADHAKRISHNAN; 2018).

Essa patologia afeta diversas regiões do cérebro, como núcleos caudado e putâmen, núcleo subtalâmico e tálamo (SHRIMANKER; 2019), e esse acometimento está associado a diversos sintomas (motores ou não-motores), porém seu efeito mais visível ocorre sobre a pars compacta (região da Substância Nigra), na qual há perda progressiva de neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, resultando em desafferentação dopaminérgica da gânglia basal e levando, assim, aos clássicos distúrbios motores da DP (ALEXANDER; 2004)(KALIA; 2015)(POSTUMA, 2017).

Embora a Doença de Parkinson seja diagnosticada por suas manifestações motoras características (DA SILVA; 2016), os sintomas não motores estão presentes na maioria dos pacientes e, frequentemente, podem predominar na apresentação clínica (POSTUMA; 2015)(BERG, 2015). Entre eles, estão alterações do olfato e disfunções autonômicas (SVEINBJORNSDOTTIR, 2016)(DA SILVA; 2016). Por isso, conceitualmente, a DP passa a ser considerada uma desordem multissistêmica (DA SILVA; 2016).

Parkinsonismo é definido como uma desordem com bradicinesia associada a sinais e sintomas extrapiramidais, como tremor de repouso, rigidez, hipocinesia e instabilidade postural (DA SILVA; 2016)(DICKSON, 2012)(RUONALA, 2014). Os critérios

diagnósticos, como os do *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*, definem se o parkinsonismo é atribuível à Doença de Parkinson (DA SILVA; 2016). O diagnóstico padrão-ouro é clínico, e o uso de exames complementares é um assunto muito discutido (POSTUMA; 2015).

O parkinsonismo é uma das síndromes neurológicas crônicas mais prevalentes em idosos, e a Doença de Parkinson é a causa mais comumente identificada (BARBOSA, 2006). A precisão do diagnóstico varia de acordo com a duração da doença, idade do paciente e experiência médica. Além disso, o erro no diagnóstico pode ser atribuído ao não reconhecimento de outras patologias que podem causar parkinsonismo neurodegenerativo secundário ou à ausência de um verdadeiro distúrbio parkinsoniano progressivo, como Tremor Essencial. No último critério diagnóstico, explicita-se a necessidade de exames complementares para auxiliar no diagnóstico clínico (POSTUMA; 2015).

Os estudos neurofisiológicos surgiram na década de 1970 como ferramentas complementares no estudo dos distúrbios do movimento (GRIPPE, 2020). Além disso, eles vêm sendo usados em pacientes com doença de Parkinson desde a década de 90 na tentativa de avaliar a execução dos movimentos e sua incapacidade de gerar comando motor apropriado a partir da eletromiografia (VALLS-SOLÉ, 1994). Ao contrário da maioria dos exames, estudos associando reflexo de piscamento, eletromiografia de superfície e potencial evocado podem ajudar a diferenciar a doença de Parkinson de três dos seus principais diagnósticos diferenciais: atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticobasal (VALLS-SOLÉ, 2000).

Portanto, medidas neurofisiológicas podem ser empregadas no auxílio do diagnóstico da doença de Parkinson. Mas, apesar de terem sido desenvolvidos desde a década de 90, os registros de distúrbios do movimento ainda são subutilizados na prática clínica. Sua aplicação poderia, além de gerar um refinamento no diagnóstico, contribuir para um melhor entendimento sobre a fenomenologia da DP (GRIPPE, 2020)(APARTIS, 2013) .

O estudo desses registros num maior número de pacientes com uma técnica padronizada para chegar a um valor normativo é extremamente importante para ampliar a confiabilidade e o uso dessa ferramenta na prática clínica.

O presente estudo tem como objetivo validar o uso de estudos neurofisiológicos no diagnóstico da doença de Parkinson. Para isso, buscou-se descrever os dados epidemiológicos dos pacientes portadores desta patologia e de pacientes controle sem a doença para correlação com os resultados de estudos neurofisiológicos; avaliar o período cutâneo silente nos pacientes com doença de Parkinson e pacientes do grupo controle; realizar análise eletrofisiológica do tremor, com acelerômetros triaxiais e eletrodos de eletroneuromiografia de superfície nos pacientes portadores da doença de Parkinson; além de formular um protocolo para uso na prática clínica.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Doença de Parkinson resulta da interação de fatores genéticos e ambientais, e é considerada um distúrbio neurodegenerativo lentamente progressivo que começa anos antes do diagnóstico, implicando diversas áreas neuroanatômicas, e se manifestando com uma ampla gama de sintomas (KALIA, 2015). Seu diagnóstico é realizado em três etapas: caracterização da síndrome parkinsoniana, exclusão de outras formas de parkinsonismo e confirmação do diagnóstico clínico com base na resposta terapêutica à levodopa e na evolução da doença (DA SILVA, 2016)(POSTUMA, 2017).

Essa patologia cursa com sintomas motores, sendo o quadro de parkinsonismo o achado mais comum, e não motores, como depressão, distúrbio comportamental do sono REM e disfunções autonômicas (LEVIN, 2009)(DA SILVA; 2016)(BERG, 2015). Alguns desses sintomas precedem a disfunção motora em mais de uma década (KALIA, 2015; SVEINBJORNSDOTTIR, 2016).

Acredita-se que a doença resulta da degeneração progressiva dos neurônios em regiões suscetíveis do cérebro (PRINGSHEIM, 2014; KALIA, 2015). Uma base genética que fundamenta essa teoria pode ser encontrada em mais de 10% de indivíduos com Parkinson de início jovem, e a proporção de casos geneticamente relacionados pode

aumentar para mais de 40% se o início da doença for antes dos 30 anos (RADHAKRISHNAN, 2018).

Seu processo patológico geralmente começa em estruturas não-aminérgicas do cérebro ou do sistema nervoso periférico, quando predominam os aspectos não motores (POSTUMA, 2015). Essas regiões participam anatômica e funcionalmente em circuitos específicos que envolvem o tálamo e áreas corticais (podendo ser divididas em circuitos motor, associativo e límbico, dependendo da área cortical envolvida) (GALVAN, 2008).

O processo neuropatológico mais comum é marcado pela presença de formações imunorreativas de alfa-sinucleína, as quais aparecem como tipos específicos de neuritos de Lewy dentro das células, como estruturas espiculadas, corpos pálidos e corpos de Lewy no soma de neurônios acometidos (BRAAK, 2006).

A DP pode ser dividida nos estágios de doença pré-clínica, prodrômica e clínica. A doença pré-clínica se refere a um estado no qual o processo fisiopatológico já teve início, mas nenhum sintoma ou sinal é evidente. A DP clínica é a presença de parkinsonismo neurodegenerativo. Já na prodrômica, sintomas ou sinais de neurodegeneração estão presentes, mas não estão no limiar para DP clínica (POSTUMA, 2017).

O diagnóstico precoce é definitivamente importante, já que o tratamento deve ser instituído o quanto antes, a fim de desacelerar o processo de perda de células dopaminérgicas e diminuir os sintomas com a postergação do Levodopa (SCHAEFER, 2020).

A precisão do diagnóstico clínico de DP nos últimos 25 anos permaneceu abaixo do ideal, sem melhora substancial em estudos recentes, com apenas 8 em cada 10 pacientes com parkinsonismo diagnosticados corretamente. A precisão do diagnóstico foi varia consideravelmente de acordo com a duração da doença e do acompanhamento médico, idade do paciente, evolução da compreensão sobre a patologia e experiência do clínico, sendo um pouco mais alta quando o diagnóstico é

fornecido por especialistas em distúrbios do movimento (POSTUMA, 2015)(RIZZO, 2016).

Em geral, o valor preditivo positivo do diagnóstico feito por neurologistas varia de 65% a 90% no primeiro diagnóstico, e 75% a 99% no diagnóstico final, sendo que, dentre os diversos estudos que avaliaram a precisão do diagnóstico clínico na DP, a validação patológica mais abrangente geralmente requer a identificação de deposição de sinucleína (POSTUMA, 2017).

O diagnóstico da DP é eminentemente clínico, feito principalmente pelo exame físico. Atualmente, existem dois principais meios de avaliação clínica, os Critérios do Banco de Cérebro para Doença de Parkinson do Reino Unido e os Critérios Diagnósticos do Instituto Nacional de Neurologia de Doenças Neurológicas e AVC (BANKS, 2019). Alguns dados importantes para determinação do diagnóstico são simetria do tremor e a parte do corpo afetada, mas a frequência do tremor é um recurso diagnóstico fundamental, e sua avaliação apenas pela observação ao exame clínico é desafiadora e, por isso, uma avaliação objetiva requer medidas eletromiográficas ou acelerometria (ARAÚJO, 2016).

