



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

ANA PATRÍCIA DA SILVA SOUZA

**SÍNDROME METABÓLICA E A RELAÇÃO COM OS SINTOMAS PRODRÔMICOS
DA DOENÇA DE PARKINSON NA POPULAÇÃO DA VITÓRIA DE SANTO
ANTÃO-PE**

Recife
2022

ANA PATRÍCIA DA SILVA SOUZA

**SÍNDROME METABÓLICA E A RELAÇÃO COM OS SINTOMAS PRODRÔMICOS
DA DOENÇA DE PARKINSON NA POPULAÇÃO DA VITÓRIA DE SANTO
ANTÃO-PE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Neurociências

Orientador: Profa. Dra. Sandra Lopes de Souza

Coorientador: Profa. Dra. Viviane de Oliveira Nogueira Souza

Profa. Dra. Waleska Maria Almeida Barros

Recife

2022

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

S729s	Souza, Ana Patrícia da Silva Síndrome metabólica e a relação com os sintomas prodrômicos da doença de Parkinson na população da Vitória de Santo Antão-PE / Ana Patrícia da Silva Souza. – 2022. 118 f.; il. Orientadora: Sandra Lopes de Souza. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2022. Inclui referências, apêndices e anexos. 1. Síndrome Metabólica. 2. doença de Parkinson . 3. Sintomas prodrômicos. 4. Sonolência diurna. 5. Depressão I. Souza, Sandra Lopes de (orientadora). II. Título. 616.8 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2022 - 059)
-------	--

ANA PATRÍCIA DA SILVA SOUZA

SÍNDROME METABÓLICA E A RELAÇÃO COM OS SINTOMAS PRODRÔMICOS
DA DOENÇA DE PARKINSON NA POPULAÇÃO DA VITÓRIA DE SANTO ANTÃO-
PE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre na área de concentração Neurociências.

Aprovada em: 08 / 02/ 2022.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Sandra Lopes de Souza (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Rosana Christine Cavalcanti Ximenes (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** que me concedeu saúde e força de vontade para realizar esse sonho.

A minha professora **Waleska Barros** um exemplo de pessoa, professora, fisioterapeuta e pesquisadora que comecei a admirar e seguir os passos desde o quarto período da graduação. Sem sua orientação, jamais conquistaria esse título.

A professora **Viviane Nogueira** que além de toda a orientação acadêmica, me ajudou em um momento extremamente difícil, jamais esquecerei tal gesto.

A professora **Sandra Lopes** pela confiança depositada em mim, sua serenidade, bondade e competência me inspiram a querer buscar e fazer sempre o melhor.

A todo o **corpo Docente da POSNEURO** pela excelente contribuição na minha formação, bem como a **Fátima Lima** e **Sheila** da secretaria, que desde a inscrição para a seleção até a defesa foram atenciosas e disponíveis quando precisei.

A **Mariluce Marques** pela companhia em todas as fases, desde o sonho do mestrado ainda na graduação, passando pela seleção, até a defesa.

Aos componentes do Grupo de pesquisas **PLASCARDIO: Maurício, Mayara, Ana Beatriz, Roberta, Karollainy** e em especial **Maria Eduarda e Taciane do Carmo** parceiras incansáveis na coleta de dados.

Ao laboratório **ORION** que de forma organizada facilitou o acesso aos resultados das análises.

As **enfermeiras** das unidades básicas de saúde, pela recepção e apoio nas coletas. E aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa.

A **Ana Paula Bezerra** pela contribuição nas questões burocráticas que precederam a coleta.

A **Secretaria de saúde** do município de Vitória de Santo Antão, em especial **Gilberto** do setor de regulação, pelo apoio na execução da pesquisa.

Aos amigos **Rômulo Coimbra, Elizabeth Lordsleem, Sheila Kelly e Giselda Barros** que em todas as etapas me incentivaram e comemoraram comigo.

A **Elisabete Adelaide** que sempre me apoiou e torceu pelos meus objetivos desde a graduação. Assim como a todos os colegas de trabalho em especial **Suely, Isabelle, Conceição, Zilda, Elaine, Andréa, Verônica, Edilene e Valéria** sempre dispostas a ajudar quando necessário, além da imprescindível torcida.

As priminhas universitárias da família, **Giuliana, Aline, Beatriz, Eduarda** e as minhas sobrinhas **Lívia, Ana Luísa e Mariana**. A minha avó **Rita Maria** e a toda a **minha família**. Aos meus irmãos **Ana Paula, Wellington** e a **Ana Cristina**, como fã e incentivadora número um, e em especial ao **meu pai José Cícero** e minha **mãe Maria das Neves** pelo apoio, pelas orações e o carinho em todos os momentos da minha vida, tudo o que faço é para eles e por eles.

RESUMO

Mecanismos como a neuroinflamação, disfunção mitocondrial e aumento do estresse oxidativo interligam a Síndrome Metabólica (SM) e a Doença de Parkinson (DP). No estado prodrômico da DP, o processo da doença limita-se à região inferior do tronco cerebral e se associa a algumas condições específicas não motoras, tais como constipação, depressão e sonolência diurna. Objetivou-se com esse trabalho investigar a frequência da SM nos pacientes adultos das unidades básicas de saúde no município de Vitória de Santo Antão-PE, e relacioná-la a possíveis sintomas vivenciados no período prodrômico da DP. Trata-se de um estudo transversal, no qual foram realizadas coletas de dados sociodemográficos e de sangue, essa para a análise dos níveis séricos de glicose em jejum, triglicerídeos, colesterol lipoproteína de alta densidade e colesterol lipoproteína de baixa densidade. Para avaliar a sonolência diurna aplicou-se a escala de sonolência de *Epworth*, para sintomas sugestivos de Depressão usou-se o Questionário sobre a saúde do paciente- 9, com a versão brasileira da Avaliação cognitiva de Montreal foi verificada a função cognitiva. Além da realização de antropometria, aferição da pressão arterial sistêmica e execução do teste de equilíbrio de Berg. Foram avaliados 179 indivíduos, dentre esses a maioria 141 (78,8%) do sexo feminino, com idade média de 49,64 ($\pm 6,0$) anos. Para alocação dos grupos com e sem a SM obteve-se uma amostra de 89 voluntários com idade média de 48,6 anos ($\pm 5,8$), dentre os quais 33 (71,7%) apresentam-se obesos. No que se refere às correlações entre os sintomas prodrômicos da DP e a SM, encontrou-se correlações significantes: entre os escores de Sonolência diurna e triglicerídeos no grupo sem SM ($n=28$, $r= 0,39$, $p=0,048$); entre os escores da avaliação cognitiva e Pressão arterial diastólica no grupo sem SM ($n=30$, $r=0,47$, $p=0,017$); e Circunferência de cintura no grupo sem SM ($n= 30$, $r= -0,4$, $p=0,033$); e glicose nos grupos SM $n=32$ ($r= 0,43$, $p= 0,019$) e sem SM ($n=30$, $r=0,39$, $p= 0,037$). A frequência da SM entre os avaliados foi de 51,7% e houve relação entre os seus componentes e os sintomas prodrômicos da DP tais como, a sonolência diurna excessiva e o comprometimento cognitivo leve, tanto em indivíduos com a SM como naqueles sem a síndrome. Esses componentes, além de representarem fator de risco cardiovascular, quando somados aos sintomas prodrômicos, podem sinalizar o início de uma doença neurodegenerativa.

Palavras-chave: síndrome metabólica; doença de Parkinson; sintomas prodrômicos; sonolência diurna; depressão

ABSTRACT

Mechanisms such as neuroinflammation, mitochondrial dysfunction and increased oxidative stress link Metabolic Syndrome (MS) and Parkinson's Disease (PD). In the prodromal state of PD, the disease process is limited to the lower region of the brainstem and is associated with some specific non-motor conditions, such as constipation, depression and daytime sleepiness. The objective of this work was to investigate the frequency of MS in adult patients of basic health units in the city of Vitória de Santo Antão-PE, and to relate it to possible symptoms experienced in the prodromal period of PD. This is a cross-sectional study, in which sociodemographic and blood data were collected, this one for the analysis of serum levels of fasting glucose, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol. To assess daytime sleepiness, the Epworth Sleepiness Scale was applied, for symptoms suggestive of Depression, the Patient Health Questionnaire-9 was used, with the Brazilian version of the Montreal Cognitive Assessment, cognitive function was verified. In addition to performing anthropometry, measuring systemic blood pressure and performing the Berg balance test. A total of 179 individuals were evaluated, among which 141 (78.8%) were female, with a mean age of 49.64 (± 6.0) years. For the allocation of groups with and without MS, a sample of 89 volunteers with a mean age of 48.6 years (± 5.8) was obtained, among which 33 (71.7%) were obese. Regarding the correlations between the prodromal symptoms of PD and MS, significant correlations were found: between the daytime sleepiness and triglycerides scores in the group without MS ($n=28$, $r=0.39$, $p=0.048$); between cognitive assessment scores and diastolic blood pressure in the group without MS ($n=30$, $r=0.47$, $p=0.017$); and Waist circumference in the group without MS ($n=30$, $r=-0.4$, $p=0.033$); and glucose in the MS $n=32$ ($r=0.43$, $p=0.019$) and without MS ($n=30$, $r=0.39$, $p=0.037$) groups. The frequency of MS among those evaluated was 51.7% and there was a relationship between its components and the prodromal symptoms of PD, such as excessive daytime sleepiness and mild cognitive impairment, both in individuals with MS and in those without the syndrome. These components, in addition to representing a cardiovascular risk factor, when added to the prodromal symptoms, can signal the beginning of a neurodegenerative disease.

Keywords: metabolic syndrome; Parkinson's disease; prodromal symptoms; daytime sleepiness; depression

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Etiologia e patogênese da SM.....	22
Figura 2 –	Mecanismos comuns entre a DP e a SM.....	26
Figura 3 –	Modelo de patogênese da DP induzida pela inflamação e originada no intestino	29
Figura 4 –	Vias neuroinflamatórias no desenvolvimento da DP	31
Figura 5 –	Etapas de comprometimento das regiões cerebrais por depósitos de α - sinucleína	35
Figura 6 –	Mapa de Vitória de Santo Antão com os bairros visitados pelos pesquisadores	40
Figura 7 –	Cálculo amostral do estudo	41
Figura 8 –	Treinamento teórico para coleta de dados.....	43
Figura 9 –	Treinamento para mensuração da medida da circunferência da cintura.....	43
Figura 10 –	Treinamento para verificação da altura.....	43
Gráfico 1–	Escores do Questionário de Epworth.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Algumas definições para a SM e os seus critérios.....	20
Tabela 2 –	Dados sociodemográficos dos voluntários.....	50
Tabela 3 –	Estado de saúde geral dos avaliados.....	52
Tabela 4 –	Sobrepeso ou obesidade de acordo com o IMC.....	53
Tabela 5 –	Frequência dos componentes para o diagnóstico entre os Grupos SM e sem SM	53
Tabela 6 –	Descrição das faixas etárias, nível de sonolência diurna, sintomas sugestivos de depressão, função cognitiva e nível de equilíbrio/risco de queda dos grupos SM e sem SM.....	55
Tabela 7 –	Correlações entre os sintomas prodrômicos da DP e os componentes da SM nos dois grupos.....	56
Tabela 8 –	Frequência dos fatores de risco para a Doença de Parkinson entre os indivíduos do grupo SM.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CSM	Com síndrome metabólica
DCV	Doença cardiovascular
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
DNA	<i>Desoxyribonucleic acid</i> / ácido desoxirribonucleico
DP	Doença de Parkinson
EGIR	<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i> /Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina
ERO	Espécie reativa de oxigênio
HDL	<i>High density lipoprotein</i> /lipoproteína de alta densidade
IDF	<i>International Diabetes Federation</i> /Federação Internacional de Diabetes
IL-10	Interleucina antiinflamatória
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IMC	Índice de massa corporal
JIS	<i>Joint Interim Statement</i> /Declaração Provisória Conjunta
LDL	<i>Low density lipoprotein</i> /lipoproteína de baixa densidade
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> /Escala de Avaliação da Doença de Parkinson Unificada da Sociedade de Doenças de Movimento
MOCA	<i>Montreal cognitive assessment</i> /Avaliação cognitiva de Montreal
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel</i> /Programa Nacional de Educação sobre Colesterol - Terceiro Painel de Tratamento de Adultos
NHLBI	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET/SPECT	<i>positron emission tomography/ single-photon emission computed tomography</i> / tomografia por emissão de pósitrons/ tomografia computadorizada por emissão de fóton único

QSP-9	Questionário da saúde do paciente 9
SDE	Sonolência diurna excessiva
SM	Síndrome Metabólica
SNC	Sistema Nervoso Central
SNM	Sintoma Não Motor
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SSM	Sem síndrome metabólica
TG	Triglicerídeos
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i> /Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1	SÍNDROME METABÓLICA E CRITÉRIOS DO DIAGNÓSTICO	18
2.2	ETIOLOGIA E PATOGÊNESE DA SM	21
2.3	SÍNDROME METABÓLICA E NEURODEGENERAÇÃO	24
2.4	DOENÇA DE PARKINSON, ETIOLOGIA E PATOGENIA	27
2.5	SINTOMAS PRODRÔMICOS DA DOENÇA DE PARKINSON	31
3	PERGUNTA CONDUTORA.....	38
4	OBJETIVO	39
4.1	OBJETIVO GERAL.....	39
4.1.2	Objetivos específicos	39
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
5.1	LOCAL DO ESTUDO	40
5.2	TIPO DE ESTUDO	40
5.3	AMOSTRA DE PARTICIPANTES.....	40
5.4	CÁLCULO AMOSTRAL DO ESTUDO	41
5.5	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	41
5.6	RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES	41
5.7	PERÍODO DA COLETA DE DADOS	42
5.8	TREINAMENTO DA EQUIPE	42
5.9	INSTRUMENTOS DA COLETA DE DADOS	44
5.9.1	Dados sociodemográficos	44
5.9.2	Síndrome Metabólica	44
5.9.3	Composição corporal	44
5.9.4	Pressão arterial	45
5.9.5	Sonolência diurna	45

5.9.6	Sintomas de Depressão	46
5.9.7	Função Cognitiva	46
5.9.8	Teste de Equilíbrio	47
5.10	PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS.....	47
5.11	ASPECTOS ÉTICOS	48
5.12	ANÁLISE DOS DADOS	48
6	RESULTADOS.....	50
6.1	RESULTADOS SUPLEMENTARES.....	57
7	DISCUSSÃO	58
8	CONCLUSÃO	67
	REFERÊNCIAS.....	68
	APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO	93
	APÊNDICE B- REVISÃO SISTEMÁTICA PUBLICADA SOBRE O TEMA	95
	ANEXO A- TCLE	105
	ANEXO B- ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH.....	107
	ANEXO C- QUESTIONÁRIO DA SAÚDE DO PACIENTE-9 (QSP-9)	108
	ANEXO D- AVALIAÇÃO COGTIVA DE MONTREAL (MOCA)	109
	ANEXO E- ESCALA DE EQUILÍBRIO DE BERG	110
	ANEXO F- APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA	111

1 INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) consiste em um conjunto de fatores que quando interligados aumentam o risco de desenvolvimento de doenças cardíacas, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e acidente vascular cerebral (ZHANG; TIAN, 2014). A etiologia parece ser multifatorial, o que inclui a história familiar e o estilo de vida (DINCER, 2012), além de fatores psicológicos como o estresse (ROSMOND, 2005).

Estima-se que mais de um bilhão de pessoas sejam afetadas pela SM no mundo (SAKLAYEN, 2018). Cerca de 20% a 25% da população adulta mundial apresenta essa síndrome, que pode variar de acordo com a população e diretrizes utilizadas para o diagnóstico (LEAR; GASEVIC, 2020). Essa prevalência aumenta com a idade, as estimativas na Europa variam de 4% entre 20 e 29 anos; a quase 30% entre 60 e 69 anos (SCUTERI et al., 2015). Já no Brasil, um estudo epidemiológico longitudinal realizado com 818 indivíduos com idades entre 20 anos e 59 anos, de 2009 a 2014 constatou uma prevalência geral da SM de 30,9% (DOS SANTOS et al., 2020).

O diagnóstico da SM é determinado por algumas diretrizes, em uma dessas pela presença de três dos cinco componentes: i) obesidade abdominal ou índice de massa corporal (IMC) aumentado, ii) nível de lipoproteína de alta densidade (HDL) baixo, iii) triglicerídeos séricos elevados, iv) pré diabetes e v) pressão arterial elevada, bem como o uso de medicamentos no tratamento das quatro últimas condições (ALBERTI; ZIMMET, 1998; ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005).

Alguns fatores podem atuar na patogênese da SM, um desses é o estresse oxidativo, através do ataque a macromoléculas como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos causando alteração celular, como a disfunção mitocondrial (CHANG; NAMKUNG, 2021). Acredita-se que mecanismos como a neuroinflamação, disfunção mitocondrial e aumento do estresse oxidativo interligam a SM e a Doença de Parkinson (DP) (DE PABLO-FERNÁNDEZ et al., 2017). Essa relação foi observada em um estudo de *coorte* realizado em 6.098.405 indivíduos com idades acima de 40 anos na Coreia, no qual verificou-se que a obesidade e a SM aumentaram o risco de desenvolver DP, tanto em homens quanto em mulheres (YOO et al., 2020a).

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, e apresenta uma prevalência de 0,3% na população em geral, nas pessoas com mais de 60 anos aumenta para 1%, já nos maiores de 80 anos a prevalência é de 3% (LEE;

GILBERT, 2016). O número de indivíduos acometidos mundialmente acredita-se que dobre até 2040 (DORSEY; BLOEM, 2018).

Trata-se de uma doença complexa que possui duas características principais: a degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra e a formação de agregados fibrilares conhecidos como corpos de Lewy (SPILLANTINI et al., 1998). O acúmulo gradual dos corpos de Lewy, ricos em α -sinucleína, inicia-se na região do bulbo e nas estruturas olfativas anteriores, em seguida ascende em direção ao neocórtex (BRAAK et al., 2003). Essa condição caracteriza o estado prodromático da DP, em que o processo da doença limita-se à região inferior do tronco cerebral e se associa a algumas condições específicas não motoras (MAHLKNECHT; SEPPI; POEWE, 2015).

Tal estágio se refere ao período compreendido entre o início de sintomas não motores, até o surgimento de manifestações como a bradicinesia, rigidez e tremor de repouso (POSTUMA et al., 2015b). O déficit funcional que ocorre nos pacientes é compensado pela neuroplasticidade, responsável pelo desenvolvimento da doença em longo prazo sem o surgimento de sintomas motores (BEZARD; GROSS, 1998). Porém, a morte neuronal não se limita aos núcleos da base, mas ocorre em outras regiões cerebrais como hipotálamo, amígdala, núcleo da raphe e núcleo motor dorsal do nervo vago (DICKSON, 2012).

No que se refere às condições não motoras, a constipação é um dos primeiros sintomas da DP e pode surgir até 20 anos antes do diagnóstico (SAVICA et al., 2009), em que o acúmulo de α -sinucleína e corpos de Lewy também acontece no sistema nervoso entérico de pacientes com Parkinson (STOKHOLM et al., 2016). A disfunção autonômica cardiovascular também já foi relatada. Um estudo prospectivo com indivíduos sem DP (idades entre 45 e 64 anos) identificou uma associação entre a menor variabilidade da frequência cardíaca e o risco de desenvolver a doença (ALONSO et al., 2015).

Outros sintomas podem ocorrer antes do diagnóstico, como depressão, ansiedade e distúrbios do sono (POSTUMA et al., 2015b; SCHRAG et al., 2015). Essa evidência foi observada em uma pesquisa da prevalência de características prodromáticas, investigada entre 4.953 japoneses, utilizando questionários e análises metabólicas (HATTORI et al., 2020). Os indivíduos em risco apresentaram piores escores em algumas variáveis como sintomas de depressão e sonolência diurna. Entre esses, os homens apresentaram valores inferiores de hemoglobina e colesterol

de lipoproteína de baixa densidade em relação aos que não tinham sintomas prodrômicos.

Alguns desses pródromos também se associam à SM, como a depressão que pode ser um importante preditor para o desenvolvimento da síndrome, como verificado num estudo transversal que avaliou 1115 indivíduos da atenção básica, ambos os sexos, idade média de 62,0 anos. Através de análises bioquímicas do sangue e urina, antropometria, aplicação de questionários e entrevistas, constatou-se uma maior taxa de prevalência da SM em pessoas com sintomas de depressão (BUTNORIE et al., 2014).

A DP é diagnosticada no momento do surgimento dos sintomas motores, o que acontece em estágios avançados, com a perda substancial de neurônios dopaminérgicos na substância negra nos núcleos da base (BERNHEIMER et al., 1973; BRAAK et al., 2004). Além disso, estima-se que um em cada 3 brasileiros apresentem a SM, com proporções maiores em mulheres, pessoas com escolaridade menor e idade mais avançada (OLIVEIRA et al., 2020). Sendo assim, torna-se relevante avaliar a relação entre DP e SM, bem como os sintomas não motores que ocorrem no período prodrômico da doença de Parkinson.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 SÍNDROME METABÓLICA E CRITÉRIOS DO DIAGNÓSTICO

A prevalência das doenças metabólicas tem aumentado a cada dia, e promovido impacto na saúde pública mundial. Dentre as principais, estão a Síndrome Metabólica (SM), Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) e doença hepática gordurosa não alcoólica (POTENZA; MECHANICK, 2009; SHAW; SICREE; ZIMMET, 2010).

A SM consiste em um conjunto de alterações metabólicas compreendido por obesidade abdominal, resistência à insulina ou disfunção no metabolismo da glicose, distúrbios lipídicos e hipertensão (LEE et al., 2018). Essa condição eleva o risco do desenvolvimento de doenças crônicas, como DM2, Doenças cardiovasculares (DCV), neoplasias malignas, bem como as taxas de mortalidade (RANASINGHE et al., 2017).

Existe uma variação acentuada da prevalência ao redor do mundo, entre 8% e 67% (CAMERON; SHAW; ZIMMET, 2004; LEE et al., 2018) e geralmente equipara-se à prevalência da obesidade. Tal variação é baseada na idade, raça/etnia, sexo e nos critérios diagnósticos (ROCHLANI et al., 2017).

Acredita-se que a prevalência da SM aumente com a idade, na medida em que acomete 20% do sexo masculino, e 16% do sexo feminino até os 40 anos; cerca de 41% e 37% do masculino e feminino respectivamente entre 40 e 59 anos, e após os 60 anos são 52% masculino, e 54% da população feminina que apresentam a SM (AOKI et al., 2014; ERVIN, 2009). Já foi verificado que indivíduos que residem na zona urbana apresentam taxas mais elevadas de SM do que os da zona rural (FENG et al., 2006; LORENZO et al., 2006).

Alguns países em desenvolvimento também demonstram números crescentes relacionados à síndrome (AZIMI-NEZHAD et al., 2012; PANDIT et al., 2012). Acredita-se que a ingestão de dieta mais calórica e o sedentarismo sejam provenientes do desenvolvimento, tornando-o assim responsável pela elevação das taxas de SM (MCKEIGUE et al., 1993; THOMAS et al., 2005).

Entre a abordagem terapêutica para doenças metabólicas, encontra-se a mudança no estilo de vida, o que inclui alterações nos hábitos alimentares e nível de atividade física do indivíduo (GRUNDY et al., 2005). Uma revisão sistemática e meta-análise recente constatou com evidências de alta qualidade, que o uso de programas

de intervenção no estilo de vida podem reduzir circunferência da cintura, níveis da pressão arterial sistólica e diastólica, além de aumentar a prática de atividade física diária em adultos com SM (PEIRIS; VAN NAMEN; O'DONOGHUE, 2021). Entretanto, nem sempre essa estratégia é suficiente para controlar os fatores de risco e o tratamento inclui também a terapia multi-medicamentosa (GRUNDY, 2006).

No que diz respeito ao diagnóstico da SM, ao longo do tempo algumas associações de especialistas tentaram unificar uma definição para padronizá-lo. Em 1998 a Organização Mundial de Saúde (OMS), através do Grupo de Consultas da Diabetes, elaborou a primeira definição reconhecida internacionalmente (GRUNDY et al., 2004). Sendo a SM definida como a presença de resistência à insulina, junto a dois dos seguintes fatores de risco: obesidade, definido por índice de massa corporal ou relação cintura quadril, hiperlipidemia, hipertensão ou microalbuminúria.

Dentre as definições desenvolvidas, a mais admitida foi criada pela união da OMS, Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina (EGIR) e Programa Nacional de Educação sobre Colesterol - Terceiro Painel de Tratamento de Adultos (NCEP ATP III) (ALBERTI; ZIMMET, 1998; CLEEMAN, 2001). Esses grupos reconhecem os quatro principais componentes: resistência à insulina, obesidade, dislipidemia e hipertensão, porém diferem nos níveis para cada um desses na determinação do diagnóstico (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006).

Em 2009 visando fornecer mais consistência ao diagnóstico da síndrome, a Federação Internacional de Diabetes (IDF), National Heart, Lung and Blood Institute (NHBLI), American Heart Association (AHA), Federação Mundial do Coração e a Associação Internacional para o Estudo da Obesidade, publicaram uma declaração conjunta com a definição para SM (ALBERTI et al., 2009). A declaração define como diagnóstico a presença de 3 dos cinco fatores de risco estabelecidos e determina os níveis a serem considerados baixos ou elevados; já os valores de circunferência da cintura são definidos de acordo com a população e o país e ainda considera como critério o uso de medicamentos para tratar hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-C, hipertensão e hiperglicemia (FRAZIER-WOOD; WANG, 2016), Tabela 1.

Tabela 1– Algumas definições para a SM e seus critérios

Critérios para o diagnóstico		Hiperglicemia	Dislipidemia	Hipertensão	Obesidade
		Variáveis mensuradas			
		Glicose em jejum	TG e HDL	Pressão do sangue	CC ou RCQ e IMC
OMS	Diagnóstico de diabetes ou Glicemia em jejum ≥ 110 mg / dL ou resistência à insulina, acompanhado de 2 ou mais dos seguintes componentes	≥ 110 mg / dL	TG: > 150 mg / dl HDL-C M: <35 mg / dl F: <40 mg / dl	$\geq 140/90$ mmHg	RCQ M: $> 0,9$ F: $> 0,85$ Ou IMC > 30 kg/m ²
NCEP ATP III	Presença de 3 entre os 5 seguintes componentes	≥ 110 mg / dl	TG: ≥ 150 mg / dl HDL-C: M: <40 mg / dl F: <50 mg / dl ou em Tto	$\geq 130/85$ mmHg	CC M: > 102 cm F: > 88 cm
IDF	Presença de CC acima de: 94 cm M 80 cm F, com a presença de 2 ou mais dos seguintes	≥ 100 mg / dl ou diabetes diagnosticado	TG: ≥ 150 mg / dl ou em Tto HDL-C M: <40 mg / dl F: <50 mg / dl ou em Tto	PAS: ≥ 130 mmHg ou PAD: ≥ 85 mmHg ou em Tto	CC > 94 cm (homens); > 80 cm (mulheres)
JIS	Presença de 3 dos 5 componentes seguintes	≥ 100 mg / dl ou diabetes diagnosticado	TG: ≥ 150 mg / dl ou em Tto HDL-C: M: <40 mg / dl F: <50 mg / dl ou em Tto	PAS: ≥ 130 mmHg ou PAD: ≥ 85 mmHg ou em Tto	Dependente da etnia

FONTE: Adaptado da tabela de (BELETE et al., 2021).

CC-Cirfunferência da cintura; F-feminino; HDL- lipoproteína de alta densidade;IDF- Federação internacional da diabetes;IMC-índice de massa corporal; JIS- Declaração provisória conjunta ;M-masculino; mmHg- milímetros de mercúrio; NCEP ATP III- Programa Nacional de Educação sobre Colesterol - Terceiro Painel de Tratamento de Adultos; OMS-Organização Mundial da Saúde; PAD- Pressão arterial diastólica; PAS-Pressão arterial sistólica; RCQ- relação cintura quadril; TG-Triglicerídeos; Tto- Tratamento.

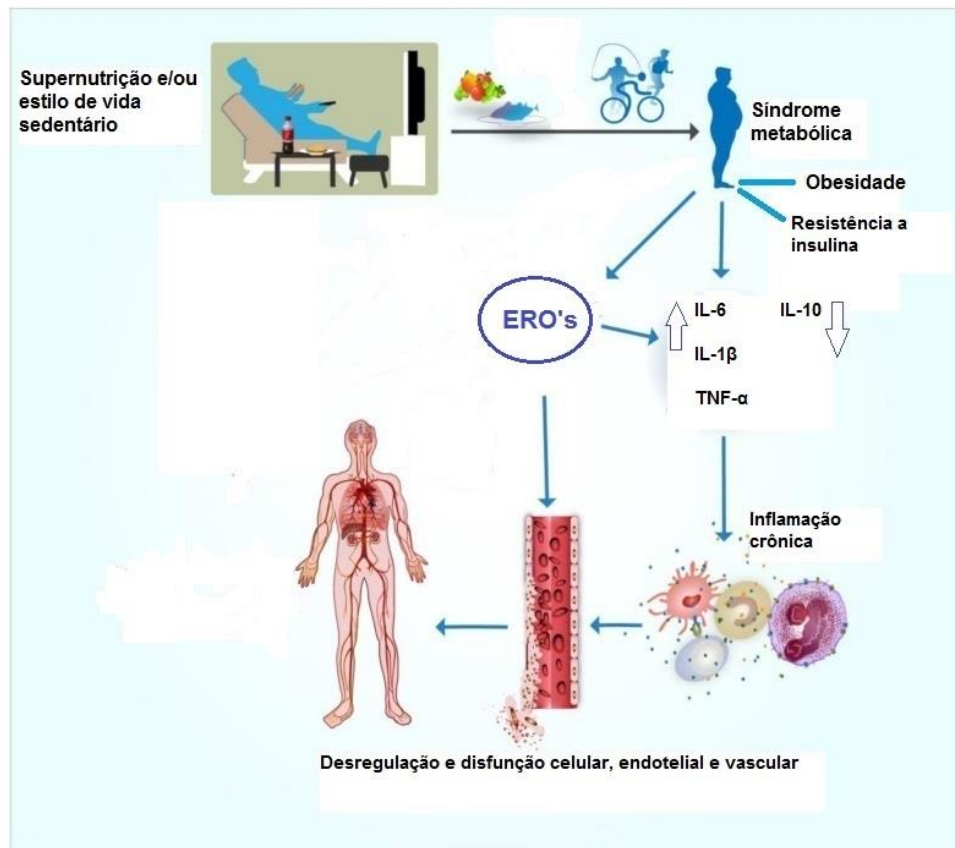
Quando se compara a capacidade preditiva das definições mencionadas, todas são significativas na incidência de DCV e DM2 (“Declaração de posição do American College of Endocrinology sobre a síndrome de resistência à insulina - PubMed”, [s.d.]). Foi o que se mostrou no que se refere à prevalência em um estudo realizado no Brasil, com 243 indivíduos, de ambos os sexos, maiores de 60 anos (SAAD et al., 2014). Constatou-se na população estudada uma prevalência alta com os quatro critérios utilizados: OMS (51,9%), NCEP-ATPIII (45,2%), IDF (64,1%) e Declaração Provisória Conjunta (JIS) (69,1%). Contudo, os autores destacaram que a concordância foi boa entre os critérios JIS e IDF, e entre os demais foi moderada.

Um outro estudo realizado no Nordeste brasileiro com 714 indivíduos adultos, com coleta de dados sociodemográficos, antropométricos e clínicos, identificou uma prevalência alta da SM e sugeriu que os critérios JIS (36,1% de prevalência da Síndrome) e IDF (35,1%) podem ser os mais adequados para avaliar a população brasileira na identificação de pré-diabetes, DM2 e risco de DCV (DO VALE MOREIRA et al., 2020).

2.2 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE DA SM

Apesar de resultar da complexa interação entre influências ambientais e genéticas, as evidências indicam que os principais fatores de risco para o desenvolvimento da SM são a supernutrição de forma crônica e o comportamento sedentário (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006; WATANABE et al., 2008; ALEMANY, 2011; LESKINEN et al., 2013;). Tais condições provocam o acúmulo de gordura no músculo, fígado e tecidos adiposos, gerando a resistência à insulina e a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO's) nas células desses tecidos (ALEMANY, 2011; THYFAULT; KROGH-MADSEN, 2011), Figura 1.

Figura 1– Etiologia e patogênese da SM



A SM é causada por supernutrição e / ou estilo de vida sedentário. Uma vez desenvolvida, induz a formação de estresse oxidativo através de aumento do nível de espécies reativas de oxigênio (ERO's) e inflamação crônica. As ERO's promovem a disfunção e desregulação celular, afetando diretamente as células ou induzindo inflamação crônica. Esta se manifesta em níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias. A disfunção celular, endotelial e vascular de forma crônica, junto ao aumento de ERO's e inflamação caracterizam a fisiopatologia da SM e condições como obesidade e resistência a insulina.

Fonte: Adaptada de (ZULHENDRI et al., 2021).

Assim como a resistência à insulina, a inflamação crônica de baixo grau, adiposidade visceral, dislipidemia aterogênica, disfunção endotelial, suscetibilidade genética e hipertensão são fatores comuns que abrangem a SM (TEILLON; CALDERON; RIOS, 2010; SRIKANTHAN et al., 2016).

Embora a síndrome derive da provável interação entre as vias metabólicas, inflamatórias e vasculares, considera-se que a resistência à insulina exerça uma importante função em sua patogênese (ECKEL et al., 2010). A disfunção mitocondrial no músculo esquelético e nos tecidos adiposos colabora para o desenvolvimento da resistência à insulina (PRASUN, 2020).

A mitocôndria é uma organela relevante na patogênese da SM, já que a

inatividade física e o consumo em excesso de nutrientes e/ou energia, atingem diretamente a sua função, e interferem na geração de ERO (MURPHY, 2009). Por ser uma organela dinâmica que possui múltiplas funções, além da geração de energia participa da homeostase do cálcio, da resposta ao estresse e das vias de morte celular; sua disfunção promove danos às células e relaciona-se à neurodegeneração (ZHU; CHU, 2010).

A SM é um termo útil para descrever clinicamente indivíduos com sobrepeso/obesidade que apresentam alguns fatores de risco cardiovasculares (LIND et al., 2021). Além de ser um componente importante da SM, a obesidade aumenta a produção de ERO's, que por sua vez facilitam o desenvolvimento da resistência à insulina, o que pode preceder o desenvolvimento da SM (NESTO, 2003; VINCENT; TAYLOR, 2006).

Com a incidência crescente de obesidade, há o interesse na compreensão do processo de armazenamento energético eficiente, no qual a capacidade que os adipócitos possuem de armazenar lipídios evita o acúmulo tóxico em outros órgãos. Entretanto, há um limite desse armazenamento, que se excedido dissemina os lipídios para órgãos sem a propriedade de armazená-los, causando a resistência à insulina e outras complicações metabólicas (TAN; VIDAL-PUIG, 2008; WANG et al., 2013).

No tecido adiposo o excesso de energia é armazenado na forma de triglicerídeos (MATSUZAWA, 2014). Em condições fisiológicas a insulina inibe a lipólise desse tecido. Contudo, diante da resistência à insulina ocorre no plasma um aumento na liberação de ácidos graxos livres em decorrência da ausência da inibição da lipólise pela molécula de insulina, mediado pela lipase sensível ao hormônio associada à lipase triglicerídeo adiposa, que realiza cerca de 95% da hidrólise dos triglicerídeos (KRAEMER; SHEN, 2002; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; SCHWEIGER et al., 2006).

A resistência à insulina junto à hiperinsulinemia, associam-se à redução da lipase do tecido adiposo, que deve ocorrer para a degradação de triglicerídeos em pessoas obesas (JOCKEN et al., 2007). O que promove o aumento dos níveis da reabsorção de sódio, bem como da atuação do sistema nervoso simpático, facilitando o desenvolvimento da hipertensão (CORNIER et al., 2008).

O tecido adiposo também atua na fisiopatologia da SM com a liberação em excesso de citocinas pró inflamatórias (GUPTA; GUPTA, 2010), como a Interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que são antagonistas da insulina

(CORNIER et al., 2008). Níveis elevados dessas citocinas podem promover o aumento da produção de glicose hepática, bem como da lipoproteína de densidade muito baixa no fígado e ainda a resistência à insulina no músculo esquelético (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; CORNIER et al., 2008).

Na presença da SM, o estresse metabólico estimula a ativação do sistema imunológico inato, que desencadeia um estado inflamatório crônico de baixo grau (RIDKER; WILSON; GRUNDY, 2004). Nessa condição a interleucina-1 beta (IL-1 β) tem sido apontada como mediador essencial, e executa função importante na causalidade de DM2 e complicações cardiovasculares (DINARELLO, 2011).

Ainda sobre a influência das citocinas inflamatórias na patogênese de disfunções metabólicas, uma metanálise recente constatou que o polimorfismo -308G / A do gene do TNF- α , é um fator de risco para o desenvolvimento da SM, porém, sugeriu-se estudar esse efeito em diferentes etnias (WANG; HE; ZHANG, 2021). Nessa perspectiva, alguns estudos com animais já demonstraram que o consumo em excesso de carboidratos e gordura induz a inflamação e o aumento de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio no cérebro (TREVIÑO et al., 2015; CIGLIANO et al., 2018), além de ocorrer a diminuição do sistema antioxidante, sobretudo no superóxido dismutase e catalase. Comprova-se o estado inflamatório através da astrogliose reativa, com o aumento de citocinas pró inflamatórias como a IL-1 β , TNF- α bem como uma redução da interleucina antiinflamatória, IL -10 (KEMPURAJ et al., 2016; HENEKA, 2017).

2.3 SÍNDROME METABÓLICA E NEURODEGENERAÇÃO

Os mecanismos moleculares e celulares que desencadeiam a neuroinflamação podem ser os mesmos no processo de envelhecimento e no desenvolvimento de doenças metabólicas; entre essas, hipertensão, obesidade, demência, depressão, as quais contribuem de forma silenciosa para tal processo (ALLISON; DITOR, 2014). Com o envelhecimento, há uma elevação da tendência à inflamação crônica devido a alguns fatores como o aumento da adiposidade visceral, diminuição dos níveis de hormônios esteróides sexuais e dano oxidativo (VISCOGLIOSI et al., 2013). A SM junto à inflamação sistêmica e obesidade, foi considerada fator de risco para o desenvolvimento de depressão, lesões na

substância branca do cérebro e declínio cognitivo em idosos (MONDA et al., 2017; VISCOGLIOSI et al., 2013).

A SM já foi associada a alterações cerebrais, tais como as verificadas em um estudo recente realizado com 973 pessoas, com idade média de 52,5 anos. Com o uso de imagens de alta resolução (ressonância magnética), associou-se a SM e a resistência à insulina a menores volume e espessura de substância cinzenta cortical (LU et al., 2021). No que se refere aos componentes da síndrome, em uma pesquisa com 350 indivíduos, idades entre 55 e 69 anos, evidenciou-se que glicose e triglicerídeos elevados foram associados à menor espessura cortical (PALTA et al., 2021). Já a hipertensão acentua a atrofia da substância cinzenta de regiões cerebrais que são sensíveis à idade, como o hipocampo, neocórtex e córtex entorrinal, pré frontal e de associação (RAZ et al., 2005, 2010; RAZ; RODRIGUE, 2006).

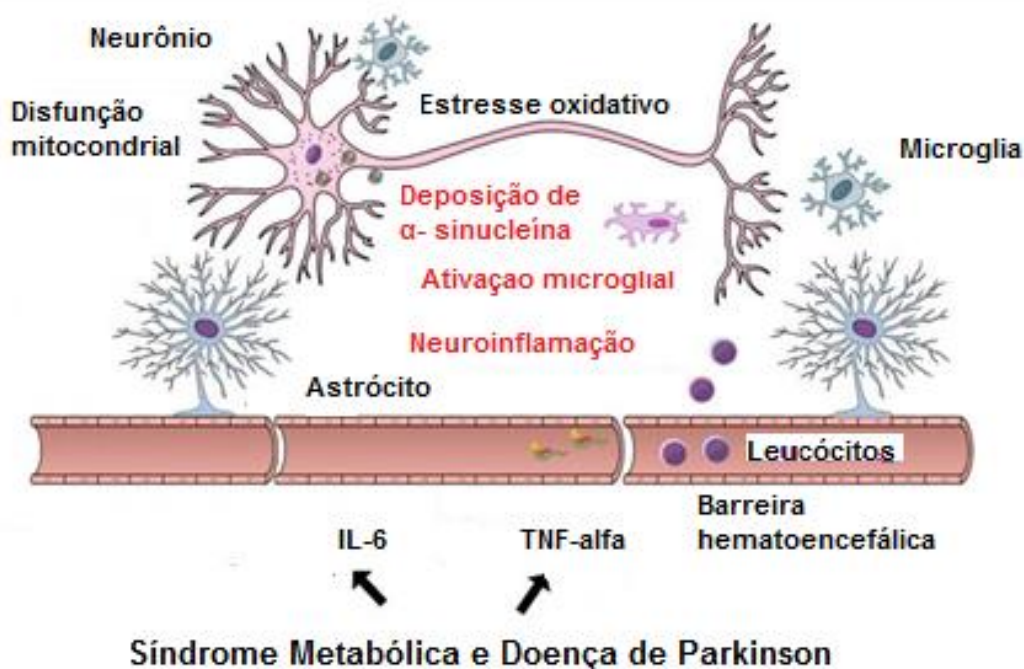
Em ratos, observou-se que a SM induzida através do consumo crônico de frutose ou dietas ricas em gordura, ocasiona a redução da amplitude da potenciação de longo prazo das células hipocâmpais, o que afeta o aprendizado e a memória (SOARES et al., 2013). Ratos hiperglicêmicos (indução por estreptozotocina), demonstram retração dos dendritos, bem como redução da densidade da espinha dendrítica dos neurônios do hipocampo (DUARTE et al., 2009; LAZCANO et al., 2015). Altos níveis glicêmicos podem causar dano à função cerebral, por alterar processos neuroquímicos e redução do número de sinapses, o que inicia uma sequência de eventos neurodegenerativos, prejudicando os processos de plasticidade (LEMONS et al., 2016; SOARES et al., 2013; SRIPETCHWANDEE et al., 2016).

No tocante à obesidade, a SM já foi associada à maior produção de radicais livres, oxidação e inflamação (WOLF, 2008). Na gordura visceral há células inflamatórias e a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 e TNF- α , envolvidas no desenvolvimento de resistência à insulina. Tais citocinas podem atravessar a barreira hematoencefálica, induzir a neuroinflamação, e como consequência causar a neurodegeneração (SPIELMAN; LITTLE; KLEGERIS, 2014).

A neuroinflamação é uma estratégia de defesa do cérebro, entretanto, em excesso, torna-se nociva e impede a regeneração do neurônio (RUSSO; MCGAVERN, 2016). Quando ocorre de forma crônica torna-se relevante no desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Esclerose Múltipla e Doença de Parkinson (CHEN; ZHANG; HUANG, 2016). Existem evidências de que outros mecanismos envolvidos na neurodegeneração, como

estresse oxidativo, inflamação provocada pela deposição inadequada de proteínas, e alteração em vias lipídicas que ocorrem na DP, têm elementos comuns com a disfunção metabólica sistêmica que ocorre na SM e na obesidade (MATTSON et al., 1999; PERL; OLANOW; CALNE, 1998), Figura 2.

Figura 2– Mecanismos comuns entre a DP e SM



Alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica, aumento da deposição de proteínas, estímulo à ativação microglial e neuroinflamação. A presença da diabetes pode exercer efeitos independentes, como disfunção mitocondrial e estresse oxidativo.

Fonte: Adaptada de (GENTILE et al., 2020).

Nessa concepção, estudos de *coorte* recentes investigaram a influência da SM na incidência da DP (NAM et al., 2018; ROH; LEE; YOON, 2021) e concluíram que a SM pode ser um fator de risco para a doença. Entre os seus componentes, alguns além de atuarem como condição de risco, podem estimular ou acentuar a alteração no Sistema Nervoso Central (SNC) (ZHANG; TIAN, 2014). Essa condição foi evidenciada em pesquisas com animais, com modelos de hipercolesterolemia e obesidade, que observaram alterações cerebrais similares às encontradas em cérebros humanos com doenças neurodegenerativas, tais como o acúmulo anormal de proteína Tau e α-sinucleína (ULLRICH; PIRCHL; HUMPEL, 2010; HAN et al., 2019). No entanto um estudo em humanos, *coorte* com 85.530 indivíduos, alocados

em SM e sem SM, constatou um efeito protetor de triglicerídeos elevados contra a incidência de DP (ROH; LEE; YOON, 2021), sugerindo um efeito diferenciado dos componentes para a incidência de DP.

Outro componente, o Diabetes mellitus já foi associado ao risco 38% maior de desenvolver DP, por uma atualização de meta-análise de estudos *coorte* (YUE et al., 2016). As duas doenças apresentam fisiopatologias semelhantes, que incluem dobramento inadequado de proteínas, sinalização central e periférica da insulina, além do compartilhamento de alguns processos citotóxicos (SANTIAGO; POTASHKIN, 2013). A influência da DM na progressão da DP também já foi descrita, pois constatou-se que a diabetes descompensada de forma crônica, é um fator de risco independente e contribui para a progressão de sintomas motores na DP (OU et al., 2021). Isto ocorre visto que já se sabe que um dos principais alvos nos neurônios da substância negra é o receptor de insulina, cuja regulação pode ocorrer pela hiperglicemia para eliminar o disparo do neurônio dopaminérgico, e reduzir a renovação da dopamina (DAS; UNGER, 2018).

2.4 DOENÇA DE PARKINSON, ETIOLOGIA E PATOGENIA

A DP foi descrita pela primeira vez em 1817, pelo médico britânico James Parkinson, como a paralisia dos tremores (PARKINSON, 2002). Apesar do tempo transcorrido desde a sua descrição até os dias atuais, existe apenas o tratamento para os sintomas (OBESO et al., 2017). É caracterizada pela degeneração de neurônios dopaminérgicos no mesencéfalo e pela deposição proteica anormal de α -sinucleína, com a formação de corpos de Lewy (WONG; KRAINIC, 2017).

Embora seja bem pesquisada, a etiologia dessa doença neurodegenerativa ainda não é totalmente compreendida. Entretanto, alguns fatores de risco são conhecidos como a idade, predisposição genética, exposição a toxinas ambientais, danos neuronais como o traumatismo crânio encefálico ou o acidente vascular cerebral, e ainda infecções bacterianas ou virais (KOPRICH et al., 2008; BEKRIS; MATA; ZABETIAN, 2010).

Aproximadamente 10% dos indivíduos com a DP apresentam a patologia monogênica, o tipo predeterminado por mutações em genes de risco, entre esses Parkin (PARK2), DJ - 1, quinase 1 putativa induzida por PTEN (PINK1), PLA2G6,

FBOX7 e SYNJ1, α -sinucleína (SNCA) e repetição rica em leucina quinase 2 (LRRK2) (DELENCLOS et al., 2016; COWAN; ANICHTCHIK; LUO, 2019). A maioria dos pacientes desenvolve o tipo idiopático ou esporádico, nesse caso a etiologia é definida por uma combinação de fatores genéticos e epigenéticos, tais como idade, estilo de vida e ambiente (DENG; WANG; JANKOVIC, 2018; MILLER; O'CALLAGHAN, 2015).

A exposição a pesticidas é um fator de risco ambiental significativo envolvido na DP idiopática por induzir o estresse oxidativo, que por sua vez aumenta a peroxidação lipídica, provoca danos ao DNA, disfunção das mitocôndrias e dos neurônios dopaminérgicos na porção compacta da substância negra (DICK, 2006).

Na DP do tipo esporádica, a α -sinucleína acumula-se no corpo celular do neurônio e forma corpos e neurites de Lewy no SNC e Sistema Nervoso Periférico (SNP) (KALIA; LANG, 2015). Diante da duplicação do *locus*, ocorre a forma autossômica dominante de início tardio, ou seja, com aproximadamente 60 anos, comum em pacientes com a forma esporádica. Já a triplicação do *locus* ocasiona o início precoce da DP, idade inferior a 40 anos (SINGLETON et al., 2003), sugerindo que o nível de α -sinucleína influencia na velocidade da patogenia da doença.

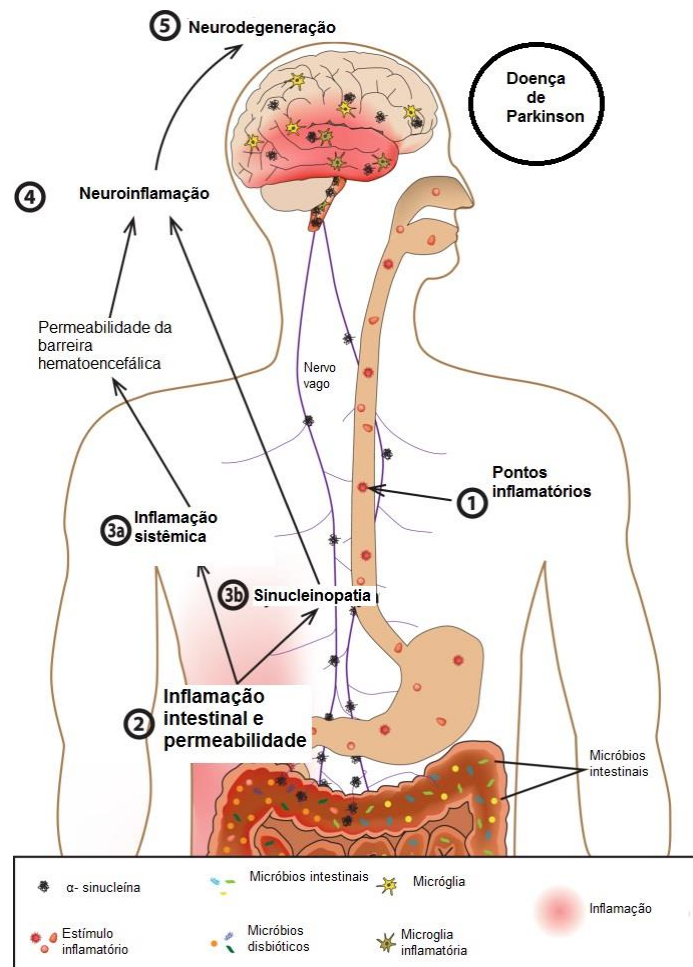
Acredita-se que em alguns pacientes a doença possa ter origem nos intestinos, e anos depois ascenda até o SNC (HOUSER; TANSEY, 2017). A inflamação crônica no intestino pode promover inflamação sistêmica e neuroinflamação. A disfunção intestinal caracteriza a DP, e pode ter início em cerca de vinte anos antes dos sintomas clássicos motores. São observados constipação, permeabilidade intestinal, disbiose, além de níveis elevados de α -sinucleína, condições compatíveis com inflamação gastrointestinal (KELLY et al., 2014; RANA et al., 2013; SCHER et al., 2015). O nervo vago funciona como uma possível via de transporte de α -sinucleína entre o intestino e o cérebro (MENOZZI; MACNAUGHTAN; SCHAPIRA, 2021).

Existe a hipótese de que gatilhos de inflamação gastrointestinal, alteram a composição da microbiota intestinal, além disso a permeabilidade do intestino aumenta e ocorre a indução da agregação de α -sinucleína no sistema nervoso entérico, que acaba sendo transportada de forma retrógrada para o SNC (HOUSER; TANSEY, 2017), Figura 3.

A partir do núcleo motor dorsal do nervo vago, a sinucleinopatia, inflamação e disfunção neuronal, podem se expandir para outras regiões cerebrais, como a substância negra, onde se localizam os neurônios dopaminérgicos, dando início ao

processo degenerativo nessas células por serem sensíveis à inflamação (LEMA TOMÉ et al., 2013).

Figura 3 – Modelo de patogênese da DP induzida pela inflamação e originada no intestino



No indivíduo suscetível, gatilhos inflamatórios (1) ativam respostas imunes no intestino afetando a microbiota, aumentando a permeabilidade intestinal e induzindo o aumento da expressão e agregação de α SYN (2). A sinucleinopatia pode ser transportada do intestino para o cérebro através do nervo vago (3b), e a inflamação intestinal crônica e a permeabilidade promovem a inflamação sistêmica, que pode aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica (3a). A inflamação intestinal, sistêmica e a patologia da sinucleína no cérebro promovem a neuroinflamação (4) que impulsiona a neurodegeneração caracterizando a DP (5).

Fonte: Adaptada de (HOUSER; TANSEY, 2017).

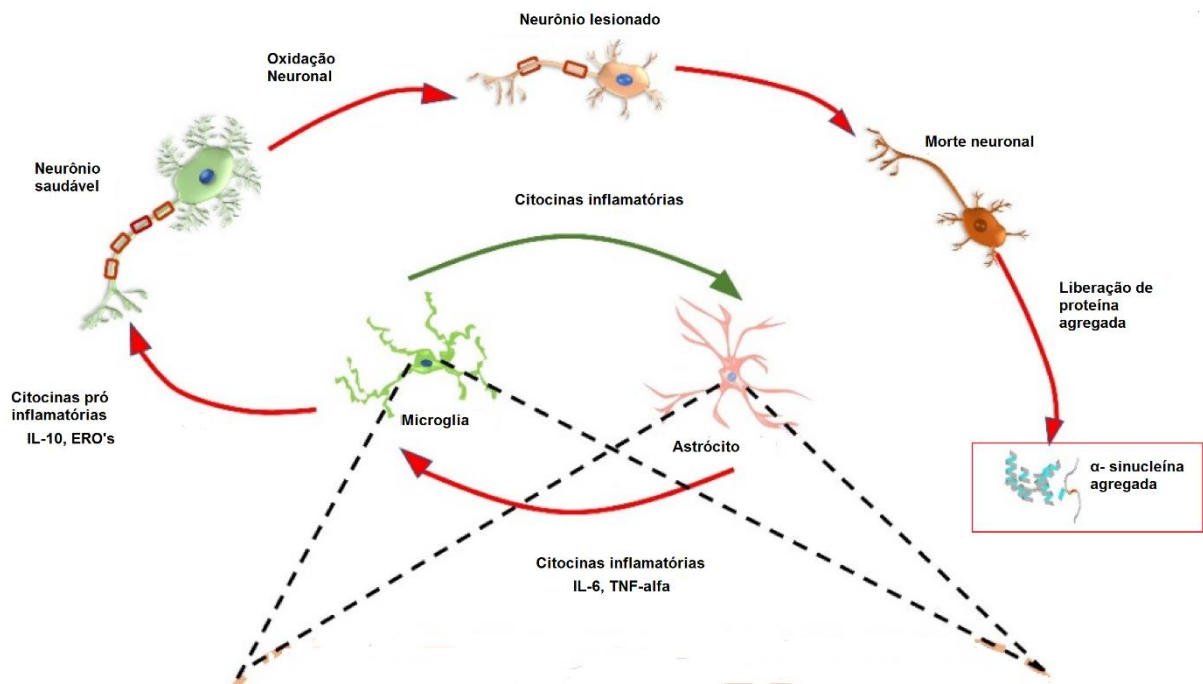
Acredita-se que a deposição anormal de α - sinucleína nas sinapses, inicie a neurodegeneração por impedir a liberação de neurotransmissores, provocando assim uma falha sináptica (CALO et al., 2016). Há dessa forma, uma interferência negativa nas projeções axonais, que pode levar a um processo degenerativo retrógrado, e à

consequente morte neuronal (BELLUCCI et al., 2017).

A degeneração desses neurônios na porção compacta da substância negra do mesencéfalo diminui a quantidade de dopamina nos núcleos da base, região cerebral responsável pela coordenação do controle motor fino. Tal disfunção provoca os sintomas motores clássicos da DP: bradicinesia, rigidez muscular, tremores de repouso e instabilidade postural (KALIA; LANG, 2015). Algumas evidências apontam o estresse oxidativo como o fator principal da série de eventos neurodegenerativos em todas as formas da doença (BLESA et al., 2015; DIAS; JUNN; MOURADIAN, 2013), visto que através da interação entre fatores de risco ambientais e genéticos, o estado redox estimula a agregação de α -sinucleína, bem como de forma inversa, o acúmulo da proteína provoca o estresse oxidativo (MUSGROVE et al., 2019; SCUDAMORE; CIOSSEK, 2018).