Para pacientes em estado neurodegenerativo, que pode eventualmente levar à DP, os sinais ou sintomas motores clássicos para o diagnóstico clínico ainda não estão avançados o suficiente para serem definidos por meio dos critérios clínicos e, infelizmente, podem ser confundidos com outras patologias, como Tremor Essencial e Parkinsonismo induzido por drogas, ou até mesmo com pacientes idosos saudáveis (BANKS, 2019)(HEINZEL, 2019). Portanto, foi reconhecido que há necessidade de procurar outras características, fora as motoras, para o diagnóstico de DP nesses estágios iniciais e que os critérios deveriam ser criados para os estágios prodrômicos e clínicos (POSTUMA, 2017).

Há diversos marcadores de risco para o estágio prodrômico da doença de Parkinson, como PET/SPECT dopaminérgico anormal, perda olfatória, constipação, sonolência diurna excessiva, hipotensão sintomática e parkinsonismo subliminar no exame de especialista. Entretanto, a razão de verossimilhança difere para cada marcador, a depender da idade, sexo e etnia do paciente analisado. Além disso, a

heterogeneidade dos estados prodrômicos ainda deve ser investigada mais detalhadamente (HEINZEL, 2019).

A polimiografia é a primeira etapa para registrar os distúrbios do movimento, além de ter importante papel na classificação da natureza dos tremores orgânicos, principalmente em casos atípicos, analisando as condições de ativação, repouso, ação, intenção ou tarefa específica. Depois, pode-se usar uma eletromiografia (EMG) de superfície de alguns músculos relevantes, juntamente com registro do movimento com um acelerômetro (Acc) e análise clínica para determinar a natureza do distúrbio com precisão (APARTIS, 2013).

Desde 1994, Valls-Sollé já forneceu evidências de anormalidades do controle motor e de excitabilidade tônica em pacientes com Doença de Parkinson a partir de estudos neurofisiológicos e, em 2000, já conseguiu afirmar que esses estudos são extremamente importantes para avaliar distúrbios do Sistema Nervoso Periférico, considerando que qualquer distúrbio do movimento pode ser monitorado por EMG (VALLS-SOLÉ, 2000).

A eletromiografia de superfície é um método não invasivo primariamente usado em ambientes clínicos para entender melhor a fisiopatologia da disfunção neuromuscular, além de diagnosticar e avaliar a progressão da disfunção motora no Parkinson (HIRAM, 2019). Além disso, segundo o novo artigo de Vescio (2021), a EMG feita com eletrodos de superfície é o exame padrão-ouro para análise de tremores, sendo a frequência o parâmetro mais avaliado (VESCIO, 2021).

Os métodos para a análise clássica da EMG e dos sinais cinemáticos incluem medidas baseadas na amplitude e espectrais, os quais permitem determinar a força da ativação muscular, velocidade de condução muscular, taxa de disparos de unidades motoras e fadiga (RUONALA, 2018). Os eletrodos são colocados em pares, nos músculos agonistas e antagonistas que participam do movimento (VIAL; 2019)(GRIPPE, 2020).

Esse exame também pode informar acerca de componentes periféricos ou centrais do tremor, ao analisar mudanças em sua frequência ao longo da aplicação de um

protocolo quando, por exemplo, adiciona-se peso no membro avaliado. Isso possibilita a geração de informações objetivas, reproduzíveis e diagnósticas sobre tremores (VIAL; 2019)(RUONALA, 2014).

O sinal de EMG parkinsoniano muda para um sinal de controle saudável ao aumentar a carga nas mãos dos sujeitos, e isso está de acordo com o principal sintoma da doença de Parkinson: tremor de repouso, geralmente unilateral, com frequência entre 4 e 7 Hz, que desaparece sob carga, mas pode reaparecer como tremor postural (RUONALA, 2014)(VIAL; 2019). Já foi demonstrado que os sinais eletromiográficos em pacientes com DP contém maior atividade tônica basal e ativações súbitas e rítmicas do que em pessoas saudáveis; apresentando, ainda, sinal irregular (SAIKA, 2019)(RUONALA, 2013)(RUONALA, 2014).

Embora seja um exame oneroso e que demanda tempo, necessitando de profissionais especializados e qualificados, pode-se ter uma boa determinação da causa do tremor, por exemplo, ao se analisar a fase do tremor de repouso. Em pacientes com DP, ela é alternada, enquanto é síncrona em pacientes com Tremor Essencial (VESCIO, 2021). Além disso, possibilita determinar a presença de componentes mecânicos ou centrais do tremor (VIAL; 2019).

Quando há hiperatividade muscular, como no caso da doença de Parkinson, nem sempre ela tem expressão clínica, podendo ficar evidente apenas quando uma EMG é realizada por causa de sintomas que podem ou não estar relacionados à hiperatividade muscular. Portanto, é importante que os médicos estejam atentos para as alterações e sua significância, pois mesmo que não aparente estar diretamente relacionados ao problema que levou o paciente a realizar o exame, pode revelar um processo subjacente de relevância diagnóstica, como o Parkinson em suas fases iniciais (VALLS-SOLÉ, 2004).

Outro parâmetro importante a ser avaliado é o Período Cutâneo Silente (CSP), caracterizado por uma inibição transitória na atividade eletromiográfica causada pela estimulação nervosa periférica, que pode induzir reflexos de latência curta ou longa. Este reflexo inibitório é mediado ao nível da coluna vertebral, com um arco aferente fornecido por fibras de A-delta, e um arco eferente fornecido por alfa-motoneurônios.

Os CSPs dos membros superiores constituem a parte inibitória de um complexo mecanismo de reflexo protetivo pré-atencional, que opera sinergicamente em tempo hábil com reflexos cutâneos excitatórios de retirada, que servem para retrain a mão de um estímulo nocivo (KOFLE, 2019a)(URASAKI, 2021).

Para registro desses CSPs, o método mais comumente empregado é o uso de eletrodos de anel para estimular eletricamente os nervos cutâneos de um dedo. O ânodo é aplicado à falange distal e o cátodo à falange média, para estimular a parte mais distal do dedo. Quanto à intensidade do estímulo, a maioria dos estudos usa múltiplos do limiar sensorial do paciente, que corresponde à menor intensidade de estímulo percebida (KOFLE, 2019a).

As latências e a duração podem variar de cada traçado, dependendo de quando, durante seu ciclo de excitação, um determinado motoneurônio seria inibido. A magnitude da supressão da EMG pode ser expressa como o índice de supressão, determinado pela razão da amplitude média de EMG durante o CSP e a amplitude média de EMG durante o período de referência (KOFLE, 2019a).

Uma grande vantagem do CSP é seu alto grau de reprodutibilidade das gravações notados em estudos repetidos (KOFLE, 2019a)(PULLMAN, 1996). Além disso, apresenta grande interesse clínico, pois poderia avaliar segmentos e componentes de nervos sensoriais que não são bem avaliados por métodos eletrodiagnósticos padrão (KOFLE, 2019b).

Atualmente, sua análise têm ganhado cada vez mais importância, pois apresenta diversas aplicações clínicas, sendo as mais importantes o diagnóstico funcional de disfunções intramedulares e a avaliação de neuropatias de pequenas fibras. Os CSPs foram estudados em diversos distúrbios do movimento, incluindo doença de Parkinson e Tremor Essencial (KOFLE, 2019b).

Pacientes com doença de Parkinson idiopática têm CSPs de latência de início normal no abductor curto do polegar após estimulação, mas alguns estudos observaram atraso na latência final, o qual foi mais pronunciado no lado mais afetado. Esse atraso foi normalizado com uso de levodopa (KOFLE, 2019b).

3 MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa descritiva, quantitativa e de caráter exploratório; caracterizada como um estudo transversal, com coleta de dados para validação de protocolo de exames neurofisiológicos no diagnóstico da Doença de Parkinson (DP). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (IHBDF), incluída no Anexo A. Esse estudo foi realizado por dois acadêmicos de medicina do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) sob supervisão médica, na sala de Eletromiografia, no Ambulatório de Neurologia do IHBDF, em pacientes em seguimento no IHB-DF com diagnóstico clínico confirmado de doença de Parkinson e em pacientes-controle saudáveis. A coleta ocorreu no período de Outubro de 2020 a Julho de 2021.

O grupo controle foi composto por indivíduos sem comorbidades neurológicas ou psiquiátricas.

O grupo de pacientes com Doença de Parkinson teve como critérios de inclusão: (1) pacientes maiores de 18 anos; (2) cientes do estudo e que assinarem o TCLE; (3) com diagnóstico de doença de Parkinson idiopática pelos critérios da Sociedade Internacional de Doença de Parkinson (POSTUMA, 2015), avaliado por um médico especialista em transtornos do movimento. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: (1) pacientes com outras comorbidades neurológicas prévias não relacionadas à doença de Parkinson; (2) pacientes com confirmação de outros diagnósticos diferentes do diagnóstico de Parkinson idiopático após seguimento clínico; (3) pacientes com Diabetes ou diagnóstico prévio de neuropatia periférica.

Os dados epidemiológicos coletados dos pacientes com DP foram: idade, sexo, comorbidades, tempo de doença, primeiro sintoma percebido pelo paciente e medicamentos utilizados. Já dos pacientes do grupo controle, os dados coletados foram idade, sexo, comorbidades e medicamentos utilizados.

Foram utilizadas duas análises: análise da duração do período cutâneo silente e análise eletrofisiológica do tremor, com acelerômetros triaxiais e eletrodos de eletroneuromiografia de superfície. O protocolo para cada uma delas foi:

Análise do período cutâneo silente

Usou-se eletrodos de anel para estimular os nervos cutâneos do quinto quirodáctilo em ambas as mãos, com o ânodo aplicado à falange distal e o cátodo à falange média. Iniciava-se pela mão direita, seguida da mão esquerda. Além de eletrodos de anel, utilizou-se eletrodos de eletroneuromiografia de superfície para analisar a contração do músculo abductor do dedo mínimo.

A intensidade do estímulo foi determinada a partir do limiar sensorial, que é a menor intensidade de estímulo percebida pelo paciente. O valor do limiar sensorial foi multiplicado por 20, a fim de extrair períodos cutâneos silentes persistentemente estáveis a cada estímulo.

Solicitava-se para o paciente manter os dedos afastados durante a aplicação dos estímulos, especialmente o dedo mínimo, totalizando 7 estímulos em cada mão.

Análise eletrofisiológica do tremor

Registra-se o próprio movimento, a partir do acelerômetro, e a atividade dos músculos que podem estar produzindo o movimento, a partir dos eletrodos de eletroneuromiografia de superfície.

Os eletrodos foram posicionados na topografia dos músculos flexor ulnar do carpo e extensor radial do carpo e, os acelerômetros, no dorso de ambas as mãos.

Para realização da gravação do tremor, dividimos o protocolo em X etapas:

1. Com o paciente sentado em uma cadeira e com ambos os antebraços pronados e apoiados nos apoios de braço da cadeira, deixando as mãos livres, sem tocar na cadeira, e completamente relaxadas, gravamos o tremor em repouso, em duas sessões de 30 segundos.
2. Ainda nessa posição, solicitamos aos pacientes para estender o punho contra a gravidade enquanto mantinham o antebraço pronado e apoiado, com a mão estendida além da borda do apoio. Com isso, gravávamos o tremor postural, em duas sessões de 30 segundos.

3. Para separar os componentes do tremor periférico do central, registramos o tremor com uma carga de 0,5 kg.
 - a. No primeiro registro de 30 segundos, o paciente mantinha o punho do membro superior direito estendido contra a gravidade e o antebraço pronado e apoiado, com a mão estendida além da borda do apoio. O membro superior esquerdo era mantido apoiado na cadeira, mas com a mão relaxada, estendida além da borda do apoio. O peso era posicionado no dorso da mão direita.
 - b. No segundo registro de 30 segundos, o paciente mantinha o punho do membro superior esquerdo estendido contra a gravidade e o antebraço pronado e apoiado, com a mão estendida além da borda do apoio. O membro superior direito era mantido apoiado na cadeira, mas com a mão relaxada, estendida além da borda do apoio. O peso era posicionado no dorso da mão esquerda.
4. Por último, para o registro do tremor de ação, o paciente é instruído a flexionar e estender a mão lenta e continuamente, para que a baixa frequência registrada deste movimento voluntário possa ser reconhecida e separada da frequência do tremor. Utilizou-se o ritmo de um metrônomo de 120 bpm. A mão direita era avaliada primeiro, por 30 segundos, e a esquerda mantinha-se relaxada. No segundo momento, essa relação era invertida, e gravava-se o tremor por mais 30 segundos.

Quanto à abordagem estatística, avaliou-se a distribuição da amostra com o teste de kolmogorov-smirnov que mostrou-se não-normal, por isso foram utilizados testes não paramétricos.

O teste de Mann-whitney foi utilizado para comparar os valores de latências inicial, final e duração do período cutâneo silente entre os grupos Parkinson e controle. Foram consideradas diferentes amostras quando o erro foi menor que 5%, $p < 0,05$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise epidemiológica dos indivíduos estudados

Em relação ao sexo dos pacientes com Doença de Parkinson, 45.5% são do sexo feminino (20 pacientes), e 54.5% do sexo masculino (24 pacientes). Já no grupo controle, 62.5% são do sexo feminino (15 indivíduos), e 37.5% do sexo masculino (9 indivíduos). Esses dados foram explicitados nos gráficos 1 e 2.

Pacientes com Doença de Parkinson

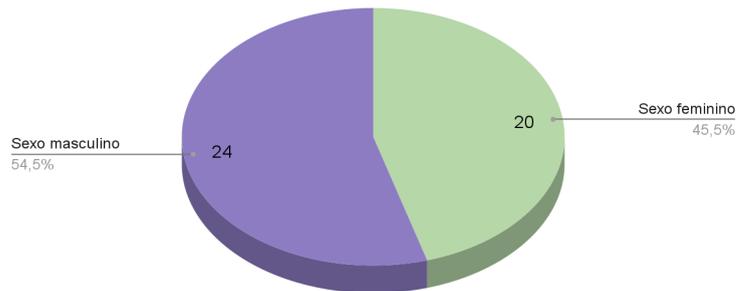


Gráfico 1

Pacientes do grupo controle

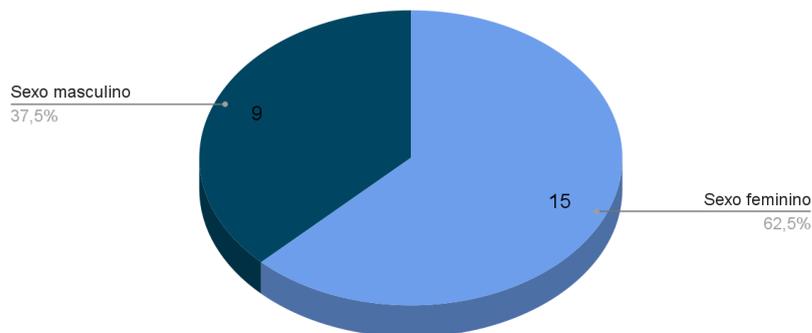


Gráfico 2

Quanto à idade dos voluntários, cerca de 2% dos pacientes com DP estavam na faixa etária de 20 a 30 anos, 6% entre 41 e 50 anos, 15% entre 51 e 60 anos, 44% entre 61 e 70 anos, e 28.8% entre 71 e 80 anos. Isso vai de acordo com os achados da literatura pois, como já foi discutido, a DP afeta mais comumente a população acima dos 65 anos (POEWE; 2017) (SVEINBJORNSDOTTIR, 2016)(HIRSCH; 2016).

No grupo controle, aproximadamente 41.6% estavam entre 20 e 30 anos, 41.6% entre 31 e 40 anos, 11.1% entre 41 e 50 anos, 8.8% entre 51 e 60 anos, e 8.8% entre 61 e 70 anos; assim como foi mostrado no gráfico 3.

A grande presença de pacientes jovens dentre o grupo controle se deve a pandemia de COVID-19, que inviabilizou a participação de pacientes com idade compatível com a maioria dos pacientes com DP para o grupo controle, pois muitos compareceriam apenas para serem examinados em uma sala fechada do hospital. Devido a isso, utilizamos quase que exclusivamente estudantes de medicina e residentes dispostos a participar, além de acompanhantes dos pacientes com DP.