O estresse celular ou ambiental ativa respostas imunológicas neuronais, que incluem micróglia, astrócito, citocinas inflamatórias (HAN et al., 2020). A continuidade dessa ativação resulta em inflamação crônica, disfunção neuronal e até na morte dos neurônios envolvidos. Em condições fisiológicas, a micróglia e os astrócitos atuam na proteção contra patógenos ou estresse celular, porém as citocinas inflamatórias ativam essas células, e alteram seu fenótipo durante a progressão da DP. Ocorre portanto a liberação de mediadores inflamatórios, ERO's e a produção de óxido nítrico sintase, que causam a morte de neurônios dopaminérgicos e o acúmulo de α -sinucleína, acentuando o desenvolvimento da doença. Essa morte neuronal desencadeia a liberação de quimiocinas, que estimulam a atividade da micróglia para a fagocitose, resultando em neuroinflamação (RASHEED et al., 2021; SRIRAM et al., 2006), Figura 4.

Figura 4 –Vias neuroinflamatórias no desenvolvimento da DP



Vias neuroinflamatórias promovem a ativação da microglia e dos astrócitos que liberam citocinas inflamatórias. A hiperativação da microglia e dos astrócitos desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias, que danificam os neurônios dopaminérgicos, resultando na apoptose neuronal e agregação de α -sinucleína. Essas interações sinérgicas formam um ciclo vicioso que acentua a neuroinflamação, tornando o parkinsonismo característico.

Fonte: adaptada de (RASHEED et al., 2021).

Já se verificou através de PET scans um aumento dos níveis inflamatórios nas áreas da ponte, núcleos da base, estriado, córtex frontal e temporal, bem como da apoptose dos neurônios dopaminérgicos em cérebros de pacientes com DP (SRIRAM et al., 2006).

2.5 SINTOMAS PRODRÔMICOS DA DOENÇA DE PARKINSON

Na DP não ocorrem apenas disfunções motoras, mas há também a presença relevante de sintomas não motores (SNM) como distúrbios do sono, depressão, constipação e déficit cognitivo (MANTRI; MORLEY; SIDEROWF, 2019; WEINTRAUB et al., 2018). Esses sintomas podem aparecer até 20 anos antes das manifestações motoras, progredirem com a doença e a prevalência varia entre os pacientes (REES; NOYCE; SCHRAG, 2019).

Na Força-Tarefa da Sociedade Internacional de Parkinson e Transtorno do

Movimento (*Movement Disorder Society* -MDS) definiu-se que a DP é composta por três fases: Pré clínica na qual os processos de neurodegeneração já estão ocorrendo, porém não há evidência de sintomas ou sinais clínicos. A prodrômica quando existem sinais e sintomas clínicos, mas são considerados evidências insuficientes para o diagnóstico. E a fase clínica momento no qual há o diagnóstico baseado em padrões clínicos (BERG et al., 2014). Nesse contexto, quando o indivíduo preenche os critérios para o diagnóstico clínico e inicia um tratamento, a funcionalidade se encontra prejudicada, e já houve a perda de cerca de 40% a 90% dos neurônios dopaminérgicos nigrais (FEARNLEY; LEES, 1991; KORDOWER et al., 2013).

A identificação da fase prodrômica da DP possibilita o diagnóstico precoce e com isso aumentam as chances de um tratamento que retarde ou previna o início dos sintomas motores clássicos da doença (ARTZI et al., 2017; TESSITORE; CIRILLO; DE MICCO, 2019). Alguns estudos têm sido desenvolvidos objetivando a detecção dessa fase, como a investigação de α -sinucleína no líquido cefalorraquidiano, que pode representar um potencial marcador prodrômico da DP (IRANZO et al., 2021).

Em vista disso, a MDS desenvolveu orientações para o diagnóstico clínico da DP, visando sistematizá-lo, para torná-lo reproduzível e aplicável por médicos inexperientes na identificação da doença (POSTUMA et al., 2015a), bem como publicou critérios de pesquisa para a fase prodrômica (BERG et al., 2015). Trata-se de uma ferramenta metodológica, baseada em evidências e usada para calcular com métodos estatísticos a chance do indivíduo ter DP prodrômica. São compreendidos por testes clínicos e radiológicos complementares e alguns marcadores diagnósticos. No entanto, foram desenvolvidos apenas para fins de pesquisa, não se recomenda seu uso em outros ambientes.

Na primeira publicação em 2015, tinha-se evidências prospectivas suficientes para definir seis marcadores prodrômicos da doença: depressão e ansiedade, constipação, perda olfatória, distúrbio do movimento rápido dos olhos ou distúrbio do sono REM (*rapid eye movement*), disfunção erétil e sonolência diurna (POSTUMA; BERG, 2019). Em virtude do crescente interesse na fase prodrômica dessa patologia, já houve atualização e inclusão de outros marcadores, tais como hipotensão ortostática, anormalidade no teste motor quantitativo (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) > 3, excluindo tremor de ação), disfunção urinária e irregularidade na tomografia por emissão de pósitrons/ tomografia computadorizada por emissão de fóton único (PET / SPECT) dopaminérgico (BERG et al., 2015;

HEINZEL et al., 2019).

Com o objetivo de avaliar a precisão preditiva dos critérios MDS para DP prodrômica, uma pesquisa os utilizou em 574 indivíduos de um estudo de base populacional prospectivo, com uma década de duração (avaliação de 2005), com idades entre 55 e 94 anos. Concluíram que para a incidência da DP em uma comunidade, esses demonstram um poder preditivo de moderado a alto e podem portanto ser úteis para definir populações para futuros estudos com objetivos neuroprotetores (MAHLKNECHT et al., 2018).

Outro estudo utilizou a versão atualizada dos critérios, em 961 indivíduos com idades acima de 65 anos, com acompanhamento médio de 3 anos. Os pesquisadores verificaram especificidade e sensibilidade melhores que a publicação de 2015, no entanto consideraram a sensibilidade abaixo da ideal quando usadas em indivíduos da comunidade (GIAGKOU et al., 2020).

Nessa perspectiva, sabe-se que não há um SNM específico da DP, mas a presença de vários desses, junto a estudo bioquímicos e/ou imagens adicionais, podem ajudar na antecipação do diagnóstico para identificar o indivíduo na fase prodrômica da doença (SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017). Um dos primeiros sintomas que acometem uma porcentagem alta de pacientes, é o distúrbio do sono, que pode ser a fragmentação do sono, sonolência diurna excessiva ou distúrbio do sono REM (DE CASTRO MEDEIROS et al., 2019).

Acredita-se que durante o sono, ocorre a remoção de ERO's em excesso, os quais se acumulam no momento da vigília, o que reduz a produção de oxidantes e acentua a eficiência dos antioxidantes (REIMUND, 1994). Dessa forma, a privação do sono, de acordo com alguns estudos animais, pode aumentar o estresse oxidativo nas células de diversas regiões cerebrais (KRÖLLER-SCHÖN et al., 2018; RODRIGUES et al., 2018). Além disso, o acúmulo de α -sinucleína em regiões do cérebro responsáveis pela regulação do sono relaciona-se à interrupção do sono e do ritmo circadiano em pessoas com DP (KALAITZAKIS; GENTLEMAN; PEARCE, 2013). Tais regiões incluem o *locus coeruleus* e os núcleos da rafe, áreas envolvidas na regulação do sono REM e não REM; o hipotálamo posterior, região associada à sonolência; e o tálamo, uma estrutura relevante na organização do ritmo sono-vigília (BOEVE et al., 2007; REEVES et al., 2006).

A Sonolência Diurna Excessiva (SDE) é definida como a incapacidade de manter o estado de vigília, durante os períodos diurnos normais de vigília em virtude

de uma necessidade incontrolável de dormir (SATEIA, 2014). Aceita-se que a etiologia da SDE na DP seja multifatorial, uma vez que pode ser consequência de distúrbios noturnos do sono, um efeito de processos degenerativos que ocorrem em áreas do cérebro reguladoras do ritmo circadiano, ou induzida por medicações dopaminérgicas (CHAHINE; AMARA; VIDENOVIC, 2017). No que se refere à medicação, um estudo comparou 153 pacientes com diagnóstico de DP antes de iniciar tratamento, com 169 controles; e evidenciou que a SDE é mais frequente na DP mesmo antes de se iniciar tratamento e essa ocorrência aumenta com a progressão da doença (THOLFSEN et al., 2015).

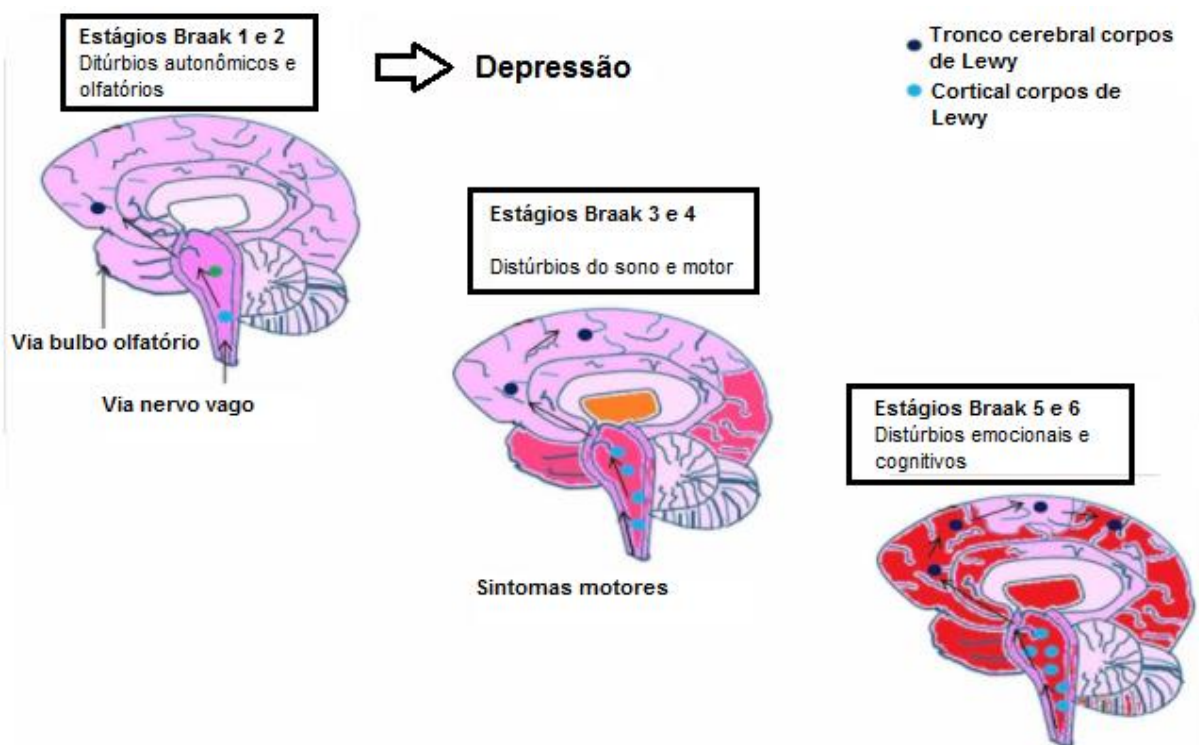
Ademais, a SDE pode estar associada a um risco maior de desenvolver DP, de acordo com um estudo *coorte* realizado com 3078 homens com idades entre 71 e 93 anos. Já outros aspectos do sono como insônia, cochilos diurnos, tontura matinal e despertares noturnos frequentes, apresentaram pouca relação com o risco de DP (ABBOTT et al., 2005).

Sintomas psiquiátricos também estão entre os SNM da fase prodrômica e não tratada da DP, o que viabiliza um grande impacto na qualidade de vida e no curso da doença (AARSLAND et al., 2009). Em especial depressão e ansiedade, que já são marcadores conhecidos que predizem a doença, de acordo com seu valor diagnóstico (POSTUMA; BERG, 2019). A depressão é o principal SNM associado à DP, acomete de 7 a 67% dos pacientes com a doença, sendo considerada um sintoma inicial (CARRARINI et al., 2019).

Uma das explicações para a depressão e ansiedade precederem o diagnóstico da doença, é a hipótese de Braak: os depósitos de α -sinucleína no interior do neurônio, também denominados corpos de Lewy, comprometem as regiões cerebrais em uma sequência específica. As primeiras estruturas afetadas são o trato olfatório e as regiões inferiores do tronco cerebral, caracterizando os estágios 1 e 2 de Braak. Em seguida ocorre a ascensão da doença para o tronco cerebral inferior e mesencéfalo, que são os estágios 3 e 4. Nos estágios 5 e 6 acomete o prosencéfalo basal e o córtex cerebral (BRAAK et al., 2004), Figura 5.

Nessa hipótese, a região associada a sintomas afetivos, os núcleos da rafe serotoninérgica do tronco encefálico, são comprometidos no estágio 2 e a região relacionada aos sintomas motores, a substância negra, no estágio 3. Desse modo, a depressão pode ser considerada um pródromo da doença (LEENTJENS, 2015).

Figura 5 – Etapas de comprometimento das regiões cerebrais por depósitos de α -sinucleína



O sombreado rosa representa o padrão de disseminação da alfa-sinucleína da região olfatória para o córtex.

Fonte: Adaptada de (KUMARESAN; KHAN, 2021).

Outra hipótese tem como destaque a inflamação, mediada pela elevada quantidade de micróglia ativada na parte compacta da substância negra. Essa ativação pode liberar citocinas pró inflamatórias, proteínas do sistema complemento e ERO's, que possibilitam danos aos neurônios e a consequente neurodegeneração (ROCHA et al., 2014). Ademais, as citocinas pró inflamatórias promovem alterações na neurotransmissão de serotonina, noradrenalina e dopamina observadas de forma semelhante na depressão (ROCHA et al., 2014). Em vista disso, uma pesquisa revelou que pacientes com depressão de início tardio, na qual o surgimento de sintomas ocorre após os 55 anos de idade, devem ser considerados com risco maior de desenvolverem DP e demência com corpos de Lewy (KAZMI et al., 2021).

Entre os SNM que o paciente pode apresentar na fase que antecede o diagnóstico clínico da DP, também há o comprometimento cognitivo leve (BERG et al., 2015). Déficits cognitivos são marcadores tardios da doença, mas podem ocorrer também na fase prodrômica (CHAHINE et al., 2016; SCHRAG et al., 2015). Isso se observa visto que sintomas cognitivos, tais como déficits de memória e função

executiva, acontecem em uma quantidade considerável de pacientes recém diagnosticados e ainda sem tratamento (MUSLIMOVIĆ et al., 2005; WEINTRAUB et al., 2015).

O declínio na função executiva é normalmente encontrado em todos os estágios da DP, sendo esse o domínio cognitivo mais afetado no período prodrômico, e a memória ocupa o segundo lugar (FENGLER et al., 2017; LITVAN et al., 2011). Nesse sentido, um estudo avaliou pacientes sem a DP, com distúrbio do sono REM, um marcador prodrômico de Parkinson, e encontrou distúrbios de fluxo microvascular em regiões cerebrais como os lobos frontal, parietal e occipital, que são áreas associadas às funções executivas e visuoespaciais (ESKILDSEN et al., 2021). Os pacientes tiveram desempenho prejudicado nos testes cognitivos, quando comparados ao controle, já que geralmente essas regiões são afetadas na DP (AARSLAND et al., 2010). A cognição ou memória desses indivíduos também pode ser afetada pela presença de sintomas depressivos nessa fase (FOUBERT-SAMIER et al., 2020).

Assim como os SNM descritos, algumas características motoras também podem ocorrer antes do diagnóstico da doença. Déficits motores no período prodrômico são discretos e insuficientes para um diagnóstico clínico, os chamados Sinais Parkinsonianos Leves, e podem se associar ao risco de desenvolvimento de DP (LOUIS; BENNETT, 2007; POSTUMA et al., 2012). Como verificado em uma pesquisa, na qual pessoas que desenvolveram a DP (n 4769), nos cinco anos que antecederam o diagnóstico, apresentaram maior incidência de alteração de equilíbrio, quando comparadas ao controle (n 25544) (SCHRAG et al., 2015).

Nessa perspectiva, um estudo *coorte* retrospectivo avaliou mobilidade e equilíbrio em 1.196.614 participantes com idades de 66 anos. Após um acompanhamento médio de 3,5 anos, foi constatado em indivíduos com desempenho motor prejudicado, um risco 28% maior de desenvolver DP (YOO et al., 2020b).

Ainda há poucas evidências na literatura destacando que a presença da SM pode facilitar o desenvolvimento da DP. Desse modo, torna-se relevante investigar a prevalência da SM, bem como relacioná-la à presença de sintomas que são vivenciados por indivíduos em período prodrômico da DP na população adulta, na faixa entre 40 e 59 anos, já que esses sintomas podem ocorrer até 20 anos antes de um diagnóstico clínico (FERESHTEHNEJAD et al., 2019). Tais investigações visam ao desenvolvimento de estratégias de intervenção educativas e preventivas, para uma

população que esteja eventualmente mais propensa a desenvolver processos neurodegenerativos.

3 PERGUNTA CONDUTORA

Existe relação entre a frequência da síndrome metabólica e características prodrômicas da Doença de Parkinson entre os indivíduos adultos do município da Vitória de Santo Antão- PE?

4 OBJETIVO

4.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a frequência da síndrome metabólica em pacientes adultos cadastrados nas unidades básicas de saúde no município de Vitória de Santo Antão-PE, e relacioná-la a possíveis sintomas vivenciados no período prodromico da doença de Parkinson.

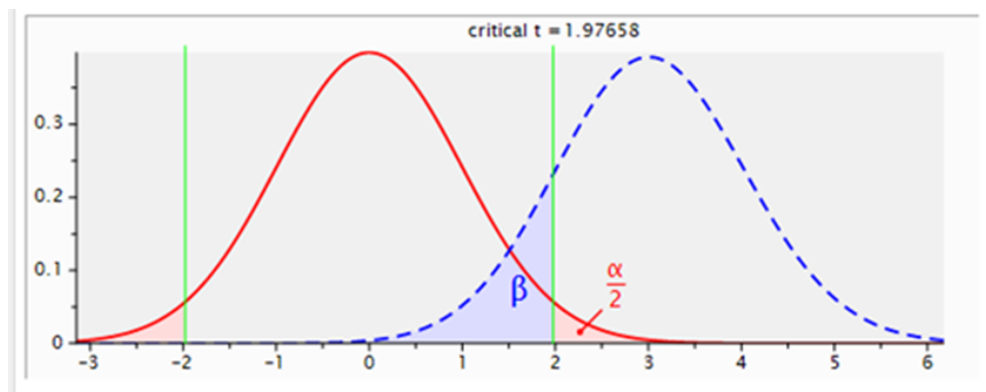
4.1.2 Objetivos específicos

- Identificar o perfil sociodemográfico da amostra;
- Determinar a frequência da SM;
- Relacionar os componentes da SM aos resultados do escore de sonolência diurna excessiva;
- Analisar a possível relação entre os grupos com e sem SM e os escores de sintomas sugestivos de depressão;
- Verificar a possível associação entre os grupos com e sem SM, desempenho cognitivo e equilíbrio.

5.4 CÁLCULO AMOSTRAL DO ESTUDO

Foi realizado previamente o cálculo amostral *a priori* através do software G Power 3.1, com os seguintes valores de coeficientes: Effect size $f = 0.50$, α erro prob = 0.05 (5%), Power (1-b erro prob) = 0.85, Numerator df 144, number of groups = 2, Critical t: 1,976, chegando a uma cálculo final de **tamanho amostral de 144 indivíduos** (Total sample size: 144).

Figura 7– Cálculo amostral



Fonte: A autora (2021).

5.5 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

- Critérios de inclusão – Indivíduos que residissem em bairros com unidade básica de saúde em Vitória de Santo Antão-PE; de ambos os sexos; com idades entre 40 e 59 anos.
- Critérios de exclusão – Indivíduos com distúrbios neurológicos ou psiquiátricos; aqueles com diagnóstico da doença de Parkinson e mulheres gestantes.

5.6 RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES

O recrutamento dos voluntários foi realizado da seguinte forma: um contato inicial ocorreu com a enfermeira de cada unidade básica de saúde, com esclarecimentos sobre os objetivos da pesquisa. Essa profissional indicava o melhor dia para encontrar indivíduos na faixa etária pretendida na unidade. Na data agendada para a coleta, cada paciente que chegava à unidade, se elegível era convidado a participar da pesquisa, e sentia-se à vontade para aceitar ou recusar.

5.7 PERÍODO DA COLETA DE DADOS

A coleta foi iniciada no dia 03 de fevereiro e concluída em 25 de outubro de 2021, em 20 unidades básicas de saúde.

5.8 TREINAMENTO DA EQUIPE

Todos os instrumentos foram aplicados durante a coleta, pelos três pesquisadores envolvidos (uma fisioterapeuta, Ana Patrícia da Silva Souza e duas graduandas de fisioterapia, Taciane do Carmo Silva e Maria Eduarda Rodrigues). Essa equipe foi submetida ao treinamento teórico e prático (em quatro encontros) um mês antes do início da coleta, com a finalidade de padronizar os procedimentos (Figuras 8, 9 e 10).

A aplicação da avaliação cognitiva de Montreal e do Questionário da saúde do paciente 9, foi treinada pela neuropsicóloga Sunnye Rose Carlos Gomes, que orientou a equipe quanto ao modo de explicar as atividades aos pacientes, cada frase foi cuidadosamente ensaiada, a fim de não interferir na resposta ou desempenho do paciente.

O treinamento para os procedimentos da antropometria foi conduzido pela profissional de educação física Ana Beatriz Januário da Silva, levando em consideração os manuais mencionados. E para a aplicação do teste de equilíbrio de Berg, Questionário de sonolência de Epworth e aferição da pressão arterial, a equipe foi treinada pelas fisioterapeutas Mariluce Rodrigues Marques Silva e Waleska Maria Almeida Barros. Para o questionário de sonolência de Epworth a equipe foi orientada a deixar o paciente à vontade, tanto para responder as questões como para tirar dúvidas durante o preenchimento. As aplicações de todos os questionários e escalas, bem como as mensurações das variáveis antropométricas foram realizadas durante o treinamento em alunos de iniciação científica.

Figura 8- Treinamento teórico para coleta de dados



Figura 9 – Treinamento para mensuração da medida da circunferência da cintura



Figura 10 – Treinamento para verificação da altura



Fonte: A autora (2022).

5.9 INSTRUMENTOS DA COLETA DE DADOS

5.9.1 Dados sociodemográficos

Para compreender aspectos de renda, moradia e situação geral de saúde foi aplicado pelos pesquisadores um questionário sociodemográfico com informações acerca de dados pessoais, moradia e renda, situação de saúde geral, hábitos de vida e dados antropométricos (APÊNDICE A).

5.9.2 Síndrome Metabólica

Para o diagnóstico da SM realizou-se nos indivíduos, coleta de sangue para posterior análise dos níveis séricos de glicose em jejum, triglicerídeos e colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Todos os exames foram requisitados por um médico da atenção básica, indicado pela secretaria municipal de saúde. Tanto a coleta quanto as análises foram realizadas em Laboratórios conveniados com a Secretaria Municipal de Saúde. Após receberem os resultados dos exames, os indivíduos foram orientados a marcarem consulta médica.

Utilizou-se a Diretriz IDF que estabelece os seguintes critérios: presença de obesidade abdominal, verificada pela CC acima de: 94 cm no sexo masculino e 80 cm para o feminino; junto à presença de 2 ou mais dos seguintes componentes: níveis ≥ 100 mg / dl ou diabetes diagnosticado; TG: ≥ 150 mg / dl ou em uso de medicação; níveis de HDL-C <40 mg / dl no sexo masculino e <50 mg / dl no feminino ou em tratamento; PAS: ≥ 130 mmHg ou PAD: ≥ 85 mmHg ou em tratamento.

5.9.3 Composição corporal

Para avaliação da composição corporal foram mensurados: a altura, com a utilização de 2 fitas métricas Merita® flexíveis e inextensíveis (coladas na parede). O voluntário descalço encostava-se na parede, e o ponto mais alto do crânio era usado como referência para marcar a medida. O peso foi verificado com balança eletrônica digital portátil G- Tech® (com capacidade total de 150 Kg), o indivíduo era orientado a subir descalço, manter a posição anatômica e respirar normalmente.

A circunferência da cintura foi utilizada para diagnóstico de acúmulo de gordura abdominal. Mensurou-se no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca com fita métrica, sem roupas na cintura (quando possível). O avaliado permaneceu com os

braços fletidos e cruzados na frente do peito, pés afastados, mantendo o abdômen relaxado. Solicitava-se a inspiração e liberação do ar dos pulmões, permanecendo assim até a realização da medida (“IBGE | Biblioteca | Detalhes | Pesquisa nacional de saúde - PNS 2013: manual de antropometria”, [s.d.]). Os valores considerados foram: para Baixo acúmulo, valor menor que 80 para o sexo feminino e menor que 94 para o masculino; Alto acúmulo os valores entre 94 e 102 para o sexo masculino, entre 80 e 88 para feminino; Muito elevado valores acima de 102 e 88 para os sexos masculino e feminino respectivamente (OBESIDADE: PREVENÇÃO E CONTROLE DA EPIDEMIA GLOBAL. RELATÓRIO DE UMA CONSULTA DA OMS - PUBMED, [s.d.]).

O índice de massa corporal foi calculado com a divisão do peso (Kg) pela altura (m) ao quadrado. A definição de sobrepeso e obesidade foi definida de acordo com os critérios da OMS (SALUM et al., 2020), nos quais é considerado eutrófico o IMC $\geq 18,5$ até 24,9; sobrepeso um IMC ≥ 25 e obesidade um IMC ≥ 30 .

5.9.4 Pressão arterial

A pressão arterial sistólica e diastólica foi verificada com tensiômetro e esfigmomanômetro da marca Premium® com o paciente sentado, bexiga esvaziada, após 5 minutos de descanso. No presente estudo considerou-se a hipertensão por auto relato, bem como o indivíduo com níveis pressóricos normais ou elevados, que referiu uso de anti hipertensivo. Após cada aferição realizava-se a desinfecção do instrumento com fricção de álcool a 70%.

5.9.5 Sonolência diurna

Para identificar a presença de sonolência diurna excessiva foi utilizada a escala de sonolência de Epworth (ANEXO B) adaptada e validada para uso no Brasil (BERTOLAZI et al., 2009), a qual é compreendida por 8 perguntas, com a possibilidade do indivíduo cochilar em diferentes situações. Pontuada em uma escala de zero a três, e o escore acima de 10 indica uma sonolência diurna excessiva. Após explicação sobre o objetivo e opções de resposta, a escala foi preenchida pelo voluntário, que poderia ser novamente orientado quando solicitado. A caneta utilizada pelo indivíduo era desinfetada com álcool a 70% após o uso.

5.9.6 Sintomas de Depressão

Para verificar sintomas sugestivos de depressão foi utilizado o Questionário sobre a saúde do paciente- 9 (PHQ-9) (ANEXO C). Esse instrumento é ideal para utilização em estudos epidemiológicos, pode ser aplicado como entrevista (nesse estudo optou-se por essa modalidade, levando-se em consideração a possível baixa escolaridade da população). Possui 9 questões que avaliam a frequência dos sintomas nas duas semanas que antecedem a aplicação. É constituído por uma escala que varia de zero (nenhuma vez) a três (quase todos os dias). É validado para a população de adultos em geral no Brasil (SANTOS et al., 2013). Seu uso como escala contínua mostrou-se mais útil no rastreamento, privilegiando a sensibilidade de identificar aqueles com necessidade de cuidados. Aponta os indivíduos em maior risco de estarem apresentando episódio depressivo maior com o ponto de corte ≥ 9 .