Distribuição etária

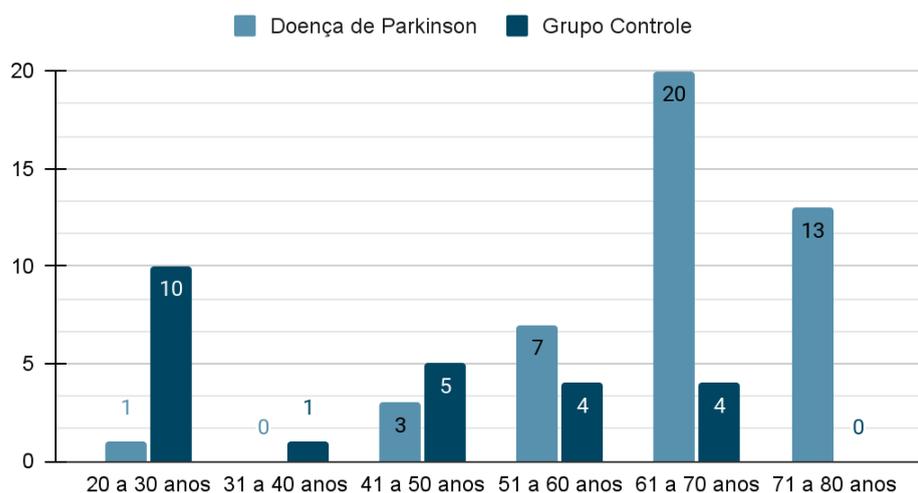


Gráfico 3

Os pacientes com DP apresentaram algumas patologias associadas, sendo as principais o Diabetes Mellitus (14 pacientes), Hipertensão Arterial Sistêmica (23 pacientes), Dislipidemia (5 pacientes), Transtorno Depressivo Maior (8 pacientes). Apenas 4 pacientes do grupo eram portadores de alguma patologia, sendo elas: Hipertensão Arterial Sistêmica, Dislipidemia, Hipotireoidismo e Artrose; tal qual ilustrado pelo gráfico 4.

Comorbidades

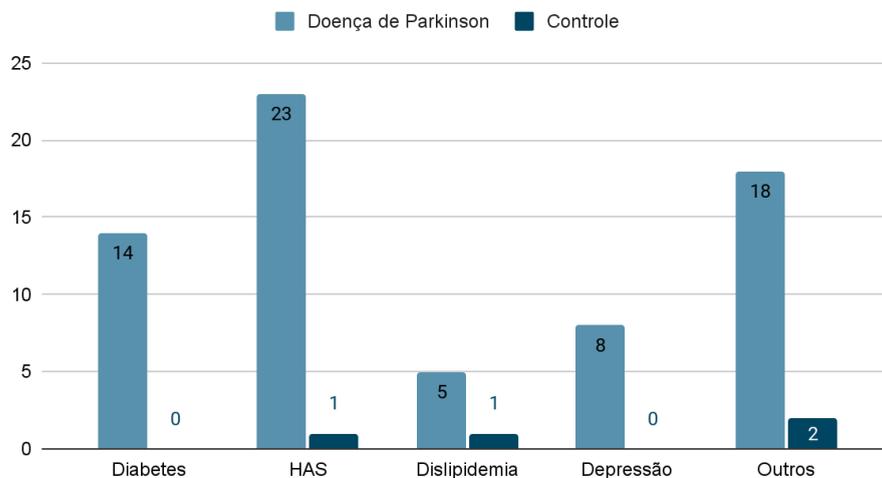


Gráfico 4

4.2 Evolução da Doença de Parkinson nos pacientes estudados

O tempo médio de doença foi de 8.6 anos, sendo o máximo 23 anos, e o mínimo 6 meses. Em consideração ao primeiro sintoma notado pelos pacientes, 31 deles (68.89%) notaram o tremor como primeiro sintoma, 6 (13.3%) notaram rigidez, 2 (4.4%) notaram bradicinesia, 1 paciente notou cansaço e 1, alteração postural.

Sobre os medicamentos utilizados (gráfico 5), 86.67% dos pacientes com DP fazem uso de Levodopa, 31.1% de agonistas dopaminérgicos, 11.1% Azilect, 28.89% Amantadina, 28.89% Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), 11.1% Antidepressivos Tricíclicos, 8.89% Anticolinesterásicos, e 17.78% fazem uso de Cloridrato de Duloxetina.

Medicamentos Utilizados

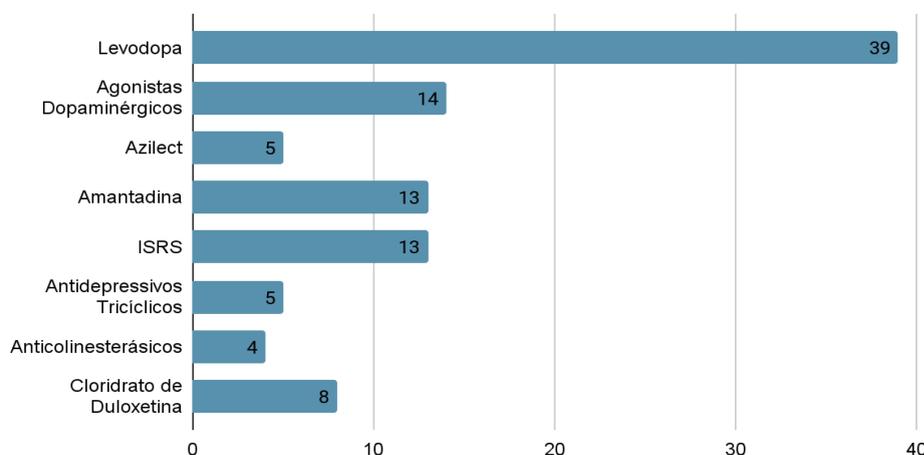


Gráfico 5

4.3 Análise do Tremor

Em nosso trabalho, o padrão de tremor avaliado ao tanto ao repouso e quanto a postura apresentaram maior distribuição na faixa de 4 a 6 Hz (Gráfico 6). Em relação à literatura que analisamos, a faixa de frequência do tremor do Parkinson ao repouso está dentro do esperado, que seria entre 4 e 7 Hz, assim como era previsto o reaparecimento dele como tremor postural. A média das frequências do tremor postural foi de cerca de 6,16 Hz, sendo o valor máximo de 11,4 e o mínimo de 3,6 Hz, o que demonstra que a média também está de acordo com os valores encontrados na literatura (VIAL, 2019).

No estudo de Nisticò et. al (2016), por exemplo, também foi realizada análise eletrofisiológica de pacientes com DP, avaliando os parâmetros do tremor, como amplitude e duração. Esse artigo determinou que o tremor em repouso dos pacientes com DP teve como características a frequência de 4.69 ± 0.37 e amplitude de 0.41 ± 0.20 .

Entretanto, um aspecto interessante a ressaltar é que ao mudar do repouso para a postura sem carga, aumentou de 4 para 12 o número de tremores com frequência entre 6 e 8 Hz, que representa um aumento de 9,3% para cerca de 27,9%, e reduziu de 24 para 18 o número de pacientes com tremor com frequência entre 4 e 6 Hz, ou seja, passou de 55,81% para 41,86% dos pacientes.

Comparando o tremor de repouso à média dos tremores de ambas as mãos contra a carga, pode-se identificar que em 23 situações dentre 43 (53,49%), a diferença entre as frequências dos tremores foi maior 1 Hz, o que é considerado uma variação relevante, pois determina que este pico é causado por uma oscilação mecânica, visto que segue as regras da frequência natural (VIAL, 2019).

Já na comparação do tremor de repouso à média dos tremores a movimentação da mão em 2 Hz, identificam-se 21 situações dentre 43 em que a diferença entre as frequências dos tremores foi maior 1 Hz, o que, embora não tenha base teórica pela literatura que citamos, demonstra ainda um bom valor comparativo.