5.9.7 Função Cognitiva

Para avaliar a função cognitiva global foi usada a versão brasileira do *Montreal Cognitive Assessment*- Avaliação cognitiva de Montreal (Moca- BR) ANEXO D) - um instrumento de avaliação cognitiva para detectar comprometimento cognitivo leve (NASREDDINE et al., 2005). O instrumento contém 11 subtestes que avaliam atenção, funções executivas, memória, linguagem, habilidades visuoespaciais e orientação. Adaptado para o uso no Brasil, é usado para identificar o risco de demência, diferenciando-o de comprometimento cognitivo associado à idade (MEMÓRIA et al., 2013). Originalmente o escore máximo do Moca é 30, e o valor ≤ 25 indica comprometimento cognitivo leve (NASREDDINE et al., 2005); para os indivíduos com 12 anos ou menos de escolaridade deve-se adicionar um ponto ao total. Porém, no presente estudo utilizou-se o ponto de corte sugerido por um estudo brasileiro recente, com as pontuações menores que 21 para idosos com mais de 12 anos de escolaridade; e menores que 20 para idosos com escolaridade entre 4 e 12 anos, após a soma de 1 ponto na investigação do comprometimento da cognição (PINTO et al., 2019). Já foi verificado que o MOCA é uma ferramenta confiável na previsão do declínio cognitivo no início da DP (KANDIAH et al., 2014; SCHRAG et al., 2017). Uma neuropsicóloga (Sunnye Rose Carlos Gomes) treinou a equipe para a aplicação do instrumento, bem como realizou a posterior interpretação dos dados coletados.

5.9.8 Teste de Equilíbrio

Para observar déficits de equilíbrio nos voluntários, foi usada a escala de equilíbrio de Berg (ANEXO E). Um teste clínico amplamente utilizado para avaliar a capacidade de equilíbrio em idosos, ou em indivíduos com déficit de equilíbrio independentemente da idade (BERG et al., 1992). Adaptada para uso no Brasil (MIYAMOTO et al., 2004), possui descrição quantitativa de equilíbrio, monitora evolução e ainda avalia a eficácia de intervenções na clínica e em pesquisas (BERG et al., 1992), além de prever o risco de quedas (HERNANDEZ; ROSE, 2008). Teste compreendido por 14 itens, com uma pontuação total de 56. Avalia equilíbrio estático e dinâmico, e apresenta alta confiabilidade intra e inter avaliadores. O desempenho é avaliado em 5 níveis, de 0 (não consegue realizar) a 4 (desempenho normal). De acordo com a pontuação total, de 0 a 20 representa um equilíbrio prejudicado, de 21 a 40 equilíbrio aceitável e de 41 a 56 um equilíbrio bom (BLUM; KORNER-BITENSKY, 2008).

5.10 PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS

Na data indicada, dois pesquisadores compareciam ao posto para aplicação dos questionários, entrevistas, antropometria e testes. Os testes de cognição e entrevista de sintomas de depressão foram aplicados, em uma sala da unidade básica de saúde, respeitando a distância segura entre pesquisador e voluntário, ambos usando máscaras, e com a devida privacidade respeitada. O voluntário manteve-se sentado de forma confortável, de frente para uma mesa, onde poderia apoiar os antebraços.

A escala de equilíbrio foi aplicada em espaço adequado da unidade básica com a sala bem iluminada, sendo observadas as medidas de segurança. Após a aplicação de questionários, entrevistas e testes, e realização da antropometria, os telefones dos voluntários eram agendados, para a marcação da coleta de sangue em jejum, que ocorria no máximo duas semanas após o contato inicial.

A coleta de sangue dos indivíduos foi realizada após jejum noturno de 8 a 10 horas. No laboratório de análises clínicas, por técnico de enfermagem que executava todas as medidas de proteção preconizadas pelo Ministério da Saúde, tais como a correta assepsia das mãos, uso de luvas, máscara cirúrgica e protetor facial, bem

como o devido descarte de materiais pérfuro cortantes utilizados. Um possível risco de hematoma na região da coleta foi advertido, o qual pode ser minimizado com a orientação do uso de gelo aos participantes.

A coleta ocorreu em período de pandemia por coronavírus, dessa forma em todos os procedimentos, foram adotadas medidas de segurança estabelecidas pelas autoridades, tais como o uso de máscaras, desinfecção com álcool etílico a 70% de superfícies de contato como canetas e esfigmomanômetro, bem como a antissepsia das mãos de todos os envolvidos na coleta.

5.11 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética de pesquisas em humanos da UFPE, no dia 22 de outubro de 2020 (CAAE: 37085720.2.0000.5208/ Número do Parecer: 4.354.262) (ANEXO F). A coleta foi iniciada em fevereiro de 2021. Todos os participantes foram esclarecidos quanto aos objetivos da pesquisa, bem como sobre seus benefícios e riscos.

BENEFÍCIOS: O voluntário teve acesso ao conhecimento do seu estado de saúde quanto aos aspectos físicos e mental. Além disso, recebeu orientações quanto a hábitos e medidas para melhora de sua qualidade de vida.

RISCOS: Possibilidade de hematoma na região da coleta venosa de sangue, fossa cubital do antebraço. Esse risco foi minimizado com a orientação do uso de gelo (enrolado numa toalha) ao participante. Quanto ao risco de desequilíbrio durante a aplicação da escala de equilíbrio, foi evitado com a presença constante do profissional junto ao participante durante os testes.

Após o convite e esclarecimentos, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO A) foi assinado por todos os indivíduos que aceitaram participar da pesquisa. Os voluntários não receberam nenhuma ajuda de custo, e todas as despesas referentes à realização da pesquisa foram assumidas pelo pesquisador principal.

5.12 ANÁLISE DOS DADOS

As análises estatísticas foram realizadas através do programa *GraphPad Prism 9®* (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA). Resultados de frequência foram estratificados por idade, sexo, renda mensal individual, nível de instrução,

estado civil e autorrelato de patologias. Foram analisados os diagnósticos de síndrome metabólica bem como os sintomas potencialmente relacionados ao período prodrômico da doença de Parkinson. Todos os resultados estão dispostos sob a forma de gráficos e tabelas. A distribuição normal dos dados foi analisada, a partir do teste Kolmogorov Smirnov. A comparação entre os grupos (com síndrome e sem síndrome metabólica) foi realizada através do Teste de Mann Whitney. As correlações através do teste de Pearson para os dados paramétricos e Spearman para não paramétricos. Para a análise da distribuição de frequências, foi aplicado o teste qui-quadrado de Pearson com nível de significância $< 5\%$.

6 RESULTADOS

Foram avaliados 179 indivíduos, dentre esses a maioria 141 (78,8%) do sexo feminino, com idade média de 49,64 ($\pm 6,0$) anos. Com relação à raça ou cor, a maioria 70 (39,1%) declarou-se da cor morena, seguidos pela branca 49 (27,4%) pessoas. Do total de avaliados 84 (46,9%) afirmam ter uma renda que varia entre meio e um salário mínimo, e 50 (27,9%) com renda menor que meio salário mínimo. No que se refere à ocupação apenas 57 (31,8%) afirmaram estarem trabalhando; a respeito da moradia, 114 (63,7%) residem em casa própria. Entre as 39 (21,8%) pessoas que concluíram o ensino médio, 11 (6,1%) têm a formação no nível superior (Tabela 2).

Tabela 2- Dados sociodemográficos dos voluntários

Variáveis	n	Fr relativa (%)
Sexo		
Feminino	141	78,8
Masculino	38	21,2
Faixa etária		
40 a 49 anos	90	50,3
50 a 59 anos	89	49,7
Cor/raça		
Branca	49	27,4
Negra	16	8,9
Morena	70	39,1
Parda	39	21,8
Não souberam	5	2,8
Estado civil		
Solteiro	55	30,7
Casado ou tem companheiro(a)	92	51,4
Separado	14	7,8
Viúvo	18	10,1
Escolaridade		
Sem instrução	26	14,5
Fundamental incompleto	82	45,8
Médio incompleto	18	10,1
Médio completo	39	21,8
Superior incompleto	3	1,7

Superior completo	11	6,1
Moradia		
Própria	114	63,7
Alugada	45	25,1
Cedida	19	10,6
Financiada	1	0,6
Outro	0	0
Situação empregatícia		
Empregado	57	31,8
Desempregado	117	65,4
Pensionista ou benefício	5	2,8
Renda		
≤0,5 salário mínimo	50	27,9
>0,5 e ≤1,0	84	46,9
>1,0 e ≤ 1,5	38	21,2
>1,5 e ≤2,0	5	2,8
>2,0	0	0
Não respondeu	2	1,1

Fonte: A autora (2022).

Sobre o estado de saúde geral, 90 (50,3%) referem ser doentes crônicos, e com diagnóstico de transtorno de ansiedade foram contabilizadas 51 (28,5%) pessoas que relataram tê-lo. Parentes com a DP apenas 11 (6,1%) pessoas afirmaram ter. Entre os indivíduos do sexo feminino, 74 (52,5%) encontram-se na menopausa. Das 58 (32,4%) pessoas que afirmaram realizar atividade física, 45 dessas (77,6%) praticam a caminhada, as 13 (22,4%) demais relataram a prática de dança, bicicleta e exercícios anaeróbicos. Sobre o etilismo, 93 (51,9%) nunca beberam e 40 (22,3%) abandonaram o hábito. Na aferição da pressão arterial, 62 (34,6%) indivíduos do total de avaliados, apresentaram níveis de pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e pressão diastólica ≥ 85 mmHg, (TABELA 3).

Tabela 3 – Estado de saúde geral dos avaliados

Característica	Sim n (Fr)	Não n (Fr)
Uso de medicamento	109 (60,9%)	70 (39,1%)
Alguma doença crônica	90 (50,3%)	89 (49,7%)
Diagnóstico de transtorno de ansiedade	51 (28,5%)	128 (71,5%)
Sente-se tonto ao levantar rápido	67 (37,4%)	112 (62,6%)
Dificuldade para urinar	17 (9,5%)	162 (90,5%)
Dificuldade para evacuar	26 (14,5%)	153 (85,5%)
Parente com Doença de Parkinson	11 (6,1%)	168 (93,9%)
Pratica atividade Física	58 (32,4%)	121 (67,6%)
Tabagista	Fumante atual 17 (9,5%) Ex-fumante 44 (24,6%) Nunca fumou 118 (65,9%)	
Consumo de álcool	Parou de beber 40 (22,3%) Nunca bebeu 93 (51,9%) 1 vez por mês 41 (22,9%) Até 3 vezes por semana 5 (2,8%)	

Fonte: A autora (2022).

A classificação de acordo com o IMC, demonstrou que a maioria (44,4%) dos voluntários se encontra obesa (TABELA 4).

Tabela 4— Sobre peso ou obesidade de acordo com o IMC

Classificação IMC (Kg/m²)	Total de indivíduos n=178	Fr (%)
Baixo peso	1	0,5
Eutrófico	45	25,3
Sobrepeso	53	29,8
Obesidade	79	44,4

Eutrófico o IMC $\geq 18,5$ até 24,9; sobrepeso um IMC ≥ 25 , e obesidade um IMC ≥ 30

Fonte: A autora (2022).

Sobre a frequência da SM, muitos voluntários não compareceram à coleta de sangue, que era realizada na semana seguinte à aplicação dos demais procedimentos da pesquisa. Dessa forma, foi possível obter os resultados de exames laboratoriais de 78 indivíduos. Além disso, 11 diagnósticos foram fechados sem as análises sanguíneas, pois esses voluntários apresentavam os 3 componentes necessários, de acordo com a diretriz IDF. Obteve-se assim uma amostra de 89 voluntários com idade média de 48,6 anos ($\pm 5,8$). Após a tabulação dos dados, dois grupos foram obtidos: SM e sem SM, com 46 (51,7%) e 43 (48,3%) indivíduos respectivamente. A média das idades foi de 49,9 anos ($\pm 5,9$) no grupo SM, e 47,3 anos ($\pm 5,5$) no grupo sem SM.

Verificou-se que a CC elevada foi o componente mais frequente, seguido pela elevação da PAS nos dois grupos (Tabela 5).

Tabela 5— Frequência dos componentes para o diagnóstico entre os Grupos SM e sem SM

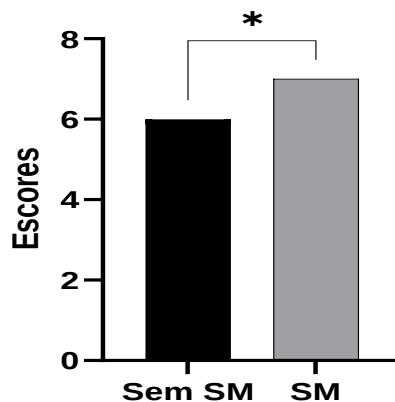
Variável	SM (n 46) n (Fr)	Sem SM (n 43) n (Fr)
CC elevada (cm)	45 (97,8%)	27 (62,8%)
Hipertenso ou em uso de anti-hipertensivo	30 (65,2%)	10 (23,2%)
PAS: ≥ 130 mmHg	37 (80,4%)	11 (25,5%)
PAD: ≥ 85 mmHg	27 (58,7%)	8 (18,6%)
Diabético ou em uso de antiglicêmico	17 (37%)	0
Glicemia: níveis ≥ 100 mg / dl	19 (41,3%)	2 (4,65%)
TG: ≥ 150 mg / dl ou em uso de medicamento	23 (50%)	9 (20,4%)
Níveis de HDL-C <40 mg / dl no sexo masculino e <50 mg / dl no feminino ou em tratamento	21 (45,6%)	5 (11,6%)

CC- Circunferência de cintura; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD –Pressão arterial diastólica; TG- Triglicerídeos; HDL- Colesterol de alta densidade

Fonte: A autora (2022).

A frequência de alguns dos sintomas vivenciados por indivíduos que estejam no período prodromico da DP foi verificada, entre esses a sonolência diurna excessiva. Em virtude do nível de escolaridade (menos de quatro anos ou não alfabetizados), alguns indivíduos (18) foram excluídos. Dessa forma, no grupo SM 41 pessoas completaram a escala, e 30 indivíduos o fizeram no grupo sem SM. Identificou-se SDE em 19 pessoas no total (26,76%). Na comparação entre as medianas dos escores, o grupo SM apresentou valor maior de sonolência diurna (GRÁFICO 1).

Gráfico 1: Escores do Questionário de Epworth- Sonolência diurna entre os grupos sem e com a SM. Para as análises dos escores os grupos foram constituídos por: sem SM (n=28) e Com SM (n= 28). Os valores são apresentados como mediana: sem SM = 6,0 e SM = 7,0. * p 0,03 usando Teste de Mann-Whitney



Fonte: A autora (2022).

Na entrevista para a investigação de risco de depressão e avaliação de equilíbrio, um voluntário recusou-se a ser avaliado. Foi verificada a presença do risco para depressão em 28 pessoas do total da amostra (31,81%). Na avaliação cognitiva, o critério da escolaridade foi aplicado, restando 71 pessoas para a análise dessa variável. Neste trabalho, por ser de caráter transversal, não houve a possibilidade de avaliar o declínio na cognição, entretanto, identificou-se a presença de comprometimento cognitivo leve em 39 (54,9%) dos 71 voluntários avaliados (TABELA 6).

Tabela 6 - Descrição das faixas etárias, nível de sonolência diurna, sintomas sugestivos de depressão, função cognitiva e nível de equilíbrio/risco de queda dos grupos SM e sem SM

Variáveis	SM n (Fr%)	Média (DP) do grupo	Sem SM n (Fr%)	Média (DP) do grupo
Idades (n 89)				
40 a 49	23 (25,8%)	49,96(±5,9)	28 (31,5%)	47,33 (±5,5)
50 a 59	23 (25,8%)		15 (16,9%)	
Sonolência diurna (n 71)		Escore		Escore
Normal	30 (42,3%)		22 (30,9%)	
SDE	11 (15,5%)	7,9 (±5,6)	8 (11,3%)	6,9 (±4,5)
QSP-9 (Risco de depressão) (n 88)				
Ausência de risco	27 (30,7%)		33 (37,5%)	
Presença do risco	18 (20,4%)	8,5(±6,0)	10 (11,4%)	6,3 (±6,2)
MoCA (n 71)				
Cognição normal	20 (28,2%)		12 (16,9%)	
Comprometimento cognitivo leve	21 (29,6%)	19,6 (±4,6)	18 (25,3%)	19,3 (±3,8)
Equilíbrio/ Risco de queda (n 88)				
Prejudicado/ Alto	-		-	
Aceitável/ Moderado	8 (9,1%)	49,9 (±7,3)	4 (4,6%)	51,7 (±6,7)
Bom/ Baixo	37 (42%)		39 (44,3%)	

SDE- Sonolência excessiva diurna; QSP9- Questionário da saúde do paciente 9; MoCA- Avaliação Cognitiva de Montreal

Fonte: A autora (2022).

No que se refere às correlações entre os sintomas prodrômicos da DP e a SM, encontrou-se correlações significantes: entre os escores de Sonolência diurna e triglicerídeos no grupo sem SM (n=28, r= 0,39, p=0,048); entre os escores da avaliação cognitiva e PAD no grupo sem SM (n=30, r=0,47, p=0,017); e CC no grupo sem SM (n= 30, r= -0,4, p=0,033); e glicose nos grupos SM n=32/ (r= 0,43, p= 0,019) e sem SM (n=30, r=0,39, p= 0,037). Além desses, entre os escores de equilíbrio e PAS no grupo sem SM (n=30, r=0,44, p= 0,026) e PAD no grupo SM (n=32, r= - 0,42, p=0,025). Não houve correlação entre os escores de risco de depressão e os componentes da SM (TABELA 7).

Tabela 7- Correlações entre os sintomas prodrômicos da DP e os componentes da SM nos dois grupos

Variável	Componentes da SM	Síndrome Metabólica		Sem Síndrome Metabólica	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Escala de Epworth (Sonolência diurna)	HDL	- 0.18	0.329	0.08	0.641
	Triglicerídeos	- 0.07	0.696	0.39	0.048
	Pressão arterial sistólica	0.04	0.795	- 0.00	0.972
	Pressão arterial diastólica	- 0.00	0.991	- 0.06	0.724
	Circunferência da cintura	0.01	0.914	- 0.00	0.979
	Glicose	- 0.01	0.948	- 0.16	0.369
Moca (Avaliação cognitiva)	HDL	- 0.02	0.883	0.07	0.675
	Triglicerídeos	0.07	0.674	0.04	0.829
	Pressão arterial sistólica	- 0.00	0.989	0.01	0.944
	Pressão arterial diastólica	- 0.01	0.913	- 0.47	0.017
	Circunferência da cintura	- 0.11	0.534	- 0.41	0.033
	Glicose	0.43	0.019	0.39	0.037
Berg (Avaliação de equilíbrio)	HDL	- 0.31	0.108	0.14	0.467
	Triglicerídeos	0.04	0.815	- 0.11	0.563
	Pressão arterial sistólica	- 0.17	0.368	0.44	0.026
	Pressão arterial diastólica	- 0.42	0.025	- 0.08	0.693
	Circunferência da cintura	0.20	0.291	0.03	0.848
	Glicose	- 0.03	0.876	0.14	0.497
QSP9 (Risco de depressão)	HDL	- 0.04	0.819	- 0.32	0.094
	Triglicerídeos	- 0.02	0.894	0.12	0.495
	Pressão arterial sistólica	0.01	0.944	- 0.06	0.739
	Pressão arterial diastólica	0.19	0.302	0.00	0.999
	Circunferência da cintura	0.08	0.644	0.30	0.097
	Glicose	0.02	0.912	- 0.16	0.369

Correlações realizadas com o Teste de Pearson: Epworth- SSM x HDL; SSM x TG; SSM x Glicose; SSM x CC. MOCA- SSM x HDL; CSM x HDL; SSM x TG; SSM x Glicose; CSM x CC. As demais correlações foram realizadas com o teste de Spearman.

Legenda: CSM- Grupo com síndrome metabólica; SSM- Grupo sem síndrome metabólica

6.1 RESULTADOS SUPLEMENTARES

Foi quantificada na amostra com SM a presença de fatores de risco para a DP, sendo a obesidade o fator mais frequente (TABELA 8).

Tabela 8 – Frequência dos fatores de risco para a Doença de Parkinson entre os indivíduos do grupo SM

Fatores de risco	Grupo SM (n 46)	Fr (%)
Diabetes	17	36,9
Obesidade	33	71,7
Parente de 1º grau com DP	4	8,7
Inatividade física *	33	71,7

* Menos de 1 hora por semana de atividade causando aumento da frequência respiratória ou cardíaca ou sudorese. Dados referidos pelo indivíduo no questionário sociodemográfico.

Fonte: A autora (2022).

7 DISCUSSÃO

Objetivou-se com a presente pesquisa investigar a frequência da SM nos pacientes adultos cadastrados nas unidades básicas de saúde no município de Vitória de Santo Antão-PE, e relacioná-la com possíveis sintomas vivenciados no período prodrômico da DP. Avaliou-se uma amostra total (179 voluntários), com a idade média de 49,64 ($\pm 6,0$) anos, a maioria do sexo feminino, que possui uma renda mensal entre meio e um salário mínimo, ensino fundamental incompleto, desempregada, com obesidade e que refere não realizar atividade física.

Uma considerável parte dessa amostra não compareceu à coleta laboratorial, não sendo possível descartar ou confirmar a presença da SM no total avaliado e representativo da população. Porém, observou-se a presença de preditores para o desenvolvimento da síndrome. Em concordância com um estudo brasileiro que avaliou 942 participantes, com média de idade de 59,8 ($\pm 19,7$), e constatou que a idade avançada, sexo feminino, maior IMC e menor escolaridade aumentaram de forma independente a chance da ocorrência da SM (GOUVEIA et al., 2021). Esses resultados reafirmam a relevância da investigação da presença da SM nessa população.

No presente estudo, verificou-se na amostra através da qual obteve-se o diagnóstico fechado (89 voluntários), uma frequência de 51,7% da SM, em indivíduos com a idade média de 48,6 anos ($\pm 5,8$). Trata-se de uma frequência elevada quando comparada à prevalência de estudos em outros países, como Burkina Faso, um país Africano 10,9% (CISSÉ et al., 2021) ou em Taiwan 6,23% (CHEN; CHIU; CHEN, 2021). A diferença entre os países se dá provavelmente pelas diferenças culturais, nutricionais, sociais e econômicas.

No entanto, os resultados da presente pesquisa assemelham-se à prevalência de outros estudos realizados com adultos no Brasil: 43%, 47,5% (DO CARMO SILVA-JÚNIOR et al., 2020; GOUVEIA et al., 2021). Esse desfecho pode dever-se ao fato da maioria da amostra ser do sexo feminino, que apresenta prevalência maior que os homens (DO CARMO SILVA-JÚNIOR et al., 2020; GOUVEIA et al., 2021). Além do mais, as características socioeconômicas e hábitos de vida como a inatividade física, referida pelos avaliados, representam preditores para a SM. Ademais, existem os diferentes critérios para o diagnóstico adotados pelas pesquisas. Os diferentes pontos

de corte podem resultar em prevalências diferentes em uma mesma amostra (HAVERINEN et al., 2021).

Foram quantificados os componentes individuais para o diagnóstico, e considerando os critérios da IDF, identificou-se a medida da CC elevada como o componente mais frequente. Tanto no grupo SM (97,8%) como no grupo sem a síndrome (62,8%). De forma semelhante, uma pesquisa brasileira com indivíduos de idade média de 45,6 anos, destacou que entre 8.854 pessoas, a CC elevada também foi o componente mais prevalente (OLIVEIRA et al., 2020). A diretriz utilizada no presente estudo, a IDF tem a CC elevada como componente obrigatório, verificando-se assim uma considerável parte da amostra sem a síndrome, apresentando pelo menos um critério para o diagnóstico.

No que se refere à classificação do IMC 71,7% dos voluntários no grupo SM apresentam-se obesos. Nessa perspectiva, um estudo conduzido por pesquisadores brasileiros verificou a prevalência da SM em adultos, com idade média próxima à do presente estudo 51,2 anos ($\pm 8,9$). Avaliou-se uma amostra de 12.313 pessoas, e constatou-se que a prevalência entre eutróficos, sobrepeso e obesidade foi de 13%, 43,2% e 60,7% respectivamente (DE FÁTIMA HAUEISEN SANDER DINIZ et al., 2020), evidenciando a tendência de que a prevalência da SM pode ser maior de acordo com as categorias de IMC.

Outro estudo realizado com 150 obesos brasileiros, observou que 72,2% apresentavam a SM (NICOLETTI et al., 2019). Na presente pesquisa, não foi possível calcular a prevalência da SM em uma amostra representativa, para verificar essa propensão relacionada à massa corporal, porém verificou-se que a frequência de obesos com SM foi acentuada.

Medidas como a realização de exercício físico aeróbico poderiam atuar na melhoria da composição corporal desses indivíduos, mas na população avaliada observou-se que a maioria não pratica nenhuma modalidade de exercício físico. Essa realidade colabora para a incidência de SM, visto que em um estudo transversal, encontrou-se uma associação entre a presença da SM e o nível de atividade física, verificado pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), bem como entre o nível de atividade física, o IMC e a CC (HANNOUN et al., 2021).

No estudo citado, os indivíduos obesos com CC elevada apresentaram um nível de atividade física baixo, assim como pessoas com SM referiram um nível menor de atividade física. Esses foram achados observados entre 300 voluntários avaliados,

com idade média de 51,6 anos ($\pm 13,42$). Os autores sugeriram que a orientação quanto ao estilo de vida pode ser uma boa estratégia contra o desenvolvimento da SM.

Entre outros componentes da SM, a obesidade abdominal incidente e persistente foi associada a um risco maior de desenvolver DP, como verificado em uma *coorte* com 5.522.813 indivíduos com idades maiores de 40 anos, acompanhados por 7 anos (PARK et al., 2021). Constatou-se no período estudado 20.524 casos incidentes de DP, diferente de um outro estudo que acompanhou 6.800.601 indivíduos (com idade ≥ 40 anos) por 7 anos. Um total de 33.443 indivíduos foram diagnosticados com DP, e observou-se risco aumentado de incidência de DP no grupo com baixo peso. Porém, a inclinação mais acentuada para o risco de DP aumentou de acordo com o IMC em pacientes com DM grave (JEONG et al., 2020). Dessa forma, a presença de pelo menos um componente da SM elevou o risco para o desenvolvimento da DP.

A obesidade representa fator de risco para desenvolver a DP, porém, após o diagnóstico da DP a literatura evidencia a perda de peso dos pacientes (BACHMANN; TRENKWALDE, 2006). Alguns fatores podem ser os causadores dessa condição, tais como a depressão, deficiência cognitiva e déficits olfativos que podem diminuir o apetite. Além do mais, a mastigação e a deglutição, as quais são prejudicadas na fase avançada da doença e a presença da motilidade intestinal alterada, que pode afetar a absorção de nutrientes (KEMPSTER; PERJU-DUMBRAVA, 2021).

No que se refere à hipertensão, na presente pesquisa foi o segundo componente mais prevalente nos dois grupos. Em uma *coorte* realizada com 171.060 indivíduos alocados em grupos SM e sem SM, acompanhadas em média por 7,23 anos, com 819 casos incidentes de DP (ROH; LEE; YOON, 2021), verificou-se que a hipertensão foi um componente que aumentou a incidência de DP em 1,34 vezes. Desse modo, enfatiza-se a necessidade de intervenção para a prevenção e tratamento da SM e seus componentes na população avaliada, com o objetivo de diminuir a incidência da DP ou outras doenças neurodegenerativas como Alzheimer.

A seguir será discutida a relação entre a síndrome metabólica e os sintomas vivenciados por um indivíduo que esteja no período prodrômico da doença de Parkinson.

Observou-se a presença de correlação entre os componentes da SM e os escores de sonolência diurna, avaliação cognitiva e de equilíbrio, tanto no grupo SM, como no grupo sem a SM. Tal desfecho demonstra que a presença de 1 ou 2 componentes já pode contribuir para a associação com os sintomas mencionados, já que no grupo sem a síndrome também foi identificada a relação. Como verificado em uma pesquisa *coorte* com 17.163.560 indivíduos, com idades acima de 40 anos, alocados em grupos com e sem a SM, acompanhados por 5,3 anos. Cada componente foi positivamente associado ao risco para DP, porém, no grupo SM o risco foi maior (GE,2018).

Na descrição dos escores de sonolência diurna encontrou-se uma média de 6,9 ($\pm 4,5$) no grupo sem SM e 7,9 ($\pm 5,6$) no grupo SM, demonstrando um nível de sonolência normal nos dois grupos. Na escala utilizada na coleta, Epworth, valores ≥ 10 demonstram uma sonolência diurna excessiva. Com a mesma escala, um estudo executado com 2.726 indivíduos ≥ 50 anos de idade, pesquisou a prevalência de pródromos para identificar japoneses em risco de desenvolver DP, e entre aqueles que não estavam em risco de desenvolver a doença, encontrou-se uma média de 6,3 ($\pm 3,2$). Já naqueles considerados em risco ($n = 155 \geq 50$ anos de idade com ≥ 2 principais sintomas prodrômicos: disautonomia, hiposmia e distúrbio comportamental do sono REM) a média foi de 9,6 ($\pm 5,0$) (HATTORI et al., 2020).

No presente estudo, mesmo tendo sido realizado com uma amostra menor, a média do nível de sonolência diurna dos dois grupos, aproximou-se dos indivíduos fora do risco de desenvolver DP do estudo citado. Não há como inferir se em uma amostra maior o desfecho seria diferente.

Sobre a relação entre os componentes da SM e os escores de sonolência diurna, encontrou-se correlação positiva entre a sonolência e os triglicerídeos no grupo sem a SM. Logo, quanto maior o nível de triglicerídeos, maior foi a sonolência apresentada. Um estudo composto por 538 pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS), idade média 42,64 ($\pm 10,23$) submetidos a exames físicos e testes de bioquímica do sangue, também encontrou associação significativa entre as duas variáveis. Pessoas com altos escores de sonolência, avaliados pela escala de Epworth, e níveis mais elevados de TG apresentaram risco alto de eventos de apneia mista do sono (YANG et al., 2019).

Sabe-se que distúrbios do sono como a AOS, podem resultar em SM (SHAYESTEFAR et al., 2019), bem como a privação do sono pode ser fator causador

de obesidade e DM2 (AL-RASHED et al., 2021). Desse modo, a elevação dos triglicerídeos está relacionada ao risco de eventos cardiovasculares, como também pode ter relação com aspectos relacionados ao sono. Tal evidência destaca a relevância da avaliação da qualidade do sono desses indivíduos que não apresentaram a SM.

Entretanto, no que se refere ao risco para DP, em um estudo *coorte* realizado com 85.530 pares com e sem a SM, acompanhados por 7,23 anos, verificou-se um efeito protetor da hipertrigliceridemia para incidência de DP, especialmente em homens (ROH; LEE; YOON, 2021).

Sobre a presença de sintomas sugestivos de depressão na amostra, não houve correlação com a SM. Constatou-se que 31,8% dos avaliados somando os dois grupos, apresentam sintomas que sugerem risco de desenvolver tal transtorno afetivo. Além de sintoma prodromico, a depressão pode ser considerada fator de risco para DP. Tal conjuntura foi identificada por um estudo caso controle, realizado com 21.766 participantes com idades maiores de 40 anos (JEONG et al., 2021). Observou-se que pessoas com depressão tinham um risco maior de desenvolver a DP, quando comparadas ao controle.

No presente estudo o percentual de pessoas em risco de desenvolver depressão não foi alto, mas entre o grupo SM identificou-se alguns outros fatores de risco para DP com frequência elevada, como obesidade (71,7%) e inatividade física (71,7%). Esses dados sugerem que o manejo adequado da saúde emocional e física da população pode colaborar para diminuir o risco do desenvolvimento da DP.

A depressão pode atuar ainda sobre a função cognitiva, bem como o declínio cognitivo pode ser um sintoma prodromico da DP. Nessa concepção, na Avaliação Cognitiva através do MOCA, 21 pessoas (29,6%) apresentaram CCL no grupo SM. A média dos escores entre os avaliados desse grupo foi de 19,6 ($\pm 4,6$), o que demonstra o comprometimento da cognição.

Já em um trabalho realizado com 154 pacientes com DP recém diagnosticada que investigou a prevalência de sintomas não motores anteriores ao diagnóstico, encontrou-se a média de 25,2 ($\pm 3,7$) com o mesmo instrumento (DURCAN et al., 2019). A média de idade foi maior 66,4 $\pm$ 10,4 anos, além dos voluntários terem o diagnóstico recente da DP, há 4,7 meses em média. Mesmo assim, o desempenho foi superior ao dos avaliados no presente estudo. Fatores como o nível de escolaridade

podem contribuir de forma considerável para o desempenho na avaliação cognitiva global, essa variável não foi avaliada pelos autores citados.

Na investigação da relação entre a avaliação cognitiva e os componentes da SM entre os grupos, obteve-se correlação negativa com a PAD no grupo sem SM, ou seja, piores escores no MOCA apresentaram PAD mais elevadas. Já foi observado que a hipertensão arterial durante a meia idade trata-se de um risco de 1,19 a 1,55 vezes maior para o comprometimento cognitivo (OU et al., 2020) e essa pode estar relacionada a mudanças estruturais em regiões específicas do encéfalo no decorrer da vida (DICKERSON et al., 2008).

Tal evidência foi comprovada em um estudo com 128 idosos, alocados em 2 grupos, hipertensos e não hipertensos, e dentre os instrumentos de avaliação da função cognitiva geral, utilizou-se o MOCA. Examinou-se também indicadores bioquímicos do sangue basal (proteína total, glicose plasmática em jejum, HDL, LDL, colesterol e triglicerídeos) e dados basais de ressonância magnética do hipocampo e volume da amígdala e espessura do córtex polar. Como desfecho, os hipertensos apresentaram pior função cognitiva geral e função executiva, e os autores acreditam que o mecanismo pode estar relacionado ao efeito da hipertensão na maior espessura cortical do polo temporal direito afetando a cognição (LI; YUE; XIAO, 2021).

Esses resultados enfatizam a necessidade do melhor controle pressórico, além da educação em saúde para essa população, sobre a importância das consultas médicas regulares, por exemplo, já que reduzir os níveis pressóricos com medicamentos, foi associado por recente meta-análise, com 14 ensaios clínicos randomizados, a um risco menor para demência ou comprometimento cognitivo (HUGHES et al., 2020).

Ainda foi encontrada uma correlação negativa entre o desempenho cognitivo e a CC no grupo sem a SM, ou seja, para os piores escores a CC foi maior. Esse grupo apresentou uma média de escore no MOCA de 19,3 ($\pm 3,8$) aproximada do grupo SM. Um resultado que concorda com a literatura, visto que um aumento na CC pode ser considerado um fator de risco para a demência. Como se verificou em uma pesquisa executada com 297 indivíduos com DM2, idade média 56,8 ($\pm 6,9$). Para avaliar a cognição utilizou-se a Avaliação clínica de demência, o Mini-exame do estado mental e o MOCA. Realizou-se análises antropométricas e bioquímicas e constatou-se que nesses indivíduos era comum o comprometimento cognitivo. A CC

e a Retinopatia diabética foram evidenciadas como fatores de risco para demência (XIA et al., 2020).

Tal relação pode explicar-se pelo fato das demências e o DM2 compartilharem mecanismos fisiopatológicos tais como o estresse oxidativo, atividade enzimática irregular, amiloidose, disfunção endotelial, resistência e deficiência de insulina no cérebro e a genética do indivíduo (DE MATOS; DE MACEDO; RAUTER, 2018). Em contrapartida, encontrou-se no presente estudo correlação positiva entre a avaliação cognitiva e os níveis de glicose, nos dois grupos. Um desfecho discordante da literatura, já que a glicose em jejum elevada associa-se a um risco maior de CCL (LI et al., 2021). A elevação da glicose também demonstra relação com uma maior incidência da DP (ROH, 2021).

O CCL pode ser o estágio inicial da demência, e define-se como um declínio perceptível e mensurável na avaliação do desempenho cognitivo, mas que não promove prejuízos à vida diária (PETERSEN et al., 2018). A hiperglicemia agrava esse comprometimento cognitivo (MONE et al., 2021), porém, os estudos são realizados com idade média e amostras maiores. Além disso, no estudo atual realizou-se apenas uma medida da função cognitiva, que também depende da boa disposição do indivíduo em executar corretamente as tarefas propostas pelo examinador. Tais fatores podem contribuir para a discordância dos resultados.

Uma recente revisão sistemática evidenciou que mudanças na função cognitiva e uma evolução mais rápida da DP foram documentadas em pacientes com SM (SOUZA et al., 2021). Ao considerar-se o prejuízo à cognição como um dos pródromos de Parkinson, um estudo *coorte* com 1.629 pessoas relacionou o CCL com a DP prodromática (BOUGEA et al., 2019). O desempenho cognitivo mais baixo associou-se aos pródromos como sonolência diurna, depressão, disfunção urinária, constipação e parkinsonismo subliminar. Os autores sugeriram aos médicos a realização da avaliação cognitiva precoce dos seus pacientes.

Entretanto, uma outra pesquisa *coorte* acompanhou 3.777 voluntários, e observou nos 43 indivíduos que desenvolveram a DP, funções cognitivas preservadas. Ainda observou-se um declínio na velocidade psicomotora nos dois anos que antecederam o diagnóstico, além de sintomas depressivos 12 anos antes (FOUBERT-SAMIER et al., 2020).

Portanto, verifica-se que a análise dessa variável necessita de um estudo com acompanhamento ao longo do tempo, e se possível com amostras maiores que o

estudo atual. Ademais, a avaliação precoce e rotineira com a identificação e intervenção adequada para os pacientes com CCL, podem contribuir para reduzir ou retardar o surgimento da demência.

Com relação aos sintomas motores, não se identificou indivíduos com equilíbrio prejudicado ou alto risco de queda. Apenas 13,7% no total dos dois grupos encontram-se com um equilíbrio aceitável, que representa um risco moderado de queda. Nessa lógica, um estudo retrospectivo realizado de forma *online*, com 14.677 pacientes com DP de 11 países europeus, idade média 65,43 anos, revelou que 4,4% dos avaliados relataram problemas de equilíbrio/quedas até 5 anos antes do diagnóstico (SCHRAG et al., 2019).

Um outro estudo de caso controle investigou a ocorrência de quedas em 89.632 casos de DP incidentes e 117.760 controles, com idades entre 66 e 90 anos, durante o período prodromico de 5 anos (CAMACHO-SOTO et al., 2020). A DP foi positivamente associada a fraturas. Estas ocorreram de forma mais frequente durante o período prodromico da DP em comparação aos controles, principalmente em períodos mais próximos ao diagnóstico.

O tipo de estudo, média de idade e amostra foram diferentes da presente pesquisa, mas evidenciam a importância da avaliação de equilíbrio ainda na hipótese diagnóstica, visto que podem ocorrer déficits anteriores ao diagnóstico clínico. Essa identificação torna-se importante com o intuito de evitar lesões e reduzir a morbidade relacionada tanto às quedas e fraturas quanto à DP.

Observou-se ainda correlação positiva entre os escores de equilíbrio e PAS no grupo sem SM. Nos indivíduos com melhor equilíbrio, foram maiores os níveis da PAS e correlação negativa com a PAD no grupo SM, quanto melhor o equilíbrio, menor foi a PAD. Esses resultados diferem da literatura, já que as alterações cardiovasculares foram associadas a quedas, entre essas a pressão baixa (JANSEN et al., 2016).

Tal desfecho pode estar relacionado ao fato da escala de Berg ser usada para avaliar idosos, porém foi o único instrumento validado e adaptado, encontrado para avaliação quantitativa e qualitativa do equilíbrio e risco de quedas. Além disso, não foi realizado um acompanhamento da pressão arterial desses indivíduos, verificou-se apenas no momento da avaliação. Nessa concepção, torna-se relevante avaliar a mudança na pressão de acordo com a postura desses indivíduos, visto que a

hipotensão postural também é considerada um pródromo da DP (HEINZEL et al., 2019).

Algumas dificuldades foram encontradas na execução da coleta, pois foi iniciada em período de pandemia por coronavírus (fevereiro de 2021). Dessa forma, houve dificuldade na obtenção dos pacientes nas unidades para a realização da pesquisa, tanto pelo receio da eventual infecção por parte da população, quanto pela quantidade reduzida de pacientes nas unidades. Além do mais, muitos voluntários não compareceram à coleta de sangue, mesmo após os contatos exaustivos realizados por telefone com o objetivo de realizar as remarcações.

Vale ressaltar que a equipe de pesquisadores prezou pela segurança de todos, seguindo as regras impostas pelas autoridades sanitárias. Em períodos de restrições mais rigorosas a coleta foi suspensa, e retomada após o prazo estabelecido. Toda a equipe envolvida encontrava-se vacinada.

8 CONCLUSÃO

A frequência da SM é alta entre os avaliados e há relação entre os seus componentes e sintomas prodrômicos da DP tais como a sonolência diurna excessiva e o comprometimento cognitivo leve, tanto em indivíduos com a SM como sem a síndrome. Tais condições são compatíveis com a literatura, ratificando a importância da implementação de estratégias de prevenção e tratamento não só da SM, mas também dos seus componentes individuais. Esses, além de representarem fator de risco cardiovascular, quando somados aos sintomas prodrômicos, podem sinalizar o início de uma doença neurodegenerativa.

REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. **Neurology**, [S. l.], v. 75, n. 12, p. 1062–1069, 2010. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/20855849/>. Acesso em: 14 maio. 2021.
- AARSLAND, D.; BRØNNICK, K.; ALVES, G.; TYSNES, O. B.; PEDERSEN, K. F.; EHRT, U.; LARSEN, J. P. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [S. l.], v. 80, n. 8, p. 928–930, 2009. DOI: 10.1136/jnnp.2008.166959. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/19608786/>. Acesso em: 20 abr. 2021.
- ABBOTT, Robert D.; ROSS, G. W.; WHITE, L. R.; TANNER, C. M.; MASAKI, K. H.; NELSON, J. S.; CURB, J. D.; PETROVITCH, H. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. **Neurology**, [S. l.], v. 65, n. 9, p. 1442–1446, 2005. DOI: 10.1212/01.wnl.0000183056.89590.0d. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/16275833/>. Acesso em: 8 abr. 2021.
- AL-RASHED, Fatema; SINDHU, Sardar; MADHOUN, Ashraf Al; ALGHAITH, Abdulwahab; AZIM, Rafaat; AL-MULLA, Fahd; AHMAD, Rasheed. Short Sleep Duration and Its Association with Obesity and Other Metabolic Risk Factors in Kuwaiti Urban Adults. **Nature and science of sleep**, [S. l.], v. 13, p. 1225–1241, 2021. DOI: 10.2147/NSS.S311415. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/34335063/>. Acesso em: 26 dez. 2021.
- ALBERTI, K. G. M. M. et al. **Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity** *Circulation*, , 2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/19805654/>. Acesso em: 13 mar. 2021.
- ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**, [S. l.], v. 23, n. 5, p. 469–480, 2006. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>. Acesso em: 6 mar. 2021.
- ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. **Diabetic Medicine**, [S. l.], v. 15, n. 7, p. 539–553, 1998. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9686693/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ALEMANY, Mari. **Utilization of dietary glucose in the metabolic syndrome***Nutrition and Metabolism* Nutr Metab (Lond), , 2011. DOI: 10.1186/1743-7075-8-74. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/22029632/>. Acesso em: 9 mar. 2021.

ALLISON, David J.; DITOR, David S. **The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: A therapeutic target***Journal of Neuroinflammation* BioMed Central Ltd., , 2014. DOI: 10.1186/s12974-014-0151-1.

ALONSO, Alvaro; HUANG, Xuemei; MOSLEY, Thomas H.; HEISS, Gerardo; CHEN, Honglei. Heart rate variability and the risk of Parkinson disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study. **Annals of Neurology**, [S. l.], v. 77, n. 5, p. 877–883, 2015. DOI: 10.1002/ana.24393. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25707861/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

ARTZI, Moran et al. DaT-SPECT assessment depicts Dopamine depletion among asymptomatic G2019S LRRK2 mutation carriers. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 12, n. 4, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0175424. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/28406934/>. Acesso em: 7 mar. 2021.

ASHWELL, M.; GUNN, P.; GIBSON, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 275–286, 2012. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x>. Acesso em: 21 mar. 2021.

AZIMI-NEZHAD, Mohsen; HERBETH, Bernard; SIEST, Gérard; DADÉ, Sébastien; NDIAYE, Ndeye Coumba; ESMAILY, Habibollah; HOSSEINI, Seyyed Javad; GHAYOUR-MOBARHAN, Majid; VISVIKIS-SIEST, Sophie. High prevalence of metabolic syndrome in Iran in comparison with France: What are the components that explain this? **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 181–188, 2012. DOI: 10.1089/met.2011.0097. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/22283632/>. Acesso em: 13 mar. 2021.

BACHMANN, Cornelius G.; TRENKWALDE, Claudia. Body weight in patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [S. l.], v. 21, n. 11, p. 1824–1830, 2006. DOI: 10.1002/mds.21068.

BEKRIS, Lynn M.; MATA, Ignacio F.; ZABETIAN, Cyrus P. **The genetics of Parkinson disease***Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 2010. DOI: 10.1177/0891988710383572.

BELLUCCI, Arianna; ANTONINI, Angelo; PIZZI, Marina; SPANO, Pier Franco. The end is the beginning: Parkinson's disease in the light of brain imaging. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [S. l.], v. 9, n. OCT, 2017. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00330. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/29066967/>. Acesso em: 1 jun. 2021.

BERG, Daniela et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [S. l.], v. 29, n.

4, p. 454–462, 2014. DOI: 10.1002/mds.25844. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619848/>. Acesso em: 16 mar. 2021.

BERG, Daniela et al. **MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease** *Movement Disorders* John Wiley and Sons Inc., , 2015. DOI: 10.1002/mds.26431. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26474317/>. Acesso em: 7 mar. 2021.

BERG, K. O.; WOOD-DAUPHINEE, S. L.; WILLIAMS, J. I.; MAKI, B. Measuring balance in the elderly: Validation of an instrument. *In: CANADIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH* 1992, **Anais** [...]. : Can J Public Health, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1468055/>. Acesso em: 29 mar. 2021.

BERNHEIMER, H.; BIRKMAYER, W.; HORNYKIEWICZ, O.; JELLINGER, K.; SEITELBERGER, F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington Clinical, morphological and neurochemical correlations. **Journal of the Neurological Sciences**, [S. l.], v. 20, n. 4, p. 415–455, 1973. DOI: 10.1016/0022-510X(73)90175-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4272516/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

BERTOLAZI, Alessandra Naimaier; FAGONDES, Simone Chaves; HOFF, Leonardo Santos; PEDRO, Vinícius Dallagasperina; BARRETO, Sérgio Saldanha Menna; JOHNS, Murray W. Portuguese-language version of the epworth sleepiness scale: Validation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S. l.], v. 35, n. 9, p. 877–883, 2009. DOI: 10.1590/s1806-37132009000900009. Disponível em: www.jornaldepneumologia.com.br. Acesso em: 20 mar. 2021.

BEZARD, Erwan; GROSS, Christian E. Compensatory mechanisms in experimental and human parkinsonism: Towards a dynamic approach. **Progress in Neurobiology**, [S. l.], v. 55, n. 2, p. 93–116, 1998. DOI: 10.1016/S0301-0082(98)00006-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9618745/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

BLESA, Javier; TRIGO-DAMAS, Ines; QUIROGA-VARELA, Anna; JACKSON-LEWIS, Vernice R. **Oxidative stress and Parkinson's disease** *Frontiers in Neuroanatomy* Frontiers Research Foundation, , 2015. DOI: 10.3389/fnana.2015.00091. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26217195/>. Acesso em: 14 mar. 2021.

BLUM, Lisa; KORNER-BITENSKY, Nicol. **Usefulness of the Berg Balance Scale in stroke rehabilitation: A systematic review** *Physical Therapy* Phys Ther, , 2008. DOI: 10.2522/ptj.20070205. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292215/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

BOEVE, B. F. et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. **Brain**, [S. l.], v. 130, n. 11, p. 2770–2788, 2007. DOI: 10.1093/brain/awm056. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17412731/>. Acesso em: 7 abr. 2021.

BOUGEA, Anastasia et al. Higher probability of prodromal Parkinson disease is

related to lower cognitive performance. **Neurology**, [S. l.], v. 92, n. 19, p. E2261–E2272, 2019. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007453. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/30944240/>. Acesso em: 14 jun. 2021.

BRAAK, Heiko; DEL TREDICI, Kelly; RÜB, Udo; DE VOS, Rob A. I.; JANSEN STEUR, Ernst N. H.; BRAAK, Eva. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 197–211, 2003. DOI: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12498954/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

BRAAK, Heiko; GHEBREMEDHIN, Estifanos; RÜB, Udo; BRATZKE, Hansjürgen; DEL TREDICI, Kelly. **Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology** *Cell and Tissue Research*, 2004. DOI: 10.1007/s00441-004-0956-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15338272/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

BUTNORIE, Jurate; BUNEVICIUS, Adomas; NORKUS, Antanas; BUNEVICIUS, Robertas. Depression but not anxiety is associated with metabolic syndrome in primary care based community sample. **Psychoneuroendocrinology**, [S. l.], v. 40, n. 1, p. 269–276, 2014. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.11.002.

CALO, Laura; WEGRZYNOWICZ, Michal; SANTIVANEZ-PEREZ, Jessica; GRAZIA SPILLANTINI, Maria. **Synaptic failure and α -synuclein Movement Disorders** John Wiley and Sons Inc, , 2016. DOI: 10.1002/mds.26479. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/26790375/>. Acesso em: 1 jun. 2021.

CAMACHO-SOTO, Alejandra; GROSS, Anat; SEARLES NIELSEN, Susan; MILLER, Anna N.; WARDEN, Mark N.; SALTER, Amber; RACETTE, Brad A. Fractures in the prodromal period of Parkinson disease. **Neurology**, [S. l.], v. 94, n. 23, p. e2448–e2456, 2020. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009452. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345729/>. Acesso em: 15 jun. 2021.

CAMERON, Adrian J.; SHAW, Jonathan E.; ZIMMET, Paul Z. **The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations** *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* Endocrinol Metab Clin North Am, , 2004. DOI: 10.1016/j.ecl.2004.03.005. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/15158523/>. Acesso em: 13 mar. 2021.

CARRARINI, Claudia et al. A stage-based approach to therapy in parkinson's disease. **Biomolecules**, [S. l.], v. 9, n. 8, 2019. DOI: 10.3390/biom9080388.

CHAHINE, Lama M. et al. Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings. **Movement Disorders**, [S. l.], v. 31, n. 1, p. 86–94, 2016. DOI: 10.1002/mds.26373. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/26293177/>. Acesso em: 14 maio. 2021.

CHAHINE, Lama M.; AMARA, Amy W.; VIDENOVIC, Aleksandar. **A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's**

disease from 2005 to 2015*Sleep Medicine Reviews*W.B. Saunders Ltd, , 2017. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.08.001. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/27863901/>. Acesso em: 8 abr. 2021.

CHANG, Jae Seung; NAMKUNG, Jun. Effects of Exercise Intervention on Mitochondrial Stress Biomarkers in Metabolic Syndrome Patients: A Randomized Controlled Trial. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 18, n. 5, p. 2242, 2021. DOI: 10.3390/ijerph18052242. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/5/2242>. Acesso em: 9 mar. 2021.

CHEN, Ming-Shu; CHIU, Chi-Hao; CHEN, Shih-Hsin. Risk assessment of metabolic syndrome prevalence involving sedentary occupations and socioeconomic status. **BMJ open**, [S. l.], v. 11, n. 12, p. e042802, 2021. DOI: 10.1136/BMJOPEN-2020-042802. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/34903529/>. Acesso em: 1 jan. 2022.

CHEN, Wei Wei; ZHANG, Xia; HUANG, Wen Juan. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). **Molecular Medicine Reports**, [S. l.], v. 13, n. 4, p. 3391–3396, 2016. DOI: 10.3892/mmr.2016.4948. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/26935478/>. Acesso em: 13 mar. 2021.

CISSÉ, Kadari; SAMADOULOUGOU, Délwendé René Séverin; BOGNINI, Joel Dofinissery; KANGOYE, Tiga David; KIRAKOYA-SAMADOULOUGOU, Fati. Using the first nationwide survey on non-communicable disease risk factors and different definitions to evaluate the prevalence of metabolic syndrome in Burkina Faso. **PloS one**, [S. l.], v. 16, n. 8, 2021. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0255575. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/34351987/>. Acesso em: 1 jan. 2022.

CLEEMAN, J. I. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). **Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 285, n. 19, p. 2486–2497, 2001. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11368702/>. Acesso em: 6 mar. 2021.

CORNIER, Marc Andre; DABELEA, Dana; HERNANDEZ, Teri L.; LINDSTROM, Rachel C.; STEIG, Amy J.; STOB, Nicole R.; VAN PELT, Rachael E.; WANG, Hong; ECKEL, Robert H. **The metabolic syndrome***Endocrine Reviews*, 2008. DOI: 10.1210/er.2008-0024.

COWAN, Katrina; ANICHTCHIK, Oleg; LUO, Shouqing. **Mitochondrial integrity in neurodegeneration***CNS Neuroscience and Therapeutics*Blackwell Publishing Ltd, , 2019. DOI: 10.1111/cns.13105. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/30746905/>. Acesso em: 12 mar. 2021.

DAS, Rohit R.; UNGER, Marcus M. **Diabetes and Parkinson disease: A sweet spot?***Neurology*Lippincott Williams and Wilkins, , 2018. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005470. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/30746905/>.

nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/29626175/. Acesso em: 6 abr. 2021.

DE CASTRO MEDEIROS, Daniel; AGUIAR, Cleiton Lopes; MORAES, Márcio Flávio Dutra; FISONE, Gilberto. **Sleep disorders in rodent models of Parkinson's disease***Frontiers in Pharmacology*Frontiers Media S.A., , 2019. DOI: 10.3389/fphar.2019.01414. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31827439/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

DE FÁTIMA HAUEISEN SANDER DINIZ, Maria et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and metabolic syndrome at baseline of a multicentric Brazilian cohort: ELSA-Brasil study. **Cadernos de Saude Publica**, [S. l.], v. 36, n. 8, 2020. DOI: 10.1590/0102-311X00072120. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/32901702/>. Acesso em: 11 jun. 2021.

DE MATOS, Ana Marta; DE MACEDO, Maria Paula; RAUTER, Amélia Pilar. Bridging Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease: Assembling the Puzzle Pieces in the Quest for the Molecules With Therapeutic and Preventive Potential. **Medicinal research reviews**, [S. l.], v. 38, n. 1, 2018. DOI: 10.1002/MED.21440. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/28422298/>. Acesso em: 29 dez. 2021.

DE PABLO-FERNÁNDEZ, Eduardo; BREEN, David P.; BOULOUX, Pierre M.; BARKER, Roger A.; FOLTYNIE, Thomas; WARNER, Thomas T. **Neuroendocrine abnormalities in Parkinson's disease***Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*BMJ Publishing Group, , 2017. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314601. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799297/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

DELENCLOS, Marion; JONES, Daryl R.; MCLEAN, Pamela J.; UTTI, Ryan J. Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies. **Parkinsonism and Related Disorders**, [S. l.], v. 22, n. Suppl 1, p. S106–S110, 2016. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.048. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/26439946/>. Acesso em: 12 mar. 2021.

DENG, Hao; WANG, Peng; JANKOVIC, Joseph. **The genetics of Parkinson disease***Ageing Research Reviews*Elsevier Ireland Ltd, , 2018. DOI: 10.1016/j.arr.2017.12.007. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/29288112/>. Acesso em: 12 mar. 2021.

DIAS, Vera; JUNN, Eunsung; MOURADIAN, M. Maral. **The role of oxidative stress in parkinson's disease***Journal of Parkinson's Disease*O S Press, , 2013. DOI: 10.3233/JPD-130230. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/24252804/>. Acesso em: 14 mar. 2021.

DICK, Finlay D. **Parkinson's disease and pesticide exposures***British Medical Bulletin*, 2006. DOI: 10.1093/bmb/ldl018.

DICKERSON, B. C. et al. Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: Reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths.

NeuroImage, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 10–18, 2008. DOI: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2007.08.042. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/17942325/>. Acesso em: 26 dez. 2021.

DICKSON, Dennis W. Parkinson's disease and parkinsonism: Neuropathology. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [S. l.], v. 2, n. 8, 2012. DOI: 10.1101/cshperspect.a009258. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22908195/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

DINARELLO, Charles A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. **Blood**, [S. l.], v. 117, n. 14, p. 3720–3732, 2011. DOI: 10.1182/blood-2010-07-273417. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21304099/>. Acesso em: 27 abr. 2021.