Avaliação do Tremor

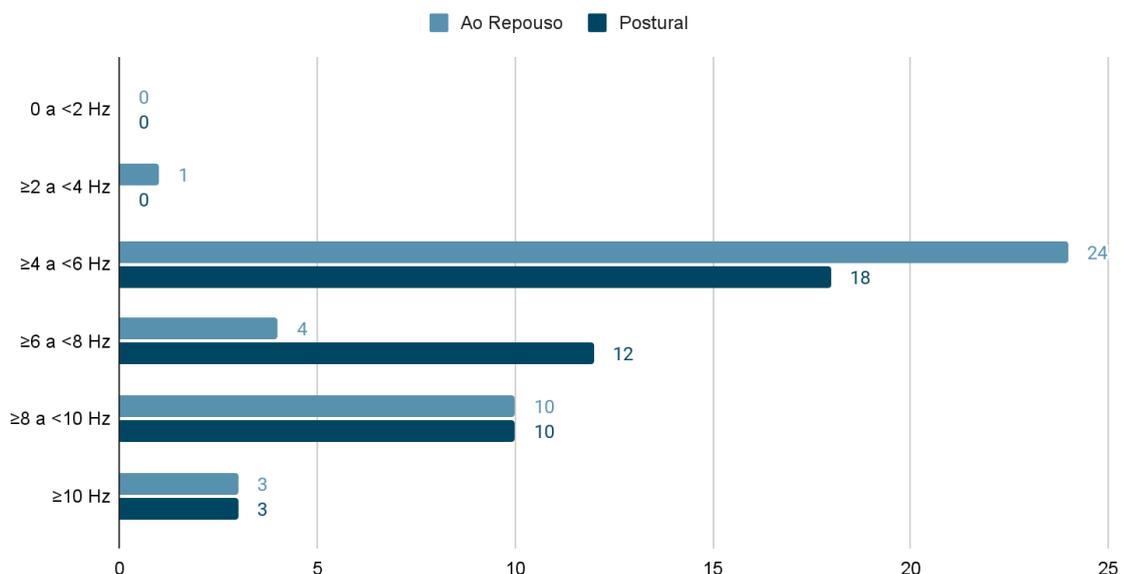


Gráfico 6

Enquanto isso, nas análises unilaterais contra carga (Gráfico 7), a faixa com maior concentração de pacientes permaneceu sendo a de 4 a 6 Hz, tanto no membro superior direito quanto no esquerdo, embora tenha havido um aumento do número dos pacientes nas faixas >6 Hz, também em ambos os membros. Ademais, ao se realizar a média geral dos valores obtidos da média do tremor contra carga de cada paciente, obtém-se frequência média de 6,61 Hz.

Já na análise do tremor ao realizar movimentos a 2 Hz (Gráfico 8), houve uma transição do padrão, pois a faixa de frequência de tremor mais concentrada passou a ser a de 8 a 10 Hz, com redução visível das faixas de frequência menores. Além disso, a média geral dos valores desse tremor girou em torno de 7,26 Hz.

Avaliação do Tremor (Direita e Esquerda)

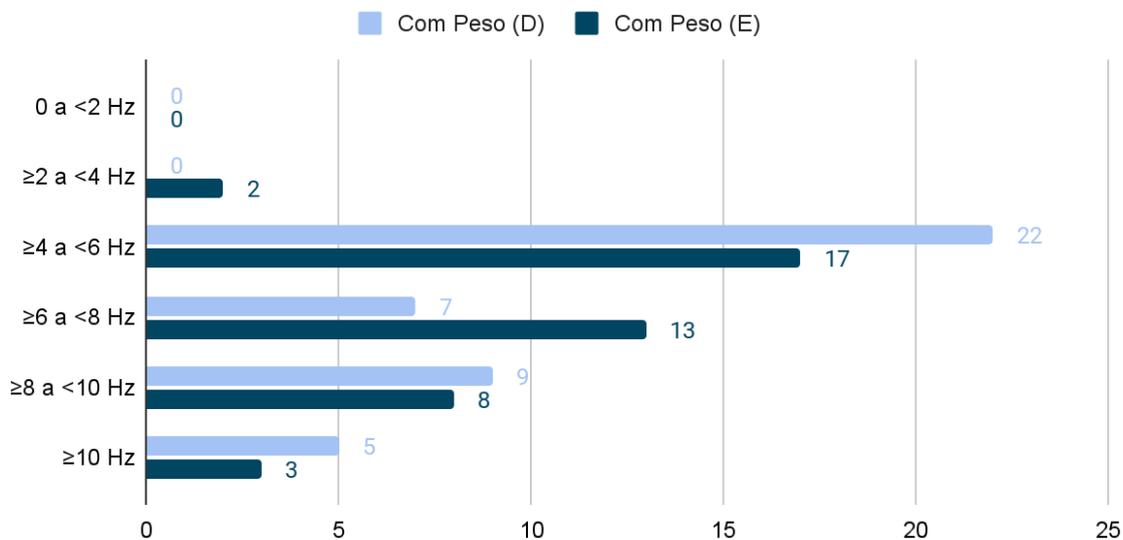


Gráfico 7

Além disso, o tremor na postura contra carga foi mais prevalente do lado direito, 20 pacientes, enquanto em 18 pacientes foi mais prevalente o lado esquerdo. 5 pacientes apresentaram tremor em igual intensidade nos dois lados. Já em relação à movimentação da mão a 2 Hz, a maior prevalência foi no lado esquerdo com 18 pessoas contra 14 pacientes com predominância do direito e 8 pacientes com igualdade do tremor entre os membros, além de 4 pacientes em quem não foi possível realizar essa avaliação (Gráfico 8).

Avaliação do Tremor (Direita e Esquerda)

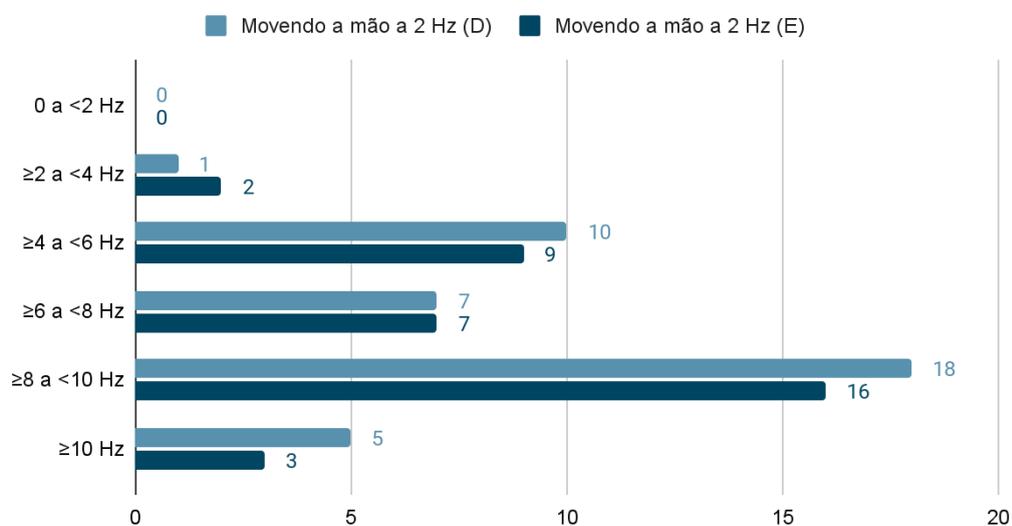


Gráfico 8

Análise do período cutâneo silente

Os resultados do Período Cutâneo Silente (CSP) analisados foram comparados quanto à sua latência de início e a latência final, como foi demonstrado na Tabela 1 a partir do teste de Mann-Whitney. Adicionalmente, comparamos essas latências nos pacientes com DP e do grupo controle, determinando sua média, mediana e desvio-padrão para cada lado (Tabela 2).

Tabela 1: Avaliação estatística CSP.

		Statistic	p
CSP INICIAL D	Mann-Whitney U	310	0.060
CSP FINAL D	Mann-Whitney U	212	<.001
DURAÇÃO D	Mann-Whitney U	330	0.085
CSP INICIAL E	Mann-Whitney U	256	0.013
CSP FINAL E	Mann-Whitney U	249	0.009
DURAÇÃO E	Mann-Whitney U	371	0.384

CSP: Período cutâneo silente; D: direita; E: esquerda

Tabela 2: Descrição do CSP

	Group	N	Mean	Median	SD	SE
CSP INICIAL D	P	38	90.3	82.6	24.4	3.96
	C	23	77.4	77.2	10.1	2.11
CSP FINAL D	P	38	148.1	146.0	24.8	4.02
	C	23	127.3	128.0	12.5	2.61
DURAÇÃO D	P	39	56.2	58.3	18.2	2.92
	C	23	49.9	49.4	10.3	2.15
CSP INICIAL E	P	38	87.7	83.3	19.4	3.15
	C	22	77.4	77.6	11.6	2.48
CSP FINAL E	P	38	145.2	139.5	23.0	3.72
	C	22	130.0	130.0	13.0	2.78
DURAÇÃO E	P	39	56.0	55.2	19.2	3.07
	C	22	52.6	51.2	10.4	2.21

CSP: Período cutâneo silente; D: direita; E: esquerda

O resultado dos dados dos CSPs do abductor curto do polegar direito permitem concluir que, na amostra estudada, a latência inicial e a final são suficientemente diferentes em pacientes com DP e pacientes do grupo controle para serem utilizadas como critérios de diferenciação, o que foi demonstrado nos Gráficos 9 e 10. Entretanto, assim como ilustrado pelo Gráfico 11, a duração do CSP à direita não apresentou diferenças significativas entre os grupos.