DINCER, Deniz. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy Cardiac ryanodine receptor in metabolic syndrome: is JTV519 (K201) future therapy? **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, [S. l.], v. 106, p. 5–89, 2012. DOI: 10.2147/DMSO.S30005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S30005>.

DO CARMO SILVA-JÚNIOR, Antônio; CRUZ, Diego Pires; VITÓRIO DE SOUZA JUNIOR, Edison; SOUZA ROSA, Randson; MISSIAS MOREIRA, Ramon; SANTANA CARDOSO SANTOS, Isleide. [Repercussions of the prevalence of metabolic syndrome on adults and elderly people in the context of primary health care]. **Revista de salud publica (Bogota, Colombia)**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 742–747, 2020. DOI: 10.15446/RSAP.V20N6.65564. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/33206898/>. Acesso em: 30 dez. 2021.

DORSEY, E. Ray; BLOEM, Bastiaan R. **The Parkinson pandemic - A call to action** **JAMA Neurology** American Medical Association, , 2018. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3299. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29131880/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

DOS SANTOS, Franco Andrius Ache; BACK, Isabela De Carlos; GIEHL, Maruí Weber Corseuil; FASSULA, Angélica Scherlowski; BOING, Antonio Fernando; GONZÁLEZ-CHICA, David Alejandro. Level of leisure-time physical activity and its association with the prevalence of metabolic syndrome in adults: A population-based study. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S. l.], v. 23, p. 1–13, 2020. DOI: 10.1590/1980-549720200070. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32638850/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

DUARTE, João M. N.; CARVALHO, Rui A.; CUNHA, Rodrigo A.; GRUETTER, Rolf. Caffeine consumption attenuates neurochemical modifications in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Neurochemistry**, [S. l.], v. 111, n. 2, p. 368–379, 2009. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06349.x.

DURCAN, R.; WIBLIN, L.; LAWSON, R. A.; KHOO, T. K.; YARNALL, A. J.; DUNCAN, G. W.; BROOKS, D. J.; PAVESE, N.; BURN, D. J. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**, [S. l.], v. 26, n. 7, p. 979–985, 2019. DOI:

10.1111/ene.13919. Disponível em: /pmc/articles/PMC6563450/. Acesso em: 14 jun. 2021.

ECKEL, Robert H.; ALBERTI, KGMM G. M. M.; GRUNDY, Scott M.; ZIMMET, Paul Z. **The metabolic syndrome***The Lancet*Elsevier B.V., , 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61794-3.

ESKILDSSEN, Simon F. et al. Impaired cerebral microcirculation in isolated REM sleep behaviour disorder. **Brain**, [S. l.], 2021. DOI: 10.1093/brain/awab054. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/advance-article/doi/10.1093/brain/awab054/6242260>. Acesso em: 14 maio. 2021.

FEARNLEY, Julian M.; LEES, Andrew J. **AGEING AND PARKINSON'S DISEASE: SUBSTANTIA NIGRA REGIONAL SELECTIVITY***Brain*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article-abstract/114/5/2283/399854>. Acesso em: 8 abr. 2021.

FENGLER, Sophie; LIEPELT-SCARFONE, Inga; BROCKMANN, Kathrin; SCHÄFFER, Eva; BERG, Daniela; KALBE, Elke. **Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review***Movement Disorders*John Wiley and Sons Inc., , 2017. DOI: 10.1002/mds.27135. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/28980730/>. Acesso em: 13 maio. 2021.

FERESHTEHNEJAD, Seyed Mohammad; YAO, Chun; PELLETIER, Amelie; MONTPLAISIR, Jacques Y.; GAGNON, Jean François; POSTUMA, Ronald B. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: A prospective study. **Brain**, [S. l.], v. 142, n. 7, p. 2051–2067, 2019. DOI: 10.1093/brain/awz111. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/142/7/2051/5492352>. Acesso em: 13 jun. 2021.

FOUBERT-SAMIER, Alexandra; HELMER, Catherine; LE GOFF, Mélanie; GUILLET, Florian; PROUST-LIMA, Cécile; JACQMIN-GADDA, Hélène; DARTIGUES, Jean François; AMIEVA, Hélène; TISON, François. Cognitive and functional changes in prediagnostic phase of Parkinson disease: A population-based study. **Parkinsonism and Related Disorders**, [S. l.], v. 79, p. 40–46, 2020. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.08.022.

FRAZIER-WOOD, Alexis C.; WANG, Zhe. 3/6/18-Technoscience-Metabolic Syndrome. [S. l.], p. 447–459, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-11251-0. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-11251-0>. Acesso em: 13 mar. 2021.

GENTILE, Francesco; DONEDDU, Pietro Emiliano; RIVA, Nilo; NOBILE-ORAZIO, Eduardo; QUATTRINI, Angelo. **Diet, microbiota and brain health: Unraveling the network intersecting metabolism and neurodegeneration***International Journal of Molecular Sciences*MDPI AG, , 2020. DOI: 10.3390/ijms21207471. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33050475/>. Acesso em: 4 jun. 2021.

GIAGKOU, Nikolaos et al. A Prospective Validation of the Updated Movement Disorders Society Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. **Movement**

Disorders, [S. l.], v. 35, n. 10, p. 1802–1809, 2020. DOI: 10.1002/mds.28145. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.28145>. Acesso em: 21 abr. 2021.

GOUVEIA, Élvio Rúbio et al. Predictors of Metabolic Syndrome in Adults and Older Adults from Amazonas, Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 1–11, 2021. DOI: 10.3390/IJERPH18031303. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7908119/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3481119/). Acesso em: 30 dez. 2021.

GRUNDY, Scott M. et al. **Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement** *Circulation*, 2005. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16157765/>. Acesso em: 5 maio. 2021.

GRUNDY, Scott M. **Drug therapy of the metabolic syndrome: Minimizing the emerging crisis in polypharmacy** *Nature Reviews Drug Discovery* *Nat Rev Drug Discov*, 2006. DOI: 10.1038/nrd2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16582875/>. Acesso em: 5 maio. 2021.

GUPTA, Abhishek; GUPTA, Vani. **Metabolic syndrome: What are the risks for humans?** *BioScience Trends*, 2010.

HAN, Chu; LIU, Yuanyuan; DAI, Rongji; ISMAIL, Nafissa; SU, Weijun; LI, Bo. **Ferroptosis and Its Potential Role in Human Diseases** *Frontiers in Pharmacology* *Frontiers Media S.A.*, 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.00239.

HAN, Jian; PLUMMER, Justin; LIU, Lumei; BYRD, Aria; ASCHNER, Michael; ERIKSON, Keith M. The impact of obesity on brain iron levels and α -synuclein expression is regionally dependent. **Nutritional Neuroscience**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 335–343, 2019. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1387720. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29034829/>. Acesso em: 29 mar. 2021.

HANNOUN, Zineb; HARRAQUI, Khoulood; ALI, Rachmat Attoumane Ben; TAHIRI, Kamar; SMAIL, Omar Ben; ARABI, Fatine El; BOUR, Abdellatif. Study of the metabolic syndrome and physical activity in a population from marrakesh, in Morocco. **Pan African Medical Journal**, [S. l.], v. 38, p. 1–9, 2021. DOI: 10.11604/pamj.2021.38.21.20219. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33777289/>. Acesso em: 16 jun. 2021.

HATTORI, Makoto et al. Subjects at risk of Parkinson's disease in health checkup examinees: cross-sectional analysis of baseline data of the NaT-PROBE study. **Journal of Neurology**, [S. l.], v. 267, n. 5, p. 1516–1526, 2020. DOI: 10.1007/s00415-020-09714-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32030520/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

HAVERINEN, Elsi; PAALANEN, Laura; PALMIERI, Luigi; PADRON-MONEDERO, Alicia; NOGUER-ZAMBRANO, Isabel; SARMIENTO SUÁREZ, Rodrigo; TOLONEN, Hanna. Comparison of metabolic syndrome prevalence using four different definitions

- a population-based study in Finland. **Archives of public health = Archives belges de sante publique**, [S. l.], v. 79, n. 1, p. 231, 2021. DOI: 10.1186/S13690-021-00749-3. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/34949223/>. Acesso em: 1 jan. 2022.

HEINZEL, Sebastian; BERG, Daniela; GASSER, Thomas; CHEN, Honglei; YAO, Chun; POSTUMA, Ronald B. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [S. l.], v. 34, n. 10, p. 1464–1470, 2019. DOI: 10.1002/mds.27802. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.27802>. Acesso em: 9 mar. 2021.

HERNANDEZ, Danielle; ROSE, Debra J. Predicting Which Older Adults Will or Will Not Fall Using the Fullerton Advanced Balance Scale. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, [S. l.], v. 89, n. 12, p. 2309–2315, 2008. DOI: 10.1016/j.apmr.2008.05.020. Disponível em: www.archives-pmr.org. Acesso em: 20 mar. 2021.

HOUSER, Madelyn C.; TANSEY, Malu G. **The gut-brain axis: Is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis?npj Parkinson's Disease**Nature Publishing Group, , 2017. DOI: 10.1038/s41531-016-0002-0. Disponível em: www.nature.com/npjparkd. Acesso em: 24 abr. 2021.

IRANZO, Alex et al. Detection of α -synuclein in CSF by RT-QulC in patients with isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a longitudinal observational study. **The Lancet Neurology**, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 203–212, 2021. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30449-X. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/33609478/>. Acesso em: 11 maio. 2021.

JANSEN, Sofie; BHANGU, Jaspreet; DE ROOIJ, Sophia; DAAMS, Joost; KENNY, Rose Anne; VAN DER VELDE, Nathalie. The Association of Cardiovascular Disorders and Falls: A Systematic Review. **Journal of the American Medical Directors Association**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 193–199, 2016. DOI: 10.1016/J.JAMDA.2015.08.022.

JEONG, Su Min; HAN, Kyungdo; KIM, Dahye; RHEE, Sang Youl; JANG, Wooyoung; SHIN, Dong Wook. Body mass index, diabetes, and the risk of Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, [S. l.], v. 35, n. 2, p. 236–244, 2020. DOI: 10.1002/MDS.27922. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/31785021/>. Acesso em: 24 dez. 2021.

JEONG, Wonjeong; KIM, Hyunkyu; JOO, Jae Hong; JANG, Sung-In; PARK, Eun-Cheol. Association between depression and risk of Parkinson's disease in South Korean adults. **Journal of Affective Disorders**, [S. l.], v. 292, p. 75–80, 2021. DOI: 10.1016/j.jad.2021.05.038. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032721004821>. Acesso em: 17 jun. 2021.

JOCKEN, Johan W. E.; LANGIN, Dominique; SMIT, Egbert; SARIS, Wim H. M.; VALLE, Carine; HUL, Gabby B.; HOLM, Cecilia; ARNER, Peter; BLAAK, Ellen E.

Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase protein expression is decreased in the obese insulin-resistant state. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 92, n. 6, p. 2292–2299, 2007. DOI: 10.1210/jc.2006-1318.

KALAITZAKIS, M. E.; GENTLEMAN, S. M.; PEARCE, R. K. B. Disturbed sleep in Parkinson's disease: Anatomical and pathological correlates. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, [S. l.], v. 39, n. 6, p. 644–653, 2013. DOI: 10.1111/nan.12024. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/23363035/>. Acesso em: 7 abr. 2021.

KALIA, Lorraine V.; LANG, Anthony E. **Parkinson's disease** *The Lancet* Lancet Publishing Group, , 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/25904081/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

KANDIAH, Nagaendran; ZHANG, Angeline; CENINA, Alvin Rae; AU, Wing Lok; NADKARNI, Nivedita; TAN, Louis Cs. Montreal Cognitive Assessment for the screening and prediction of cognitive decline in early Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, [S. l.], v. 20, n. 11, p. 1145–1148, 2014. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.002. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/25176439/>. Acesso em: 11 jun. 2021.

KAZMI, Hiba; WALKER, Zuzana; BOOIJ, Jan; KHAN, Faraan; SHAH, Sachit; SUDRE, Carole H.; BUCKMAN, Joshua E. J.; SCHRAG, Anette Eleonore. Late onset depression: Dopaminergic deficit and clinical features of prodromal Parkinson's disease: A cross-sectional study. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [S. l.], v. 92, n. 2, p. 158–164, 2021. DOI: 10.1136/jnnp-2020-324266. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7841491/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24898698/). Acesso em: 29 abr. 2021.

KELLY, Leo P.; CARVEY, Paul M.; KESHAVARZIAN, Ali; SHANNON, Kathleen M.; SHAIKH, Maliha; BAKAY, Roy A. E.; KORDOWER, Jeffrey H. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [S. l.], v. 29, n. 8, p. 999–1009, 2014. DOI: 10.1002/mds.25736. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24898698/>. Acesso em: 24 abr. 2021.

KEMPSTER, Peter A.; PERJU-DUMBRAVA, Laura. The Thermodynamic Consequences of Parkinson's Disease. **Frontiers in Neurology**, [S. l.], v. 12, 2021. DOI: 10.3389/FNEUR.2021.685314. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8427692/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24898698/). Acesso em: 1 jan. 2022.

KOPRICH, James B.; RESKE-NIELSEN, Casper; MITHAL, Prabhakar; ISACSON, Ole. Neuroinflammation mediated by IL-1 β increases susceptibility of dopamine neurons to degeneration in an animal model of Parkinson's disease. **Journal of Neuroinflammation**, [S. l.], v. 5, 2008. DOI: 10.1186/1742-2094-5-8.

KORDOWER, Jeffrey H.; OLANOW, C. Warren; DODIYA, Hemraj B.; CHU, Yaping; BEACH, Thomas G.; ADLER, Charles H.; HALLIDAY, Glenda M.; BARTUS, Raymond T. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. **Brain**, [S. l.], v. 136, n. 8, p. 2419–2431, 2013. DOI:

10.1093/brain/awt192. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3722357/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905797/). Acesso em: 13 maio. 2021.

KRÖLLER-SCHÖN, Swenja et al. Crucial role for Nox2 and sleep deprivation in aircraft noise-induced vascular and cerebral oxidative stress, inflammation, and gene regulation. **European Heart Journal**, [S. l.], v. 39, n. 38, p. 3528–3539, 2018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy333. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905797/>. Acesso em: 7 abr. 2021.

KUMARESAN, Maithrayie; KHAN, Safeera. Spectrum of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. **Cureus**, [S. l.], v. 13, n. 2, 2021. DOI: 10.7759/CUREUS.13275. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7949722/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37949722/). Acesso em: 1 jun. 2021.

LAZCANO, Zayda; SOLIS, Oscar; DÍAZ, Alfonso; BRAMBILA, Eduardo; AGUILAR-ALONSO, Patricia; GUEVARA, Jorge; FLORES, Gonzalo. Dendritic morphology changes in neurons from the ventral hippocampus, amygdala and nucleus accumbens in rats with neonatal lesions into the prefrontal cortex. **Synapse**, [S. l.], v. 69, n. 6, p. 314–325, 2015. DOI: 10.1002/syn.21815.

LEAR, Scott A.; GASEVIC, Danijela. Ethnicity and metabolic syndrome: Implications for assessment, management and prevention. **Nutrients**, [S. l.], v. 12, n. 1, 2020. DOI: 10.3390/nu12010015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31861719/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

LEE, Andrea; GILBERT, Rebecca M. **Epidemiology of Parkinson Disease** *Neurologic Clinics* W.B. Saunders, , 2016. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720003/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

LEE, Seung Eun; HAN, Kyungdo; KANG, Yu Mi; KIM, Seon Ok; CHO, Yun Kyung; KO, Kyung Soo; PARK, Joong Yeol; LEE, Ki Up; KOH, Eun Hee. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in South Korea: Findings from the Korean National Health Insurance Service Database (2009–2013). **PLoS ONE**, [S. l.], v. 13, n. 3, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0194490. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566051/>. Acesso em: 14 fev. 2021.

LEENTJENS, Albert F. **Parkinson disease: Depression - Risk factor or early symptom in Parkinson disease?** *Nature Reviews Neurology* Nature Publishing Group, , 2015. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.126. Disponível em: www.nature.com/nrneurol. Acesso em: 24 abr. 2021.

LEMOS, C. et al. High sucrose consumption induces memory impairment in rats associated with electrophysiological modifications but not with metabolic changes in the hippocampus. **Neuroscience**, [S. l.], v. 315, p. 196–205, 2016. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.12.018.

LI, Wei; YUE, Ling; SUN, Lin; XIAO, Shifu. Elevated Fasting Plasma Glucose Is Associated With an Increased Risk of MCI: A Community-Based Cross-Sectional

Study. **Frontiers in endocrinology**, [S. l.], v. 12, 2021. DOI: 10.3389/FENDO.2021.739257. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/34867782/>. Acesso em: 25 dez. 2021.

LI, Wei; YUE, Ling; XIAO, Shifu. Increase in Right Temporal Cortex Thickness Is Related to Decline of Overall Cognitive Function in Patients With Hypertension. **Frontiers in cardiovascular medicine**, [S. l.], v. 8, 2021. DOI: 10.3389/FCVM.2021.758787. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/34901218/>. Acesso em: 26 dez. 2021.

LIND, Lars; SUNDSTRÖM, Johan; ÄRNLÖV, Johan; RISÉRUS, Ulf; LAMPA, Erik. A longitudinal study over 40 years to study the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular diseases. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 2978, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-82398-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82398-8>. Acesso em: 27 abr. 2021.

LITVAN, Irene; AARSLAND, Dag; ADLER, Charles H.; GOLDMAN, Jennifer G.; KULISEVSKY, Jaime; MOLLENHAUER, Brit; RODRIGUEZ-OROZ, Maria C.; TRÖSTER, Alexander I.; WEINTRAUB, Daniel. **MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCIMovement Disorders** Mov Disord, , 2011. DOI: 10.1002/mds.23823. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/21661055/>. Acesso em: 13 maio. 2021.

LOUIS, Elan D.; BENNETT, David A. **Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept** Movement Disorders Mov Disord, , 2007. DOI: 10.1002/mds.21433. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/17534951/>. Acesso em: 15 maio. 2021.

LU, Ran; AZIZ, N. Ahmad; DIERS, Kersten; STÖCKER, Tony; REUTER, Martin; BRETELER, Monique M. B. Insulin resistance accounts for metabolic syndrome-related alterations in brain structure. **Human Brain Mapping**, [S. l.], v. 42, n. 8, p. 2434–2444, 2021. DOI: 10.1002/hbm.25377. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.25377>. Acesso em: 3 maio. 2021.

MAHLKNECHT, Philipp et al. Performance of the Movement Disorders Society criteria for prodromal Parkinson's disease: A population-based 10-year study. **Movement Disorders**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 405–413, 2018. DOI: 10.1002/mds.27281. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/29436728/>. Acesso em: 21 abr. 2021.

MAHLKNECHT, Philipp; SEPPI, Klaus; POEWE, Werner. **The concept of prodromal Parkinson's disease** Journal of Parkinson's Disease IOS Press, , 2015. DOI: 10.3233/JPD-150685. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26485429/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

MANTRI, S.; MORLEY, James F.; SIDEROWF, Andrew D. **The importance of preclinical diagnostics in Parkinson disease** Parkinsonism and Related Disorders Elsevier Ltd, , 2019. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.09.011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30224266/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

MATSUZAWA, Y. Obesidade e síndrome metabólica: a contribuição da gordura visceral e adiponectina. **Diabetes Management**, [S. l.], 2014. Disponível em: <https://search.proquest.com/openview/cd36739e379bd8838c77f2cee8f88420/1?pq-origsite=scholar&cbl=636389>. Acesso em: 5 maio. 2021.

MATTSON, Mark P.; PEDERSEN, Ward A.; DUAN, Wenzhen; CULMSEE, Carsten; CAMANDOLA, Simonetta. Cellular and molecular mechanisms underlying perturbed energy metabolism and neuronal degeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. In: ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1999, **Anais** [...]. : New York Academy of Sciences, 1999. p. 154–175. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07824.x. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/10672236/>. Acesso em: 18 mar. 2021.

MCKEIGUE, P. M.; FERRIE, J. E.; PIERPOINT, T.; MARMOT, M. G. Association of early-onset coronary heart disease in South Asian men with glucose intolerance and hyperinsulinemia. **Circulation**, [S. l.], v. 87, n. 1, p. 152–161, 1993. DOI: 10.1161/01.CIR.87.1.152. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/8419002/>. Acesso em: 13 mar. 2021.

MEMÓRIA, Cláudia M.; YASSUDA, Mônica S.; NAKANO, Eduardo Y.; FORLENZA, Orestes V. Brief screening for mild cognitive impairment: Validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, [S. l.], v. 28, n. 1, p. 34–40, 2013. DOI: 10.1002/gps.3787. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22368034/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

MENOZZI, Elisa; MACNAUGHTAN, Jane; SCHAPIRA, Anthony H. V. The gut-brain axis and Parkinson disease: clinical and pathogenetic relevance. **Annals of Medicine**, [S. l.], v. 53, n. 1, p. 611–625, 2021. DOI: 10.1080/07853890.2021.1890330. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2021.1890330>. Acesso em: 24 abr. 2021.

MILLER, Diane B.; O'CALLAGHAN, James P. Biomarkers of Parkinson's disease: Present and future. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [S. l.], v. 64, n. 3, p. S40–S46, 2015. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.030. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/25510818/>. Acesso em: 12 mar. 2021.

MIYAMOTO, S. T.; LOMBARDI, I.; BERG, K. O.; RAMOS, L. R.; NATOUR, J. Brazilian version of the Berg balance scale. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [S. l.], v. 37, n. 9, p. 1411–1421, 2004. DOI: 10.1590/S0100-879X2004000900017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2004000900017&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 29 mar. 2021.

MONDA, Vincenzo et al. **Obesity and brain illness: From cognitive and psychological evidences to obesity paradox** **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy** Dove Medical Press Ltd., , 2017. DOI: 10.2147/DMSO.S148392.

MONE, Pasquale; GAMBARDELLA, Jessica; PANSINI, Antonella; DE DONATO, Antonio; MARTINELLI, Giuseppe; BOCCALONE, Eugenio; MATARESE, Alessandro; FRULLONE, Salvatore; SANTULLI, Gaetano. Cognitive Impairment in Frail Hypertensive Elderly Patients: Role of Hyperglycemia. **Cells**, [S. l.], v. 10, n. 8, 2021. DOI: 10.3390/CELLS10082115. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/34440883/>. Acesso em: 25 dez. 2021.

MURPHY, Michael P. **How mitochondria produce reactive oxygen species** **Biochemical Journal** Biochem J, , 2009. DOI: 10.1042/BJ20081386. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19061483/>. Acesso em: 9 mar. 2021.

MUSGROVE, Ruth E.; HELWIG, Michael; BAE, Eun Jin; ABOUTALEBI, Helia; LEE, Seung Jae; ULUSOY, Ayse; DI MONTE, Donato A. Oxidative stress in vagal neurons promotes parkinsonian pathology and intercellular α -synuclein transfer. **Journal of Clinical Investigation**, [S. l.], v. 129, n. 9, p. 3738–3753, 2019. DOI: 10.1172/JCI127330.

MUSLIMOVIĆ, Dino; POST, Bart; SPEELMAN, Johannes D.; SCHMAND, Ben. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. **Neurology**, [S. l.], v. 65, n. 8, p. 1239–1245, 2005. DOI: 10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/16247051/>. Acesso em: 14 maio. 2021.

NAM, Ga Eun et al. Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. **PLoS Medicine**, [S. l.], v. 15, n. 8, 2018. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002640. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/30130376/>. Acesso em: 18 mar. 2021.

NASREDDINE, Ziad S.; PHILLIPS, Natalie A.; BÉDIRIAN, Valérie; CHARBONNEAU, Simon; WHITEHEAD, Victor; COLLIN, Isabelle; CUMMINGS, Jeffrey L.; CHERTKOW, Howard. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. **Journal of the American Geriatrics Society**, [S. l.], v. 53, n. 4, p. 695–699, 2005. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817019/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

NICOLETTI, Carolina F.; AZEVEDO, Raquel G.; PINHEL, Marcela A. S.; DELFINO, Heitor B. P.; NONINO, Carla Barbosa. INSIG2 gene polymorphism is associated with higher blood pressure and triglyceride levels in Brazilian obese subjects. **Nutricion Hospitalaria**, [S. l.], v. 36, n. 3, p. 604–610, 2019. DOI: 10.20960/nh.2359. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/31144980/>. Acesso em: 11 jun. 2021.
Obesidade: prevenção e controle da epidemia global. Relatório de uma consulta da OMS - PubMed. [s.d.]. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/11234459/>. Acesso em: 1 abr. 2021.

OBESO, J. A. et al. **Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy** **Movement Disorders** John Wiley and Sons Inc., , 2017. DOI: 10.1002/mds.27115. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/28887905/>. Acesso em: 3

abr. 2021.

OLIVEIRA, Laís Vanessa Assunção; DOS SANTOS, Bruna Nicole Soares; MACHADO, Ísis Eloah; MALTA, Deborah Carvalho; VELASQUEZ-MELENDEZ, Gustavo; FELISBINO-MENDES, Mariana Santos. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in the Brazilian adult population. **Ciencia e Saude Coletiva**, [S. l.], v. 25, n. 11, p. 4269–4280, 2020. DOI: 10.1590/1413-812320202511.31202020. Disponível em: <https://orcid.org/0000-0002-8214-5734>. Acesso em: 28 mar. 2021.

OU, Ruwei et al. Effect of diabetes control status on the progression of Parkinson's disease: A prospective study. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, [S. l.], p. acn3.51343, 2021. DOI: 10.1002/acn3.51343. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acn3.51343>. Acesso em: 6 abr. 2021.

OU, Ya Nan; TAN, Chen Chen; SHEN, Xue Ning; XU, Wei; HOU, Xiao He; DONG, Qiang; TAN, Lan; YU, Jin Tai. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, [S. l.], v. 76, n. 1, p. 217–225, 2020. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/32450739/>. Acesso em: 26 dez. 2021.

PALTA, Priya et al. Metabolic syndrome and its components in relation to in vivo brain amyloid and neurodegeneration in late middle age. **Neurobiology of Aging**, [S. l.], v. 97, p. 89–96, 2021. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.09.023.

PANDIT, Kaushik; GOSWAMI, Soumik; GHOSH, Sujoy; MUKHOPADHYAY, Pradip; CHOWDHURY, Subhankar. Metabolic syndrome in South Asians. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 44, 2012. DOI: 10.4103/2230-8210.91187. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/22276252/>. Acesso em: 13 mar. 2021.

PARK, Sang Hyun et al. Association of Dynamic Changes in Metabolic Syndrome Status with the Risk of Parkinson's Disease: A Nationwide Cohort Study. **Journal of Parkinson's Disease**, [S. l.], p. 1–9, 2021. DOI: 10.3233/JPD-212589. Disponível em: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JPD-212589>. Acesso em: 16 jun. 2021.

PARKINSON, James. An essay on the shaking palsy. 1817. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, [S. l.], v. 14, n. 2, 2002. DOI: 10.1176/jnp.14.2.223. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/11983801/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

PEIRIS, Casey L.; VAN NAMEN, Maria; O'DONOGHUE, Gráinne. **Education-based, lifestyle intervention programs with unsupervised exercise improve outcomes in adults with metabolic syndrome. A systematic review and meta-analysis** *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* Springer, , 2021. DOI: 10.1007/s11154-021-09644-2. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7968142/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3968142/). Acesso em: 5 maio. 2021.

PERL, Daniel P.; OLANOW, C. Warren; CALNE, Donald. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration? *In: ANNALS OF NEUROLOGY* 1998, **Anais [...]** : Lippincott Williams and Wilkins, 1998. DOI: 10.1002/ana.410440705. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/9749570/>. Acesso em: 18 mar. 2021.

PETERSEN, Ronald C. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, [S. l.], v. 90, n. 3, p. 126–135, 2018. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004826. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/29282327/>. Acesso em: 29 dez. 2021.

PINTO, Tiago C. C.; SANTOS, Marília S. P.; MACHADO, Leonardo; BULGACOV, Tatiana M.; RODRIGUES-JUNIOR, Antônio L.; SILVA, Gabriela A.; COSTA, Maria Lúcia G.; XIMENES, Rosana C. C.; SOUGEY, Everton B. Optimal Cutoff Scores for Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Brazilian Version of the Montreal Cognitive Assessment among the Elderly. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 44–52, 2019. DOI: 10.1159/000495562. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6477465/](https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/22561644/). Acesso em: 30 mar. 2021.