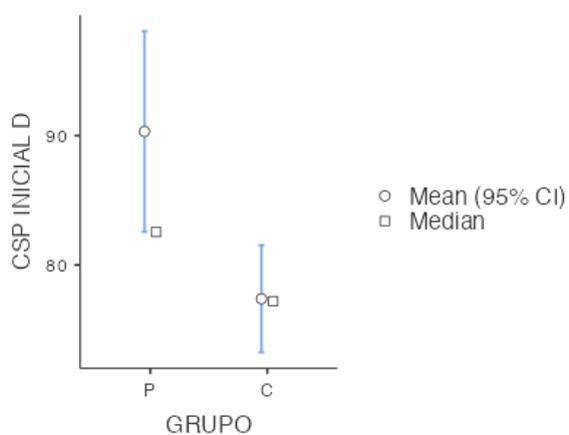


Gráfico 9 - CSP inicial à direita

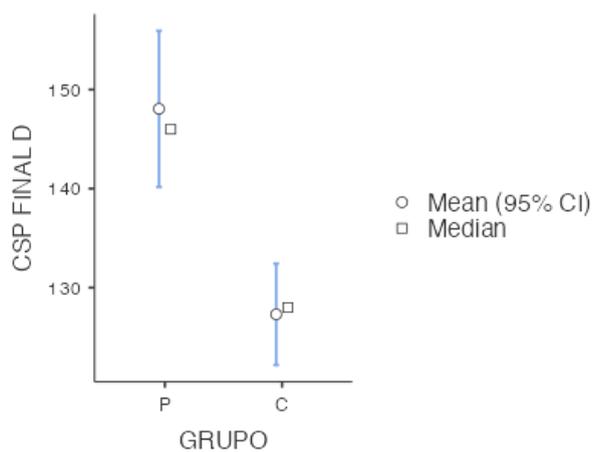


Gráfico 10 - CSP final à direita

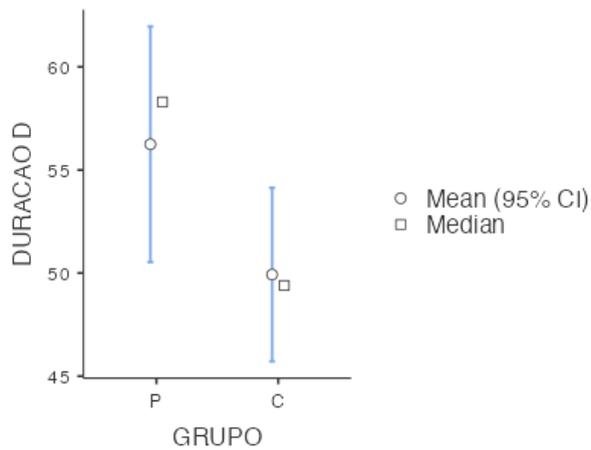


Gráfico 11 - duração do CSP à direita

Quanto aos CSPs do abductor curto do polegar esquerdo, notamos diferença expressiva na latência final dos pacientes com DP e pacientes do grupo controle, mas isso não foi tão importante quando a latência final foi examinada (Gráficos 12 e 13). Além disso, a duração do CSP à esquerda também não foi suficientemente diferente para servir como critério de análise (Gráfico 14).

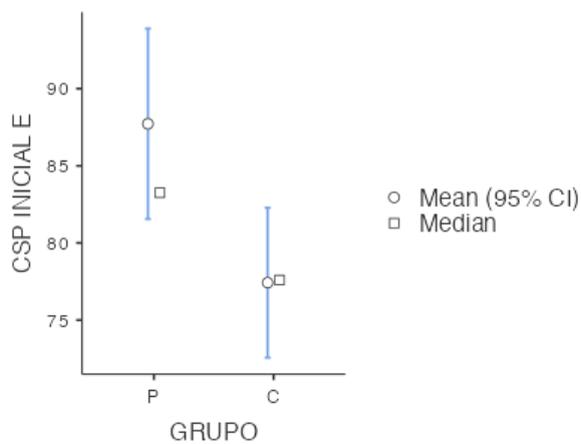


Gráfico 12 - CSP inicial à esquerda

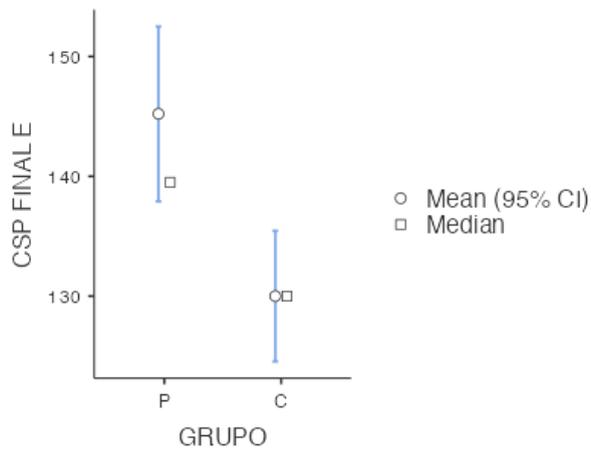


Gráfico 13 - CSP final à esquerda

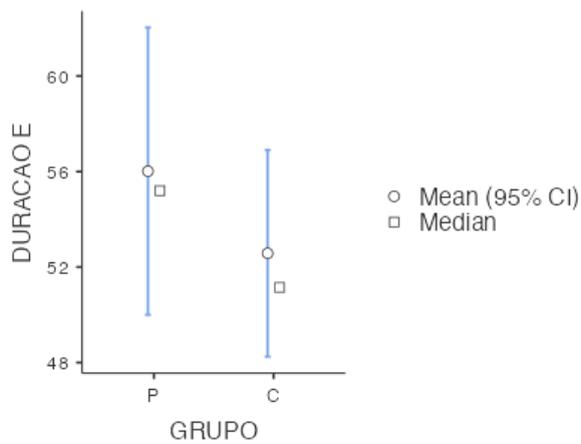


Gráfico 14 - duração do CSP à esquerda

Os resultados encontrados vão ao encontro com os dados expostos no estudo de Kofler, que também observou esse atraso na latência final do CSP. Entretanto, ele também observou uma latência de início normal nos pacientes com DP (KOFLER, 2019b). Em nosso estudo, essa discrepância pode ser explicada pela diferença significativa de idade entre os pacientes dos dois grupos avaliados.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A contribuição dos estudos neurofisiológicos, como a EMG, ajuda a definir melhor a fenomenologia dos diferentes tipos de distúrbios do movimento, complementando o exame clínico (GRIPPE, 2020) e, embora existam diversos argumentos para implementar essa

técnica, ela não está amplamente disponível e, em muitos casos, é feita apenas para fins de pesquisa (VIAL, 2019). Por isso, o estudo para estabelecer parâmetros claros e desenvolver diretrizes internacionais que ajudem a diagnosticar mais precocemente as causas de tremores é essencial em uma sociedade que vem envelhecendo e, conseqüentemente, vivencia o aumento da prevalência de patologias neurodegenerativas. Acreditamos que a implementação clínica dessas técnicas é fundamental para melhorar a precisão do diagnóstico de tremores e deve ser uma ferramenta disponível para neurologistas na área de distúrbios do movimento (VIAL, 2019).

REFERÊNCIAS

1. ALEXANDER G.E. Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004;6(3):259–280.
2. APARTIS, M. Clinical neurophysiology in movement disorders. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol. 111, Pages 87-92. Elsevier, 2013.
3. ARAÚJO, Rui; TÁBUAS-PEREIRA, Miguel; ALMENDRA, Luciano; *et al.* Tremor Frequency Assessment by iPhone® Applications: Correlation with EMG Analysis. *Journal of Parkinson's Disease,* v. 6, n. 4, p. 717–721, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27662333/>>.
4. BARBOSA, M.T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Movement Disorders,* v. 21, n. 6, p. 800-808, 2006.
5. BANKS, K. P., PEACOCK, J. G., CLEMENSHAW, M. N., & KUO, P. H. Optimizing the Diagnosis of Parkinsonian Syndromes With 123I-Ioflupane Brain SPECT. 2019. *American Journal of Roentgenology,* 1–11. doi:10.2214/ajr.19.21088
6. BERG, Daniela; POSTUMA, Ronald B.; ADLER, Charles H.; *et al.* MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders,* v. 30, n. 12, p. 1600–1611, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26474317/>>.
7. BRAAK, H.; *et al.* Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord.* 2006; 21:2042–2051.

8. CAMPOS, L.S.; et al. Clinical predictors of cognitive impairment and psychiatric complications in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73(5):390-395
9. DA SILVA, D.J et. al. Transtornos do Movimento: Diagnóstico e Tratamento. 2a Edição. Omnifarma Ltda, 2016.
10. DICKSON D.W. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8):a009258. Published 2012 Aug 1. doi:10.1101/cshperspect.a009258
11. GALVAN A, WICHMANN T. Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(7):1459–1474. doi:10.1016/j.clinph.2008.03.017
12. GRIPPE, Talyta et al . How can neurophysiological studies help with movement disorders characterization in clinical practice? A review. *Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo* , v. 78, n. 8, p. 512-522, Aug. 2020. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2020000800512&lng=en&nrm=iso>. Epub May 29, 2020. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20190195>.
13. HEINZEL, S., BERG, D., GASSER, T., CHEN, H., YAO, C., & POSTUMA, R. B. (2019). Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*. doi:10.1002/mds.27802
14. HIRAM C, JULIE N, MICHELLE M, CAROLINE C, CÔTÉ JULIE N. Abnormal Muscle Activity and Variability Before, During, and After the Occurrence of Freezing in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology* vol. 10 pág. 951. 2019 DOI:10.3389/fneur.2019.00951. ISSN:1664-2295
15. HIRSCH, L. et al. The incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2016; 46:292–300. DOI: 10.1159/000445751
16. KALIA, L.V.; LANG, A.E. Parkinson's disease. *The Lancet.* Published online. 386(9996):896–912. April 20, 2015. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
17. KOFLER, Markus e LEIS, A.A. e VALLS-SOLÉ, Josep. Cutaneous silent periods – Part 1: Update on physiological mechanisms. *Clinical Neurophysiology*, v. 130, n. 4, p. 588–603, Abr 2019a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30691969/>>.
18. KOFLER, Markus e LEIS, A. Arturo e VALLS-SOLÉ, Josep. Cutaneous silent periods – Part 2: Update on pathophysiology and clinical utility. *Clinical Neurophysiology*, v. 130,

- n. 4, p. 604–615, Abr 2019b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704842/>
19. LEVIN, J., KRAFCZYK, S., VALKOVIČ, P., EGGERT, T., CLAASSEN, J., & BÖTZEL, K. (2009). *Objective measurement of muscle rigidity in parkinsonian patients treated with subthalamic stimulation. Movement Disorders, 24(1), 57–63.* doi:10.1002/mds.22291
 20. NISTICÒ, R.; FRATTO, A.; VESCIO, B.; *et al.* Tremor pattern differentiates drug-induced resting tremor from Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 25, p. 100–103, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26895708/>.
 21. POEWE, W., SEPPI, K., TANNER, C. *et al.* Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17013 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
 22. POSTUMA, R.B. *et al.* MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2015; Vol. 30, No. 12.
 23. POSTUMA, Ronald B. ; BERG, Daniela. The New Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*, p. 55–78, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28554421/>.
 24. PULLMAN, S. L.; FORD, B.; ELIBOL, B.; *et al.* Cutaneous electromyographic silent period findings in brachial dystonia. *Neurology*, v. 46, n. 2, p. 503–505, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8614522/>.
 25. PRINGSHEIM, T. *et al.* The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement disorders*, v. 29, n. 13, p. 1583-1590, 2014.
 26. RADHAKRISHNAN D.M., GOYAL V. Parkinson's disease: A review. *Neurological Society of India* 2018;66, Suppl S1:26-35
 27. RUONALA, V., MEIGAL, A., RISSANEN, S. M., AIRAKSINEN, O., KANKAANPAA, M., & KARJALAINEN, P. A. (2013). *EMG signal morphology in essential tremor and Parkinson's disease. 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC).* doi:10.1109/embc.2013.6610861
 28. RUONALA V, PEKKONEN E, AIRAKSINEN O, KANKAANPÄÄ M, KARJALAINEN P.A., RISSANEN S.M. Levodopa-Induced Changes in Electromyographic Patterns in Patients with Advanced Parkinson's Disease. Publicado em *Frontiers in Neurology*; vol. 9; pág. 35. 2018. doi:10.3389/fneur.2018.00035. ISSN:1664-2295

29. RUONALA, V.; MEIGAL, A.; RISSANEN, S.M.; *et al.* EMG signal morphology and kinematic parameters in essential tremor and Parkinson's disease patients. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, v. 24, n. 2, p. 300–306, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24462391/>>.
30. SAIKA A, HUSSAIN M, BARUA AE, PAUL S. *International Journal of Engineering and Advanced Technology (IJEAT)*, Volume-8 Issue-6. August 2019. ISSN: 2249 – 8958
31. SCHAEFER, L.V., BITTMANN, F.N. Parkinson patients without tremor show changed patterns of mechanical muscle oscillations during a specific bilateral motor task compared to controls. *Sci Rep* 10, 1168 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57766-5>
32. SHRIMANKER I, TADI P, SÁNCHEZ-MANSO JC. Parkinsonism. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542224/>
33. SVEINBJORNSDOTTIR, Sigurlaug. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, v. 139, n. S1, p. 318-324, 2016.
34. URASAKI, Eiichirou; MIYAGI, Yasushi; KISHIMOTO, Junji. Effects of Medications and Subthalamic Nucleus-Deep Brain Stimulation on the Cutaneous Silent Period in Patients With Parkinson's Disease. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ner.13454>>.
35. VALLS-SOLÉ, J. *et al.* Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology*, April 1994; 44(4):735–735.
36. VALLS-SOLÉ J. Neurophysiological characterization of parkinsonian syndromes. *Neurophysiol Clin*. 2000; 30(6):352–67.
37. VALLS-SOLÉ, J., MONTERO, J. *Role of EMG evaluation in muscle hyperactivity syndromes. Journal of Neurology*, 251(3), 251–260. 2004. doi:10.1007/s00415-004-0380-9
38. VESCIO, B. *et al.* "Development and Validation of a New Wearable Mobile Device for the Automated Detection of Resting Tremor in Parkinson's Disease and Essential Tremor." *Diagnostics (Basel, Switzerland)* vol. 11,2 200. 29 Jan. 2021, doi:10.3390/diagnostics11020200

39. VIAL, Felipe et al. How to do an electrophysiological study of tremor. Clinical Neurophysiology Practice, v. 4, p. 134–142, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6923291/>>.

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal

INSTITUTO DE GESTÃO
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO
DISTRITO FEDERAL - IGESDF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VALIDAÇÃO DE PROTOCOLOS NEUROFISIOLÓGICOS PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Pesquisador: Talyta Cortez Grippe

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18510619.8.0000.8153

Instituição Proponente: INSTITUTO HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL -IHBD

Patrocinador Principal: INSTITUTO HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL -IHBD

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.565.103

Apresentação do Projeto:

Os estudos neurofisiológicos têm se tornado mais específicos nos últimos anos, com o aprimoramento de técnicas e criação de novos softwares é possível a utilização desses estudos como ferramentas de auxílio no diagnóstico de doenças diagnosticadas de maneira mais tardia. Assim, o resultado desses estudos pode colaborar para um diagnóstico e tratamento mais precoces, aumentando a taxa de efetividade e possivelmente reduzindo comorbidades. Nos últimos anos, novas técnicas têm se aprimorado para o diagnóstico de transtornos do movimento e avaliação de sintomas disautônômicos em diversas doenças, principalmente no Guillan Barré.

Trata-se de um estudo transversal para validação de protocolo de exames neurofisiológicos no diagnóstico e definição de prognóstico em transtornos do movimento, serão avaliados os pacientes recrutados a partir do ambulatório de distúrbios do movimento do HBDF e a partir de paciente encaminhados para o exame de eletroneuromiografia do HBDF. E estudo longitudinal de para avaliação da correlação do resultado do exame com o prognóstico da polineuropatia inflamatória aguda, com duração de 6 meses, a partir de pacientes com diagnóstico de Guillan Barré que serão recrutados a partir da data que forem encaminhados para realização eletroneuromiografia no HBDF com agendamento de visita de seguimento 6 meses após.