POSTUMA, R. B.; LANG, A. E.; GAGNON, J. F.; PELLETIER, A.; MONTPLAISIR, J. Y. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. **Brain**, [S. l.], v. 135, n. 6, p. 1860–1870, 2012. DOI: 10.1093/brain/aws093. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/22561644/>. Acesso em: 15 maio. 2021.

POSTUMA, Ronald B. et al. **MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease** **Movement Disorders** John Wiley and Sons Inc., , 2015. a. DOI: 10.1002/mds.26424. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov/26474316/>. Acesso em: 20 abr. 2021.

POSTUMA, Ronald B.; BERG, Daniela. **Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come** **Movement Disorders** John Wiley and Sons Inc., , 2019. DOI: 10.1002/mds.27670. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/30919499/>. Acesso em: 7 mar. 2021.

POSTUMA, Ronald B.; GAGNON, Jean Francois; BERTRAND, Josie Anne; GÉNIER MARCHAND, Daphné; MONTPLAISIR, Jacques Y. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Preparing for neuroprotective trials. **Neurology**, [S. l.], v. 84, n. 11, p. 1104–1113, 2015. b. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001364. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov/25681454/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

POTENZA, Matthew V.; MECHANICK, Jeffrey I. **The metabolic syndrome: Definition, global impact, and pathophysiology** **Nutrition in Clinical Practice** Nutr Clin Pract, , 2009. DOI: 10.1177/0884533609342436. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/19841245/>. Acesso em: 5 maio. 2021.

PRASUN, Pankaj. **Role of mitochondria in pathogenesis of type 2 diabetes**

mellitus **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 2020. DOI: 10.1007/s40200-020-00679-x. Disponível em: <https://link-springer-com.ez16.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s40200-020-00679-x>. Acesso em: 31 mar. 2021.

RAELE, Rosana; LOTUFO, Paulo A.; BITTENCOURT, Marcio S.; DE JESUS M. FONSECA, Maria; GOULART, Alessandra C.; SANTOS, Itamar S.; BENSENOR, Isabela M. The association of waist-to-height ratio and other anthropometric measurements with subclinical atherosclerosis: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, [S. l.], v. 30, n. 11, p. 1989–1998, 2020. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.05.025.

RANA, S. V.; SHARMA, S.; MALIK, A.; KAUR, J.; PRASAD, K. K.; SINHA, S. K.; SINGH, K. Small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit time in patients of inflammatory bowel disease. **Digestive Diseases and Sciences**, [S. l.], v. 58, n. 9, p. 2594–2598, 2013. DOI: 10.1007/s10620-013-2694-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649377/>. Acesso em: 24 abr. 2021.

RANASINGHE, P.; MATHANGASINGHE, Y.; JAYAWARDENA, R.; HILLS, A. P.; MISRA, A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the Asia-pacific region: A systematic review. **BMC Public Health**, [S. l.], v. 17, n. 1, 2017. DOI: 10.1186/s12889-017-4041-1. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/28109251/>. Acesso em: 14 fev. 2021.

RASHEED, Madiha; LIANG, Junhan; WANG, Chaolei; DENG, Yulin; CHEN, Zixuan. **Epigenetic regulation of neuroinflammation in Parkinson's disease** **International Journal of Molecular Sciences** MDPI AG, , 2021. DOI: 10.3390/ijms22094956. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22094956>. Acesso em: 3 jun. 2021.

RAZ, Naftali; GHISLETTA, Paolo; RODRIGUE, Karen M.; KENNEDY, Kristen M.; LINDENBERGER, Ulman. Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: Regional and individual differences. **NeuroImage**, [S. l.], v. 51, n. 2, p. 501–511, 2010. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20298790/>. Acesso em: 3 maio. 2021.

RAZ, Naftali; LINDENBERGER, Ulman; RODRIGUE, Karen M.; KENNEDY, Kristen M.; HEAD, Denise; WILLIAMSON, Adrienne; DAHLE, Cheryl; GERSTORF, Denis; ACKER, James D. Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. **Cerebral Cortex**, [S. l.], v. 15, n. 11, p. 1676–1689, 2005. DOI: 10.1093/cercor/bhi044. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15703252/>. Acesso em: 3 maio. 2021.

RAZ, Naftali; RODRIGUE, Karen M. **Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers** **Neuroscience and Biobehavioral Reviews** Neurosci Biobehav Rev, , 2006. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2006.07.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16919333/>. Acesso em: 3 maio. 2021.

REES, Richard Nathaniel; NOYCE, Alastair John; SCHRAG, Anette. The prodromes of Parkinson's disease. **European Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 49, n. 3, p. 320–327, 2019. DOI: 10.1111/ejn.14269. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30447019/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

REEVES, William C.; HEIM, Christine; MALONEY, Elizabeth M.; YOUNGBLOOD, Laura Solomon; UNGER, Elizabeth R.; DECKER, Michael J.; JONES, James F.; RYE, David B. Sleep characteristics of persons with chronic fatigue syndrome and non-fatigued controls: Results from a population-based study. **BMC Neurology**, [S. l.], v. 6, 2006. DOI: 10.1186/1471-2377-6-41. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17109739/>. Acesso em: 7 abr. 2021.

REIMUND, E. The free radical flux theory of sleep. **Medical Hypotheses**, [S. l.], v. 43, n. 4, p. 231–233, 1994. DOI: 10.1016/0306-9877(94)90071-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7838006/>. Acesso em: 7 abr. 2021.

RIDKER, Paul M.; WILSON, Peter W. F.; GRUNDY, Scott M. **Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk?** *Circulation*, , 2004. DOI: 10.1161/01.CIR.0000132467.45278.59. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15197153/>. Acesso em: 27 abr. 2021.

ROCHA, Natália Pessoa; REIS, Helton José; VANDEN BERGHE, Pieter; CIRILLO, Carla. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease: A role for inflammation and immunomodulation? **NeuroImmunoModulation**, [S. l.], v. 21, n. 2–3, p. 88–94, 2014. DOI: 10.1159/000356531. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24557040/>. Acesso em: 24 abr. 2021.

ROCHLANI, Yogita; POTHINENI, Naga Venkata; KOVELAMUDI, Swathi; MEHTA, Jawahar L. **Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds** *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* SAGE Publications Ltd, , 2017. DOI: 10.1177/1753944717711379. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29655867/>. Acesso em: 21 fev. 2021.

RODRIGUES, Nathane Rosa; MACEDO, Giulianna Echeverria; MARTINS, Illana Kemmerich; GOMES, Karen Kich; DE CARVALHO, Nélon Rodrigues; POSSER, Thaís; FRANCO, Jeferson Luis. Short-term sleep deprivation with exposure to nocturnal light alters mitochondrial bioenergetics in *Drosophila*. **Free Radical Biology and Medicine**, [S. l.], v. 120, p. 395–406, 2018. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.549. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29655867/>. Acesso em: 7 abr. 2021.

ROH, Ji Hye; LEE, Sangjin; YOON, Jeong Hyun. Metabolic Syndrome and Parkinson's Disease Incidence: A Nationwide Study Using Propensity Score Matching. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 1–7, 2021. DOI: 10.1089/met.2020.0060. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876524/>. Acesso em: 18 mar. 2021.

ROSMOND, Roland. **Role of stress in the pathogenesis of the metabolic**

syndromePsychoneuroendocrinologyPsychoneuroendocrinology, , 2005. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2004.05.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15358437/>. Acesso em: 21 fev. 2021.

RUSSO, Matthew V.; MCGAVERN, Dorian B. **Inflammatory neuroprotection following traumatic brain injury**ScienceAmerican Association for the Advancement of Science, , 2016. DOI: 10.1126/science.aaf6260. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27540166/>. Acesso em: 13 mar. 2021.

SAKLAYEN, Mohammad G. **The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome**Current Hypertension ReportsCurrent Medicine Group LLC 1, , 2018. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480368/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

SALUM, Kaio Cezar Rodrigues et al. Identification of a Rare and Potential Pathogenic MC4R Variant in a Brazilian Patient With Adulthood-Onset Severe Obesity. **Frontiers in Genetics**, [S. l.], v. 11, 2020. DOI: 10.3389/fgene.2020.608840. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7756028/](https://pmc/articles/PMC7756028/). Acesso em: 21 mar. 2021.

SANTIAGO, Jose A.; POTASHKIN, Judith A. **Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes**Trends in Molecular MedicineTrends Mol Med, , 2013. DOI: 10.1016/j.molmed.2013.01.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375873/>. Acesso em: 6 abr. 2021.

SATEIA, Michael J. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. **Chest**, [S. l.], v. 146, n. 5, p. 1387–1394, 2014. DOI: 10.1378/chest.14-0970.

SAVICA, R.; CARLIN, J. M.; GROSSARDT, B. R.; BOWER, J. H.; AHLSSKOG, J. E.; MARAGANORE, D. M.; BHARUCHA, A. E.; ROCCA, W. A. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. **Neurology**, [S. l.], v. 73, n. 21, p. 1752–1758, 2009. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c34af5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933976/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

SCHAPIRA, Anthony H. V.; CHAUDHURI, K. Ray; JENNER, Peter. **Non-motor features of Parkinson disease**Nature Reviews NeuroscienceNature Publishing Group, , 2017. DOI: 10.1038/nrn.2017.62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592904/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

SCHER, Jose U. et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. **Arthritis and Rheumatology**, [S. l.], v. 67, n. 1, p. 128–139, 2015. DOI: 10.1002/art.38892. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25319745/>. Acesso em: 24 abr. 2021.

SCHRAG, A.; ZHELEV, S. S.; HOTHAM, S.; MERRITT, R. D.; KHAN, K.; GRAHAM, L. Heterogeneity in progression of prodromal features in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, [S. l.], v. 64, p. 275–279, 2019. DOI:

10.1016/j.parkreldis.2019.05.013.

SCHRAG, Anette; HORSFALL, Laura; WALTERS, Kate; NOYCE, Alastair; PETERSEN, Irene. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: A case-control study. **The Lancet Neurology**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 57–64, 2015. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70287-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25435387/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

SCHRAG, Anette; SIDDIQUI, Uzma Faisal; ANASTASIOU, Zacharias; WEINTRAUB, Daniel; SCHOTT, Jonathan M. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study. **The Lancet Neurology**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 66, 2017. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30328-3. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5377592/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111111/). Acesso em: 11 jun. 2021.

SCUDAMORE, Owen; CLOSSEK, Thomas. Increased oxidative stress exacerbates α -synuclein aggregation in vivo. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, [S. l.], v. 77, n. 6, p. 443–453, 2018. DOI: 10.1093/jnen/nly024.

SCUTERI, Angelo et al. Metabolic syndrome across Europe: Different clusters of risk factors. **European Journal of Preventive Cardiology**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 486–491, 2015. DOI: 10.1177/2047487314525529. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647805/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

SHAW, J. E.; SICREE, R. A.; ZIMMET, P. Z. **Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030** *Diabetes Research and Clinical Practice* Diabetes Res Clin Pract, , 2010. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.10.007. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/19896746/>. Acesso em: 5 maio. 2021.

SHAYESTEFAR, Mina; SADEGHNIAT HAGHIGHI, Khosro; JAHANFAR, Shayesteh; DELVARIANZADEH, Mehri; NEMATZADEH, Farzaneh; EBRAHIMI, Mohammad Hossein. Assessment of the relationship between metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in male drivers of Shahroud city in 2018: a cross sectional study. **BMC public health**, [S. l.], v. 19, n. 1, 2019. DOI: 10.1186/S12889-019-7361-5. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/31387558/>. Acesso em: 24 dez. 2021.

SINGLETON, A. B. et al. α -Synuclein Locus Triplication Causes Parkinson's Disease. **Science**, [S. l.], v. 302, n. 5646, p. 841, 2003. DOI: 10.1126/science.1090278. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14593171/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

SOARES, E. et al. Spatial memory impairments in a prediabetic rat model. **Neuroscience**, [S. l.], v. 250, p. 565–577, 2013. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.055.

SOUZA, Ana Patrícia da Silva et al. Effect of Metabolic Syndrome on Parkinson's Disease: A Systematic Review. **Clinics**, [S. l.], v. 76, 2021. DOI: 10.6061/CLINICS/2021/E3379. Disponível em:

<http://www.scielo.br/j/clin/a/3t7s3sQb4gVVffjZ4Sbt7nS/?lang=en>. Acesso em: 31 dez. 2021.

SPIELMAN, Lindsay J.; LITTLE, Jonathan P.; KLEGERIS, Andis. **Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration***Journal of Neuroimmunology* Elsevier, , 2014. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.06.004. Disponível em: <http://www.jni-journal.com/article/S0165572814001751/fulltext>. Acesso em: 27 abr. 2021.

SPILLANTINI, Maria Grazia; CROWTHER, R. Anthony; JAKES, Ross; HASEGAWA, Masato; GOEDERT, Michel. α -Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 95, n. 11, p. 6469–6473, 1998. DOI: 10.1073/pnas.95.11.6469. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9600990/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

SRIPETCHWANDEE, Jirapas; WONGJAIKAM, Suwakon; KRINTRATUN, Warunsorn; CHATTIPAKORN, Nipon; CHATTIPAKORN, Siriporn C. A combination of an iron chelator with an antioxidant effectively diminishes the dendritic loss, tau-hyperphosphorylation, amyloids- β accumulation and brain mitochondrial dynamic disruption in rats with chronic iron-overload. **Neuroscience**, [S. l.], v. 332, p. 191–202, 2016. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.07.003.

SRIRAM, Krishnan; MATHESON, Joanna M.; BENKOVIC, Stanley A.; MILLER, Diane B.; LUSTER, Michael I.; O'CALLAGHAN, James P. Deficiency of TNF receptors suppresses microglial activation and alters the susceptibility of brain regions to MPTP-induced neurotoxicity: role of TNF- α 1 . **The FASEB Journal**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 670–682, 2006. DOI: 10.1096/fj.05-5106com. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16581975/>. Acesso em: 3 jun. 2021.

STOKHOLM, Morten Gersel; DANIELSEN, Erik Hvid; HAMILTON-DUTOIT, Stephen Jacques; BORGHAMMER, Per. Pathological α -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. **Annals of Neurology**, [S. l.], v. 79, n. 6, p. 940–949, 2016. DOI: 10.1002/ana.24648. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27015771/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

TAN, Chong Yew; VIDAL-PUIG, Antonio. Adipose tissue expandability: The metabolic problems of obesity may arise from the inability to become more obese. *In*: BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTIONS 2008, **Anais** [...]. : Biochem Soc Trans, 2008. p. 935–940. DOI: 10.1042/BST0360935. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/18793164/>. Acesso em: 5 maio. 2021.

TESSITORE, Alessandro; CIRILLO, Mario; DE MICCO, Rosa. **Functional Connectivity Signatures of Parkinson's Disease***Journal of Parkinson's Disease* IOS Press, , 2019. DOI: 10.3233/JPD-191592. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/31450512/>. Acesso em: 7 mar. 2021.

THOLFSEN, Lena K.; LARSEN, Jan P.; SCHULZ, Jörn; TYSNES, Ole Bjorn; GJERSTAD, Michaela D. Development of excessive daytime sleepiness in early

Parkinson disease. **Neurology**, [S. l.], v. 85, n. 2, p. 162–168, 2015. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001737. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/85/2/162>. Acesso em: 8 abr. 2021.

THOMAS, G. Neil; HO, Sai Yin; JANUS, Edward D.; LAM, Karen S. L.; HEDLEY, Anthony J.; LAM, Tai Hing. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) prevalence of the metabolic syndrome in a Chinese population. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [S. l.], v. 67, n. 3, p. 251–257, 2005. DOI: 10.1016/j.diabres.2004.07.022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15713358/>. Acesso em: 13 mar. 2021.

THYFAULT, John P.; KROGH-MADSEN, Rikke. **Metabolic disruptions induced by reduced ambulatory activity in free-living humans** *Journal of Applied Physiology* (1985), , 2011. DOI: 10.1152/japplphysiol.00478.2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21636564/>. Acesso em: 9 mar. 2021.

ULLRICH, Celine; PIRCHL, Michael; HUMPEL, Christian. Hypercholesterolemia in rats impairs the cholinergic system and leads to memory deficits. **Molecular and Cellular Neuroscience**, [S. l.], v. 45, n. 4, p. 408–417, 2010. DOI: 10.1016/j.mcn.2010.08.001. Disponível em: [/pmc/articles/PMC2977849/](https://pmc/articles/PMC2977849/). Acesso em: 29 mar. 2021.

VISCOGLIOSI, Giovanni; ANDREOZZI, Paola; CHIRIAC, Iulia Maria; CIPRIANI, Elisa; SERVELLO, Adriana; MARIGLIANO, Benedetta; ETTORE, Evaristo; MARIGLIANO, Vincenzo. Depressive symptoms in older people with metabolic syndrome: Is there a relationship with inflammation? **International Journal of Geriatric Psychiatry**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 242–247, 2013. DOI: 10.1002/gps.3817. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez16.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.1002/gps.3817>. Acesso em: 12 maio. 2021.

WANG, Dong; HE, Liqun; ZHANG, Xiaotian. -308G/A polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene and metabolic syndrome susceptibility: a meta-analysis. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 3840, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-83321-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83321-x>. Acesso em: 27 abr. 2021.

WANG, Qiong A.; TAO, Caroline; GUPTA, Rana K.; SCHERER, Philipp E. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 19, n. 10, p. 1338–1344, 2013. DOI: 10.1038/nm.3324. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23995282/>. Acesso em: 5 maio. 2021.

WEINTRAUB, Daniel et al. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. **Movement Disorders**, [S. l.], v. 30, n. 7, p. 919–927, 2015. DOI: 10.1002/mds.26170. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737166/>. Acesso em: 14 maio. 2021.

WEINTRAUB, Daniel; TRÖSTER, Alexander I.; MARRAS, Connie; STEBBINS, Glenn. **Initial cognitive changes in Parkinson's disease** *Movement Disorders*

Disorders John Wiley and Sons Inc., , 2018. DOI: 10.1002/mds.27330. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543342/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

WOLF, George. Role of fatty acids in the development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. **Nutrition Reviews**, [S. l.], v. 66, n. 10, p. 597–600, 2008. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00110.x. Disponível em: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-lookup/doi/10.1111/j.1753-4887.2008.00110.x>. Acesso em: 27 abr. 2021.

WONG, Yvette C.; KRAINIC, Dimitri. **α -synuclein toxicity in neurodegeneration: Mechanism and therapeutic strategies** *Nature Medicine* Nature Publishing Group, , 2017. DOI: 10.1038/nm.4269. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/28170377/>. Acesso em: 3 abr. 2021.

XIA, San-Shan; XIA, Wen-Lin; HUANG, Jiao-Jiao; ZOU, Hua-Jie; TAO, Jing; YANG, Yan. The factors contributing to cognitive dysfunction in type 2 diabetic patients. **Annals of Translational Medicine**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 104–104, 2020. DOI: 10.21037/ATM.2019.12.113. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7049020/](https://pmc/articles/PMC7049020/). Acesso em: 29 dez. 2021.

YANG, Xiuping; XIAO, Ying; HAN, Baoai; LIN, Kun; NIU, Xun; CHEN, Xiong. Implication of mixed sleep apnea events in adult patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. **Sleep & breathing = Schlaf & Atmung**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 559–565, 2019. DOI: 10.1007/S11325-018-1745-0. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/30343435/>. Acesso em: 24 dez. 2021.

YOO, Dallah; KIM, Ryul; JUNG, Yu Jin; HAN, Kyungdo; SHIN, Cheol Min; LEE, Jee Young. Serum gamma-glutamyltransferase activity and Parkinson's disease risk in men and women. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 10, n. 1, 2020. a. DOI: 10.1038/s41598-020-58306-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31988422/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

YOO, Jung Eun; JANG, Wooyoung; SHIN, Dong Wook; JEONG, Su Min; JUNG, Hee Won; YOUN, Jinyoung; HAN, Kyungdo; KIM, Bongseong. Timed Up and Go Test and the Risk of Parkinson's Disease: A Nation-wide Retrospective Cohort Study. **Movement Disorders**, [S. l.], v. 35, n. 7, p. 1263–1267, 2020. b. DOI: 10.1002/mds.28055. Disponível em: <https://movementdisorders-onlinelibrary-wiley.ez16.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.1002/mds.28055>. Acesso em: 15 maio. 2021.

YUE, Xuejing; LI, Hehua; YAN, Haiqing; ZHANG, Ping; CHANG, Li; LI, Tong. **Risk of Parkinson disease in diabetes mellitus: An updated meta-analysis of population-based cohort studies** *Medicine (United States)* Lippincott Williams and Wilkins, , 2016. DOI: 10.1097/MD.0000000000003549. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez16.periodicos.capes.gov.br/27149468/>. Acesso em: 6 abr. 2021.

ZHANG, Pei; TIAN, Bo. **Metabolic syndrome: An important risk factor for Parkinson's disease** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Landes

Bioscience, , 2014. DOI: 10.1155/2014/729194. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24955210/>. Acesso em: 25 jan. 2021.

APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

INFORMAÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

Entrevistador:_____ Data:___/___/___

Nome _____ Fone:_____

Endereço:_____

Idade:_____ Sexo : F() M () Outros: _____

Data de Nascimento:___/___/___ Naturalidade:_____

Cor:_____

Estado Civil: Solteiro () Casado ou morando com companheiro ()

Separado () Viúvo ()

Escolaridade: Sem instrução () Fundamental incompleto () Médio incompleto () Médio completo () Superior incompleto () Superior completo ()

SITUAÇÃO DE MORADIA E RENDA

Própria () Alugada () Cedida () Financiada()

Outro:_____

O indivíduo mora só? Sim () Não() Número de residentes no domicílio:_____

Situação empregatícia:_____ Especificar:_____
profissão/ocupação:_____

Jornada de trabalho: horas por dia:_____; dias por semana:_____

Renda (salários mínimos):

≤0,5 () >0,5 e ≤1,0 () >1,0 e ≤1,5() >1,5 e ≤2,0 () >2,0 ()

SITUAÇÃO DE SAÚDE GERAL

Medicamentos em uso:_____

É portador de alguma doença crônica?

Sim () Qual?_____ Não ()

Diagnóstico de transtorno de ansiedade? Sim () Não ()

Costuma sentir tontura ao levantar rápido? Sim () Frequência_____ Não ()

Sente alguma dificuldade na hora de urinar? Sim () Qual? _____ Não ()

Sente dificuldade para evacuar? Sim () Frequência semanal _____ Não ()

Tem algum parente com doença de Parkinson? Sim () grau de parentesco _____
 Não ()

Ciclo Menstrual

Regular () Irregular () Menopausa () () Outros: _____

Data da última menstruação (primeiro dia do ciclo): _____

Usa anticoncepcional? _____

HÁBITOS DE VIDA

Tabagismo

Fumante atual () Ex-fumante () Nunca fumou ()

Consumo de álcool

Parou de beber ()

Nunca ()

1 vez por mês ()

Até 3 vezes por semana ()

De 4 vezes por semana a diariamente ()

Pratica Atividade Física? () Não () Sim Qual? _____

DADOS ANTROPOMÉTRICOS E PRESSÃO ARTERIAL

Pressão arterial (mm/hg) (intervalo de 5 minutos entre cada aferição):

Sentado: _____

Em pé: _____

Deitado (se possível): _____

Circunferência do quadril: _____ Circunferência da cintura(cm) : _____

Peso (kg) _____

Altura (m) _____

IMC: (Kg/m²) _____

APÊNDICE B- REVISÃO SISTEMÁTICA PUBLICADA SOBRE O TEMA



REVIEW ARTICLE

Effect of Metabolic Syndrome on Parkinson's Disease: A Systematic Review

Ana Patrícia da Silva Souza^{ID},^{1,*} Waleska Maria Almeida Barros^{ID},^{1,II,III} José Maurício Lucas Silva^{ID},^{II} Mariluce Rodrigues Marques Silva^{ID},^I Ana Beatriz Januário Silva^{ID},^I Matheus Santos de Sousa Fernandes^{ID},^I Maria Eduarda Rodrigues Alves dos Santos^{ID},^{II} Mayara Lucécia da Silva^{ID},^{II} Taciane Silva do Carmo^{ID},^{II} Roberta Karlize Pereira Silva^{ID},^{III} Karollainy Gomes da Silva^{ID},^{III} Sandra Lopes de Souza^{ID},^I Viviane de Oliveira Nogueira Souza^{ID}^{IV}

^I Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, BR. ^{II} Departamento de Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde, Centro Universitário Osman Lins (UNIFACOL), Vitória de Santo Antão, PE, BR.

^{III} Centro Integrado de Tecnologias em Neurociência (CITENC), Centro Universitário Osman Lins (UNIFACOL), Vitória de Santo Antão, PE, BR. ^{IV} Núcleo de Nutrição, Centro Acadêmico de Vitória (CAV), Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão, PE, BR.

Souza APS, Barros WMA, Silva JML, Silva MRM, Silva ABJ, Fernandes MSS, et al. Effect of Metabolic Syndrome on Parkinson's Disease: A Systematic Review. Clinics (Sao Paulo). 2021;76:e3379

*Corresponding author. E-mail: patricia-asb@hotmail.com

Evidence shows that metabolic syndrome (MS) is associated with a greater risk of developing Parkinson's disease (PD) because of the increase in oxidative stress levels along with other factors such as neuroinflammation and mitochondrial dysfunction. However, because some studies have reported that MS is associated with a lower risk of PD, the relationship between MS and PD should be investigated. This study aimed to investigate the effect of MS on PD. Two authors searched five electronic databases, namely, MEDLINE, PubMed, Scopus, PsycINFO, Web of Science, and Science Direct, for relevant articles between September and October 2020. After screening the title and abstract of all articles, 34 articles were selected for full-text review. Finally, 11 articles meeting the eligibility criteria were included in the study. The quality of articles was critically evaluated using the Joanna Briggs Institute. Overall, we evaluated data from 23,586,349 individuals (including healthy individuals, with MS and PD) aged 30 years or more. In cohort studies, the follow-up period varied between 2 and 30 years. MS contributed considerably to the increase in the incidence of PD. In addition, obesity, a component of MS, alone can increase the probability of developing neurodegenerative diseases. However, despite few studies on MS and PD, changes in cognitive function and more rapid progression of PD disease has been documented in patients with MS using methods commonly used in research.

KEYWORDS: Metabolic Syndrome; Parkinson Disease; Vascular Risk Factors.

INTRODUCTION

A quarter of the global population is estimated to be affected by metabolic syndrome (MS) (1). The prevalence of MS increases with age. In the United States of America, the prevalence of MS is 20%–25% in adults and 0.6%–13% in university students (2,3). A study involving 1125 nursing professionals of both sexes (average age: 37.1 years) who worked in primary health care in Brazil reported that the prevalence of MS is 23.7% in women and 29.4% in men (4).

The pathogenesis of MS is triggered some factors such as oxidative stress, which attacks cellular macromolecules such

as proteins, lipids, and nucleic acids and promotes cellular dysfunction (5). Evidence shows that MS is associated with a higher risk of developing Parkinson's disease (PD) (6,7) because of the increase in oxidative stress as well as other factors such as neuroinflammation and mitochondrial dysfunction (8). However, because some studies have reported that MS is associated with a lower risk of PD, the relationship between MS and PD should be investigated (9).

Studies have indicated that the incidence of PD increases with age. The number of PD cases in the world is expected to double by 2030 (10). PD is the second most common neurodegenerative disease, with a prevalence of 0.3% in the general population, 1% in individuals aged >60 years, and 3% in individuals aged >80 years (11). PD affects central and peripheral neurons, including nigrostriatal dopaminergic neurons that coordinate motor function (12). However, pathological analyses have revealed that 40%–60% of dopaminergic neurons are lost before the onset of motor symptoms (13). Consequently, PD is clinically diagnosed at advanced stage. This non-symptomatic period may vary from 5 to >20 years and is called the prodromal phase of PD (14).

Thus, it is relevant to investigate the effect of MS on PD and thus, improve the understanding of the consequences of

Copyright © 2021 CLINICS – This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium or format, provided the original work is properly cited.

No potential conflict of interest was reported.

Received for publication on August 6, 2021. **Accepted for publication** on October 27, 2021

DOI: 10.6061/clinics/2021/e3379



this relationship and provide information for the development of preventive strategies and treatments for MS and PD.