Endereço: SMHS Quadra 101 - Área Especial - Hospital de Base do DF
Bairro: ASA SUL **Município:** BRASÍLIA **CEP:** 70.335-900
UF: DF **E-mail:** cep.hbdf@gmail.com
Telefone: (61)3315-1675

Continuação do Parecer: 3.585.103

Sujeito da pesquisa: Pacientes em seguimento no HBDF com diagnóstico clínico confirmado de distonia primária, doença de Parkinson idiopática ou síndrome de Guillan Barré nos primeiros 7 dias de sintoma. Amostra 40 pacientes com diagnóstico clínico confirmado de distonia craniocervical, 40 pacientes com diagnóstico clínico confirmado de doença de Parkinson idiopática, 40 pacientes com suspeita clínica de Guillan Barré nos primeiros 7 dias de sintoma.

Hipótese: A validação de estudos neurofisiológicos para uso em protocolos na prática clínica pode auxiliar em diagnósticos mais precisos e mais precoces, além de permitir a avaliação de fatores prognósticos, permitindo um melhor cuidado dos pacientes.

Descrição dos protocolos neurofisiológicos a serem utilizados:

Protocolo avaliação intervalo RR (Software – NeuroMEP – NEUROSOFT); Protocolo avaliação teste SSR (Software – NeuroMEP – NEUROSOFT); Protocolo avaliação período silente (Software – NeuroMEP – NEUROSOFT); Protocolo de avaliação do potencial evocado somatossensorial (Software – NeuroMEP – NEUROSOFT); Protocolo de avaliação do reflexo do piscamento (Software – NeuroMEP – NEUROSOFT); Protocolo de avaliação do reflexo H; Protocolo de estudo do tremor com acelerômetro (Software – NeuroMEP – NEUROSOFT); Protocolo de avaliação do potencial de prontidão (software EEGLAB). Abordagem estatística: Será a avaliação padrão de distribuição dos resultados dentro do grupo. Curva ROC será utilizada para avaliar a especificidade e sensibilidade do estudo neurofisiológico em relação ao quadro clínico. Estudo de correlação entre o escore clínico e a escala objetiva de avaliação clínica.

Critério de Inclusão:

- Idade maior que 18 anos – todos os grupos- Pacientes que estiverem cientes do estudo e assinarem o TCLE – todos os grupos. Grupo Distonia:-
Portadores de distonia focal ou segmental – cervical e facial – pelos critérios de Albanese. Grupo Parkinson:
- Pacientes com diagnóstico de
doença de Parkinson idiopática pelos critérios da sociedade internacional de doença de Parkinson. Grupo Guillan Barré: - Pacientes com diagnóstico de SGB segundo os critérios diagnósticos do National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Pacientes cientes e disponíveis para seguimento clínico posterior de 6 meses

Endereço: SMHS Quadra 101 - Área Especial - Hospital de Base do DF
Bairro: ASA SUL CEP: 70.335-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3315-1675 E-mail: cep.hbdf@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.565.103

Critério de Exclusão:

- Pacientes com outras comorbidades neurológicas prévias
- Pacientes com confirmação de outros diagnósticos diferentes do diagnóstico de Guillan Barré, Distonia primária ou Parkinson Idiopático após seguimento clínico
- Pacientes com Diabetes

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO: Validar os achados de literatura para diagnóstico – Parkinson e Distonia craniocervical.

GULLAN BARRÉ: Avaliação de fibras finas e autonômica, com o intuito de melhorar o diagnóstico e detecção de fatores de pior prognóstico.

Objetivo específico:

1. Definir os valores normativos do teste de reflexo do piscamento em pacientes com Parkinson e distonia craniocervical;
2. Definir os valores normativos do teste de período silente em pacientes com Parkinson e distonia craniocervical;
3. Definir os valores normativos da latência do potencial de prontidão em pacientes com Parkinson e distonia craniocervical;
4. Definir os valores normativos da latência do potencial de prontidão em pacientes com Parkinson e distonia craniocervical;
5. Definir os valores normativos do teste de variabilidade do intervalo RR em pacientes com Guillan Barré;
6. Definir os valores normativos do teste reflexo cutâneo simpático em pacientes com Guillan Barré.
7. Comparar a magnitude de alteração dos testes com a avaliação da doença pela escala clínica
8. Mensurar a incidência de Guillan Barré com disautonomia na nossa subpopulação
9. Correlacionar os achados neurofisiológicos com o prognóstico de Guillan Barré.

Endereço: SMHS Quadra 101 - Área Especial - Hospital de Base do DF

Bairro: ASA SUL **CEP:** 70.335-900

UF: DF **Município:** BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-1675 **E-mail:** cep.hbdf@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.585.103

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Riscos inerentes à realização de estudos neurofisiológicos, como pequenas escoriações com o uso de agentes escarificantes na pele, desconforto durante a aplicação de estímulos elétricos e incômodo com o uso de eletrodos de agulha. Conforme a resolução nº466/2012, a fim de minimizar os riscos, será realizada a menor quantidade de estímulos elétricos possível, com a menor intensidade, além o uso de eletrodos de agulha monopolar que causam nível de dor menor que o eletrodo de agulha concêntrica.

Benefícios:

Os pacientes terão acesso ao exame que poderá contribuir para melhorar as informações clínicas e seu tratamento. O hospital obterá treinamento em uma técnica com futura aplicação diagnóstica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa mostra-se de grande relevância no contexto de avaliação neurológica, tem como instituição proponente o HB/IGESDF e envolve colaboradores da instituição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- folha de rosto (ADEQUADO)
- termo anuência/coparticipação institucional (ADEQUADO)
- termo de compromisso e confidencialidade (ADEQUADO)
- projeto de informações básicas (ADEQUADO)
- projeto brochura (ADEQUADO)
- currículo lattes de todos os pesquisadores (INADEQUADO)
- TCLE (ADEQUADO)
- Orçamento (ADEQUADO)

- O cronograma foi atualizado, porem não anexado à Plataforma Brasil.

Recomendações:

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal

Endereço: SMHS Quadra 101 - Área Especial - Hospital de Base do DF
Bairro: ASA SUL **CEP:** 70.335-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-1675 **E-mail:** cep.hbdf@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.565.103

(CEP/IGESDF) ressalta a necessidade do desenvolvimento da pesquisa, de acordo com o protocolo avaliado e aprovado, bem como, atenção às diretrizes éticas nacionais quanto aos incisos XI.1 e XI.2 da Resolução nº 466/12 CNS/MS concernente às responsabilidades do pesquisador no desenvolvimento do projeto.

XI.1 – A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 – Cabe ao pesquisador:

[...]

- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentalmente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador atendeu às pendências levantadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (CEP/IGESDF), de acordo com as atribuições definidas pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) na resolução do 466/2012 e na norma operacional 001/2013, em reunião realizada no dia 05/09/2019, deliberou pela "APROVAÇÃO" do presente protocolo de pesquisa.

O pesquisador deve seguir o disposto no item recomendações e demais aspectos éticos vigentes, emitindo relatórios parciais semestrais e final sucinto quando da conclusão do projeto, por meio de notificação, via Plataforma Brasil. Além disso, deve seguir o protocolo como apresentado e aprovado.

Qualquer alteração que seja feita, inclusive se houver necessidade de interrupção da pesquisa, também deve ser imediatamente comunicada ao CEP/IGESDF, via Plataforma Brasil.

Endereço: SMHS Quadra 101 - Área Especial - Hospital de Base do DF
Bairro: ASA SUL CEP: 70.335-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-1675 E-mail: cep.hbdf@gmail.com

INSTITUTO DE GESTÃO
ESTRATÉGICA DE SAÚDE DO
DISTRITO FEDERAL e IGESDF



Continuação do Parecer: 3.565.103

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1371789.pdf	26/08/2019 20:28:45		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_IHBDF_EDITAL_IHBDF.pdf	26/08/2019 20:28:34	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_e_confidencialidade_hbdf.pdf	26/08/2019 20:27:16	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Orçamento	PLANILHA_orcamento_hbdf.pdf	26/08/2019 20:12:26	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	curriculo_rubens.pdf	26/08/2019 20:06:44	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	28/07/2019 17:52:06	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	curriculo_gustavo.pdf	28/07/2019 17:48:52	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	Anuencia_toa.pdf	28/07/2019 15:14:49	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	curriculo_talyta.pdf	07/07/2019 15:54:50	Talyta Cortez Grippe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consentimento_livre_e_esclarecido.pdf	07/07/2019 15:50:20	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	Formulario_resp_pend_conselho_cientifico.pdf	07/07/2019 15:46:13	Talyta Cortez Grippe	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 10 de Setembro de 2019

Assinado por:
Juliana Frossard Ribeiro Mendes
(Coordenador(a))

Endereço: SMHS Quadra 101 - Área Especial - Hospital de Base do DF
Bairro: ASA SUL CEP: 70.335-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3315-1675 E-mail: cep.hbdf@gmail.com