METHODS

This systematic review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines. The study protocol is registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>; registration number: CRD4202010589).

Eligibility criteria

Study design and participants. Eligibility criteria were defined based on the Population, Intervention, Comparison, Outcome and Study strategy: population, patients with PD and those with MS; comparison, between patients with and without MS; outcome, effects of MS. We included all longitudinal and cross-sectional studies on MS and PD, studies investigating the consequences of MS in patients with PD, and incidence studies investigating the association between MS and PD. Animal studies, studies on other pathologies, studies on some interventions, and revision research were excluded.

Databases and research strategy

Two authors (APSS and JMLS) independently searched five electronic databases (Medline/PubMed, Scopus, PsycINFO, Web of Science, and Science Direct) between September and October 2020. Regarding the extraction, selection, and data collection, the two authors initially selected titles and abstracts, according to the eligibility criteria, which were later discussed to resolve any doubts or disagreements. For this stage, the descriptors MeSH "Metabolic syndrome" and "Parkinson disease" were used in all databases.

The full text of selected articles were reviewed to confirm their eligibility. Any disagreements were resolved by discussion with the third author (WMAB). The following data were collected from all articles: author names, year of publication, country, study design, study population (number, sex, and age or average age), goal, analysis methods, data collection instruments, criteria for the diagnosis of MS, biochemical parameters assessed, anthropometric parameters assessed, and general results.

The quality of all articles was assessed using the Joanna Briggs Institute (Institute JB approach available at <https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools/>), an instrument to verify the reliability and relevance of selected articles. Evaluation was performed according to the study design. This step was conducted by two authors (APSS and JMLS) performed the evaluation according to the study design and any disagreements were resolved by consensus.

RESULTS

Selection of studies

The electronic search of databases yielded 1,053 articles (Medline/PubMed: 278; Scopus: 425; PsycINFO: 81; Web of Science: 214; and Science Direct: 55). After excluding 197 duplicates, the title and abstract of the remaining articles were screened based on inclusion criteria. A total of 34 articles were selected for full text review. Finally, 11 articles

meeting the established eligibility criteria were included in the study (Figure 1).

Study characteristics

This study included six cohort studies (6,7,9,15–17), four cross-sectional studies (18–21), and one case-control study (22). The locations of the included studies (N=11) were as follows: three studies, South Korea (6,7,15); two studies, the United States of America (19,20); one study, Israel (18); one study, South Africa (22); one study, China (16); one study, Canada (17); one study, Italy (21); and one study, Finland (9) (Table 1).

Overall, were evaluated data from 23,586,349 individuals (including healthy individuals with MS and PD) aged 30 years or more. In cohort studies, the follow-up period varied between 2 and 30 years. Individuals of both sexes were evaluated in all studies, except one study (22) in which only women were evaluated for methodological reasons (longer hair length in women). Three used secondary data from a national database, the National Health Insurance Service (NHIS) of South Korea (6,7,15).

The included studies used different criteria and guidelines for the diagnosis of MS, which were as follows: four studies (6,16,20,21), the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; two studies (7,22), the Joint Interim Statement (JIS); one study, the harmonized definition of metabolic syndrome (9); and in 4 studies (15,17–19), the guideline used for the diagnosis of MS was not mentioned, but only the criteria used.

Six studies (16–18,20–22) used the same scale (the Unified Parkinson's Disease Rating Scale [UPDRS]) to assess the disease progression of PD in participants. A study (20) evaluating the progression of PD reported high UPDRS scores in individuals with MS, i.e., faster progression of PD. However, a study evaluating the association of MS with the occurrence of falls and PD progression (21) revealed that MS is associated with a reduction in the number of falls.

In the present review, the effects of MS on incidence of PD were investigated. Two studies evaluated the cognitive capacity of individuals (16,17). However, other studies evaluated this variable using common scales such as the Montreal Cognitive Assessment (17,18), the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (17,20), and the Mini-Mental State Examination (16,19,21).

There is little evidence in the literature regarding the effect of MS on the incidence of PD. Four studies included in this review investigated the effect of MS on the incidence of PD (6,7,9,15). Only one study (9) reported that the presence of MS indicated a 50% lower risk of developing PD. In two studies (6,7), this trend increased with the number of MS components. A study evaluating prodromal characteristics (18) did not indicate the increased risk of developing PD in individuals with MS.

Quality evaluation of articles

No study was excluded according to the quality assessment carried out for each study design (Tables 2, 3, and 4).

DISCUSSION

In this systematic review, we investigated the effect of MS on PD. The main finding of this study is that the incidence of PD is high among individuals with MS, confirming the research hypothesis that MS has promotive effects on PD.

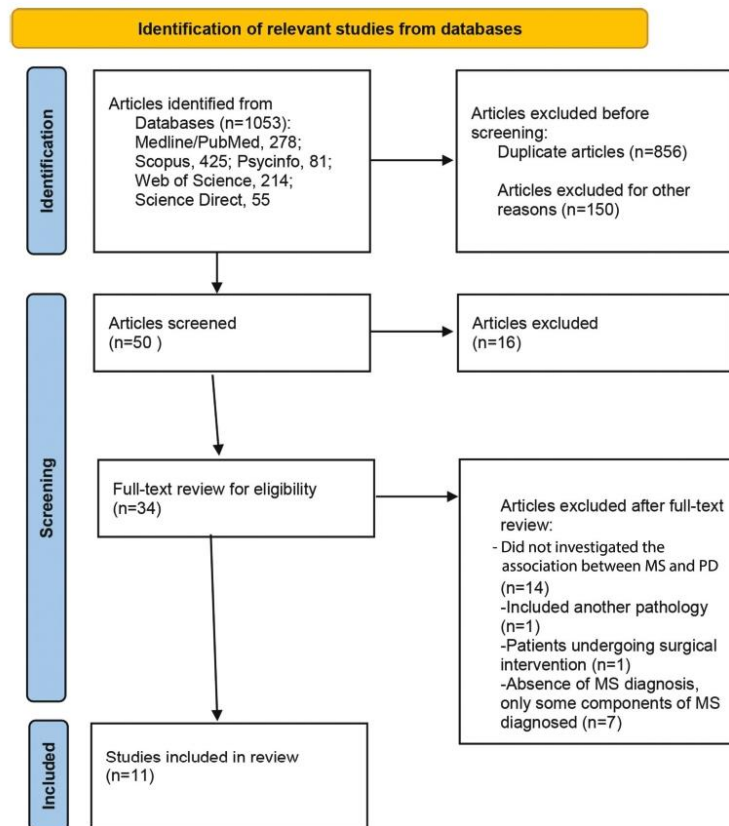


Figure 1 - Flowchart of study selection.

In addition, abdominal obesity, overweight, and obesity increase the risk of developing PD among individuals with MS (6,9,15).

Some studies, including a cohort study, investigated the incidence of PD using secondary data of 314,737 individuals aged > 40 years (7). In an average 7.3-year follow-up period, 48% of the volunteers developed PD. The incidence of PD was higher in the group with MS. Similar trend was observed among patients with hypertension of both sexes. Another cohort study evaluated 6,641 individuals aged 30–79 years for a period of 30 years (9). A total of 89 individuals developed PD and overweight patients had a suggestively greater risk of PD pathology; however, presence of MS indicated a 50% lower risk of developing a neurodegenerative disease. However, although the follow-up period was long, the sample size of this study was relatively small and may have interfered with the results in terms of incidence.

In this review, a study evaluating secondary data of 17,163,560 individuals aged > 40 years found that abdominal obesity increased the risk of PD (6). Moreover, with an average follow-up of 5.3 years, the study found that patients with MS are more likely to develop PD than those without MS. In

addition, the study reported a positive association between PD and the number of components of MS in question.

The components of MS include increased waist circumference, a characteristic of abdominal obesity, and waist circumference can be related to dietary patterns. In this sense, a cohort study highlighted the importance of a healthy diet in association with a lower risk of PD development (23). The study evaluated 3,653 individuals of both the sexes (average age: 81.5 years) who were followed up for an average period of 6.94 years, verified the quality of the diet of the participants using a dietary screening tool, and reported 47 incident cases of PD. However, although the follow-up period was short, the number PD of cases was high. This may be because of the high average age of the participants; hence, studies investigating participants with a lower average age for a longer period if time should be conducted. In addition, the authors indicated some limitations such as the small diversity of races in the study population, lack of evaluation of energy consumption, and few food options in the questionnaire used. However, the same study meta-analyzed four more studies on the topic, including 140,617 individuals, and



Table 1 - Main characteristics of the included studies.

Study, year, Country, Study design	Sample (number, sex, age or mean age)	Objective	Methods	Data collection instruments
Roh et al. (7) South Korea Cohort study	N= 314,737 56.1% M 85,530 individuals with MS and 85,530 individuals without MS ≥ 40 years old	To investigate the effect of MS on the incidence of PD	Analysis of data from the National health service database. (NHIS-HeaIS) (2002-2015)	Secondary data
Thaler et al. (18) Israel Cross-sectional study	N=562 M and F 104 individuals with idiopathic PD, 40 individuals with LRRK2 -PD, 70 individuals with GBA-PD, 196 healthy carriers, 55 individuals with LRRK2 -PNM and 97 individuals with GBA	To evaluate the effect of MS on the phenotype of LRRK2 and PD GBA and on the prevalence of prodromal characteristics among individuals at risk for PD	Genetic tests for the G2019S mutation in the LRRK2 gene and for the AJ GBA mutations; laboratory tests: Information; cognitive, motor, olfactory and affective functions.	MDS-UPDRS; MoCA, BDI; NMSQ; SCOPA-AUT; RBDQ; UPSIT. Demographic data; PAN. Blood analysis of HbA1c, TG and HDL levels.
van den Heuvel et al. (22) South Africa Case-control study	56 F (25 pct) F with PD and 31 controls) aged 45 to 78 years	To examine the association of PD diagnosis, clinical characteristics, and risk of PD-CVD (as defined by the MS) with the levels of GC (cortisol and cortisone) in hair.	Analysis of hair samples, representing a 3-month retrospective window of GC levels using tandem mass chromatography liquid chromatography.	Glycemia, TG, HDL, HbA1c LDL, total blood cholesterol. Sociodemographic data, MINI, UPDRS, H&I, NMSQ; PSS-10; WHO STEPS; GPAQ.
Yoo et al. (15) South Korea Cohort study	N=6,098,405 F and M > 40 years old	To assess the association between the serum GGT level and PD risk. Analyze the possible interaction between the GGT level and obesity or MS	National Health Insurance Service (NHIS) database	Secondary data
Nam et al. (6) South Korea Cohort study	N=17,163,560 age ≥ 40 years Individuals with MS: 58.1 years Individuals without MS: 51.9 years	To investigate the association of MS and its components with the development of PD in the South Korean population using large cohort data.	Analysis of NHIS data from January 1, 2009, to December 31, 2012 and follow-up of pct's up to 31 December 2015.	Secondary data
Peng et al. (16) China Cohort study	N=787 60 years. Individuals with PD divided into three groups: PD-CN, PD-CCL and PDD. 249 individuals with PD and MS at the beginning of the study divided into 3 subgroups according to the treatment of each component of MS: untreated pct's, pct's who received treatment for some components, and pct's who received treatments for all components.	To investigate the effect of MS on cognitive impairment in PD.	Physical and neurological examinations, blood analysis and neuroimaging. MS incidence assessed based on medical records or doctors' assessment. Annual monitoring for 5 years.	UPDRS, MMSE, RAVLT, Doppler ultrasonography, computed tomography angiography, magnetic resonance imaging
Oxenkrug et al. (19) United States of America (USA) Cross-sectional study	7 F pct's with PD and 11 M pct's with PD (age range: 50 to 74 years). 12 F pct's with probable AD and 8 M pct's with probable AD (age range: 60 to 75 years). 24 healthy individuals matched for age and gender (12 F and 12 M).	To compare peripheral quinurelines in AD and PD with an emphasis on quinurelines associated with MS (i.e., KYNA, ANA, 3-HK, and XA)	Analysis of blood samples collected after overnight fasting.	Analysis of Trp, Kyn, ANA, KYNA, and 3-HK using high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry, MMSE

(Continued)



Table 1 - Continued.

Study, year, Country, Study design	Sample (number, sex, age or mean age)	Objective	Methods	Data collection instruments
Leehey et al. (20) USA Cross-sectional study	N=1022 M and F 2 groups: Individual with MS (N=396, mean age 63.9 years) over the 3 years of the study and individuals without evidence of MS (N=626, mean age 59.9 years) over the 3 years. 367 pts (≥ 50 years old) with PD at baseline and 310 pts at 24-month follow-up.	To compare the progression of PD between individuals with MS during the first 3 years of the trial and individuals with no evidence of MS.	Secondary analysis of patient data from the NETDP LS study 1. The changes in the UPDRS and SDMT scores from randomization to 3 years were compared.	UPDRS, SDMT
Doiron et al. (17) Canada Cohort study	N=194 Elderly individuals with PD (IM 73 years old) treated at a geriatric hospital at the Catholic University of Rome.	To investigate hypertension, dyslipidemia, DM, and BMI as possible risk factors for cognitive impairment in a large cohort of untreated patients with PD and without dementia. To evaluate the association between MS and occurrence of falls in patients with PD.	Clinical and neurological examinations, biological sampling, neuropsychological assessments, and neuroimaging. Participants reassessed approximately after 24 months. Recorded the history and number of falls in the last year.	UPDRS, GDS, GRI, LMS, SDMT, HVLTR, BILO, total blood cholesterol, LDL, HDL, and TG. ADL: IADL; GDS; MMSE, UPDRS, MNA, dual energy X-rays Absorptiometry, Portable dynamometer, Tinetti, 24-h BP recording.
Laudisio et al. (21) Italy Cross-sectional study	6641 aged 30-79 years and without PD at baseline (1978-1980)	To investigate whether MS or its components, or serum total cholesterol, can predict the incidence of PD in a prospective cohort.	Based on the Mini-Finland Health Survey conducted from 1978 to 1980. Anthropometric, biochemical blood analyses were performed.	HDL, TG, Glycemia, and total cholesterol in the blood. 25-hydroxy vit D serum by radioimmunoassay

(Columns Continued)



Table 1 - Columns Continued.

Study, year, Country, Study design	Diagnosis of MS and related component	Results: biochemical parameters	Results: anthropometric variables	Main Results
Roh et al. (7) South Korea Cohort study	Joint Interim Statement (JIS)	↓ HDL ↑ PD incidence ↓ Correlation between HDL and PD risk observed in men ↑ TG associated with the incidence of PD in individuals in general ↑ Fasting glucose associated with ↑ PD incidence in individuals in general	↑ WC was not associated with the incidence of PD in individuals in general.	Average follow-up period: 7.23 years 819 (0.48%) individuals developed PD ↑ Incidence among individuals with MS ↑ Hypertensive 1.34 incidence of PD in both sexes ↑ Incidence of PD increased with the number of components of MS Groups with PD and PNM did not differ in the number of metabolic components 70 PD patients (32.7%) with MS. This group was older and had a longer diagnosis time. 94 (27.2%) PNM with MS. Hypertension was associated with age and sex M was responsible for 35.7% of the variance. Individuals with MS did not have a high risk of developing PD.
Thaler et al. (18) Israel Cross-sectional study	Change in 3 of the 5 components: fasting glucose levels, BP, BMI, HDL, and TG.	LRRK2 - PD ↑ TG levels and pre-diabetes rates. LRRK2 - PNM TG levels PNM with probability rates for prodromal PD. ↑ 50% had frequencies of hypertriglyceridemia and pre-diabetes. Pre-diabetes associated with age and UPDRS-III scores accounting for 38.8% of the variance. The probability ratio for conversion to PD in 10 (3%) individuals was >80% (non-carriers: 4 individuals, GBA-PNM: 3 individuals, and LRRK2-NMC 3 individuals). ↑ Capillary cortisone in PD patients than in controls. Levels of cortisone in hair in unadjusted analysis were associated with the number of criteria for MS, use of antihypertensive medication, WHR, known CVD and use of aspirin, and a tendency to demonstrate significance for HDL-C.	Factors associated with the serum GGT level were age, low income, BMI, current smoking, light to moderate alcohol consumption, exercise, DM, hypertension, dyslipidemia, chronic kidney disease, and MS	Prevalence of MS in Pts with PD was 56.0% and that in control individuals was 25.8%. Non-motor symptoms of PD (mood anhedonia and anxiety) were associated with capillary cortisone levels. No significant interactions were found between PD and MS based on the GC levels in hair. Average follow-up period was 6.4 years. DP developed in 20,895 (0.34%) individuals (M: 9,512 and F: 11,383) ↑ PD incidence was low in ↑ M, whereas ↑ high in F according to GGT activity ↑ Obesity and MS are the risk factors for PD in both sexes. A sub additive interaction was found between the serum GGT level and obesity in women.
van den Heuvel et al. (22) South Africa Case-control study	Joint Interim Statement (JIS)			
Yoo et al. (15) South Korea Cohort study	Change in 3 of the 5 components or use of antihypertensive, hypoglycemic, or hypolipemic medication.			

(Continued)



Table 1 - Continued.

Study, year, Country, Study design	Diagnosis of MS and related component	Results: biochemical parameters	Results: anthropometric variables	Main Results
Nam et al. (6) South Korea Cohort study	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.	Pts with 3 MS components at $\uparrow$ 31% PD risk, and those with all 5 components at $\uparrow$ 66% risk compared with those without any component	MS group had higher mean BMI, WC, BP, glucose level, serum total cholesterol level, TG level, and LDL-C level. Individuals with abdominal obesity or hypertriglyceridemia had approximately 13% $\uparrow$ PD risk.	Average follow-up period was 5.3 years. 44,205 incident cases of PD. $\uparrow$ Individuals with MS (n=5,848, 508) had a higher risk of PD than individuals without MS (n=11,315,052). Each component of MS was positively associated with the risk of PD. Positive correlation was found between the incidence of PD and the number of components of MS. At 5 years, 255 (32.4%) individuals were diagnosed with PD-CCL and 105 (13.3%) individuals were diagnosed with PDD. MS was associated with PD-CCL. MS was associated with the main cognitive domains in Pcts with PDD. Incidence of PD-CCL and PDD was higher in individuals with MS than in those without MS. Pcts treated for some or all of the major components of MS had a $\downarrow$ lower risk of PDD than patients with untreated MS. In Pcts with PD, $\downarrow$ Trp concentrations and the reason Kyn: Trp, Kyn, ANA and KYNA $\downarrow$ than in the control. Concentrations of 3-HK in Pcts with PD were below the sensitivity limit of the method. In Pcts with AD, the serum ANA concentrations were approximately $\uparrow$ 3 times higher and KYNA concentrations were approximately $\downarrow$ 40% more than those in control individuals. Pcts with older MS: propensity to be of the sex M (75.3% versus 57.0%), and $\uparrow$ an average level of uric acid.
Peng et al. (16) China Cohort study	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III.	$\uparrow$ Individuals with PD-CCL and those with PDD had high levels of hypertension, glucose, and $\uparrow$ hypertriglyceridemia than individuals with PD-CN. Associations between BP, glucose, TG, and PDD. BP and glucose levels were associated with the main cognitive domains; TG level was associated with executive function, language, memory, and visuospatial function; HDL-C level was associated with memory and visuospatial functions.	Individuals with PD-CCL and those with PDD were significantly older and had higher BMI, UPDRS 3 scores, H&Y stage, systolic and diastolic BP, glucose level, total cholesterol level, and TG level as well as longer duration of PD. Still had lower education level (<6 years), lacunar infarction, white matter lesions, and MS than those with PD-CN	
Oxenkrug et al. (19) United States of America (USA) Cross-sectional study		MS differences in plasma concentrations of Trp, Kyn, and all Kyn metabolites were found in untreated patients and patients treated with L-DOPA.		
Leehey et al. (20) USA Cross-sectional study	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (modified).			

(Continued)



Table 1 - Continued.

Study, year, Country, Study design	Diagnosis of MS and related component	Results: biochemical parameters	Results: anthropometric variables	Main Results
Doiron et al. (17) Canada Cohort study	Hypertension, DM, Obesity	HDL was correlated with BILO performance at baseline	BMI was associated only with the verbal fluency Z score at 24 months.	In Pts with MS there was an additional 0.6- (0.2) units per year in the total UPDRS and 0.5- (0.2) units in the motor UPDRS scores compared with participants without MS. NS changes in SDMT scores. Hypertension was the most prevalent comorbidity in 35.4% of the individuals at baseline and 41.1% of the individuals at follow-up. Time of hypertension and pulse pressure were associated with worse cognitive outcomes. Longer history of hypertension and higher pulse pressure were associated with impaired verbal episodic memory and semantic verbal fluency. Other vascular risk factors were not associated with cognitive outcomes. 91 (47%) participants reported falls. MS was diagnosed in 44 (23%) participants. Severity of PD according to the UPDRS did not differ significantly according to the diagnosis of MS. MS was associated with less falls. During 30-year follow-up (1978-2007), 89 incident cases of PD were recorded. MS predicted the risk of PD up to 50%.
Laudisio et al. (21) Italy Cross-sectional study	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.	MS associations were noted between the occurrence of falls and any of the components of MS.	-	
Sääksjärvi et al. (9) Finland Cohort study	Harmonized definition of the metabolic syndrome	↑ Serum TG and fasting plasma glucose predicted risk of PD, even after excluding the first 10 years of follow-up. PA, HDL, or total cholesterol do not predict PD risk.	↑ Risk suggestive of PD observed in overweight individuals	

Abbreviations: 3-HK, 3-hydroxyquinurenine; AD, Alzheimer's disease; ADLs, Katz's activities of daily living; ANA, antinuclear antibody; BDI, Beck Depression Inventory; BILO, Benton Judgment of Line Orientation; BMI, body mass index; BP, blood pressure; CC, waist circumference; CVD, cardiovascular disease; F, female; GBA, glucocerebrosidase gene; GC, glucocorticoid; GDS, Geriatric Depression Scale; GGT, serum gamma-glutamyltransferase; GPAQ, global physical activity questionnaire; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; H, HVL1-R, Hopkins Verbal Learning Test Revised; IADL, Lawton and Brody scale for instrumental activities of daily living; KYN, kynurenine; KYN, kynurenine; LDL, low-density lipoprotein; LMS, Letter-Number Sequencing; LRRK2, repeat of leucine-rich kinase 2; M, male; MNI, Mini International Neuropsychiatric Interview; MMSE, Mini-Mental State Examination; MNA, Mini Nutritional Assessment; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; MS, Metabolic syndrome; NET-PD LS 1, National Institute of Neurological Disorders and Stroke Exploratory Trials in the Long Term Study 1 of PD; NHS-HEALS National Health Insurance Service-National Health Screening Cohort; NMSQ, Non-Motor Symptoms Questionnaire; NMSQ, Non-Motor Symptoms Scale; N/S, not significant; P, patients; PD, Parkinson's disease; PD-CM, Parkinson's disease with normal cognitive function; PDD, Parkinson's disease and dementia; PD-CCL, mild cognitive impairment in PD; PNM, Carrier not manifest; P510, Perceived Stress Scale; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; RBD-REM, Sleep Behavior Disorder Questionnaire; SCOPA-AUT, Scale of Autonomic Function in PD; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TG, triglycerides; Trp, Tryptophan; Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPSIT, University of Pennsylvania Smell Identification Test; WHO STEPS, WHO STEPwise approach; WHR, waist to hip ratio; XA, xanthurenic acid.

**Table 2** - Results of the critical assessment of the included studies (Cohort) using the Joanna Briggs Institute approach.

Studies	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11
(7)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
(15)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
(6)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	U	Y
(16)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
(17)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y
(9)	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y

N, no; NA, not applicable; U, unclear; Y, yes. Q1: Were the two groups similar and recruited from the same population? Q2: Were the exposures measured similarly to assign individuals to both the exposed and unexposed groups? Q3: Was the exposure measured using a valid and reliable method? Q4: Were confounding factors identified? Q5: Were strategies to overcome the confounding factors stated? Q6: Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the time of exposure)? Q7: Were the outcomes measured using a valid and reliable method? Q8: Was the follow-up period reported and sufficiently long for outcomes to occur? Q9: Was follow-up complete, and if not, were the reasons for loss to follow-up described and explored? Q10: Were strategies to address incomplete follow-up used? Q11: Was an appropriate statistical analysis method used?

Table 3 - Results of the critical assessment of the included studies (Cross-sectional) using the Joanna Briggs Institute approach.

Studies	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
(18)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
(19)	U	U	Y	Y	U	U	U	U
(20)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
(21)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

N, no; U, unclear; Y, yes. Q1: Were the inclusion criteria clearly defined? Q2: Were the study participants and context described in detail? Q3: Was exposure measured using a valid and reliable method? Q4: Were objective and standard criteria used to measure the condition? Q5: Were the confounding factors identified? Q6: Were strategies to overcome confounding factors used? Q7: Were the results measured using a valid and reliable method? Q8: Was an appropriate statistical analysis method used?

Table 4 - Results of the critical assessment of included studies (case-control) using the Joanna Briggs Institute approach.

Studies	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10
(22)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

N, no; NA, not applicable; U, Yes. Q1: Were the groups comparable, except for the presence of disease in patients and absence of disease in control individuals? Q2: Were patients and control individuals matched appropriately? Q3: Were the same criteria used for the identification of patients and control individuals? Q4: Was exposure measured using a standard, valid, and reliable method? Q5: Was the same method used to measure the exposure in both patients and control individuals? Q6: Were confounding factors identified? Q7: Were strategies to overcome the confounding factors stated? Q8: Were outcomes assessed using a standard, valid, and reliable method in patients and control individuals? Q9: Was the exposure period sufficiently long to be meaningful? Q10: Was an appropriate statistical analysis method used?

found that a high-quality diet or a healthy eating pattern was associated with a lower risk of developing PD.

In the search for the present review, no studies were identified associating diet, MS, and PD. However, the relationship between diet and PD can be explained by the findings of a study performed in mice (24); the study found that long-term high-fat diet suppresses receptors activated

by peroxisome proliferators, increases inflammation and gliosis, and decreases dopaminergic neurons and dendritic spines in the midbrain black substance. In addition, PD mice showed neurological deficits, high anxiety, and movement disorders. Thus, it appears that the changes induced by a long-term high-fat diet interfered with both the development of morphofunctional changes in the central nervous system to facilitate the onset of PD and the existing disease.

Regarding obesity, another human study found that the availability of dopamine D2 receptors (verified by positron emission tomography) was lower in obese individuals (n=10) than in control individuals (n=10). Individuals with lower D2 values had a higher BMI. Dopamine modulates motivation and reward circuits; hence, the deficiency of this neurotransmitter in obese individuals may consolidate pathological nutrition to compensate for the alteration in the circuit (25).

A cohort study assessed the relationship between the levels of gamma-glutamyltransferase (γ GT) and the risk of PD and the possible interaction between γ GT and obesity or MS (15). It is already known that obesity, diabetes mellitus, and components of MS are related to the serum activity of γ GT (26,27); moreover, γ GT may be associated with the risk of PD development through neuroinflammation and oxidative stress, which are possible etiological factors of PD (28).

A study included in this review (15) evaluated secondary data of 6,098,405 individuals of both sexes (age: >40 years) who were followed up for an average of 6.4 years and found sex difference in the association between the serum level of γ GT and the risk of PD. In men with higher serum γ GT activity, the risk of developing PD was low; on the contrary, in women with higher serum γ GT activity, the risk of developing PD was high regardless of age, income, BMI, smoking, alcohol consumption, and exercise level. Thus, obese women are more likely to develop PD. According to the authors, the low incidence of PD among obese men may be because of protective effect of uric acid on the development of PD (29).

In this sense, another study found a higher mean uric acid level in men with PD and MS (20). However, this study aimed to investigate the progression of PD in 1022 individuals of both sexes (individuals with MS: n=396 [mean age: 63.9 years] and individuals without MS: n=626 [mean age: 59.9 years]) using a cross-sectional design. To assess the progression of PD, we used the UPDRS, the official reference scale for assessing PD (30) and the SDMT, a cognitive test to assess the processing speed and attention of participants (31). The group with MS had higher UPDRS scores, indicating faster progression of the disease, than the group without MS; however, no difference was found in the SDMT scores between the groups. The authors suggest that treatment of MS may be a new approach to delay the progression of PD.

However, a cross-sectional study evaluating the association of MS with the occurrence of falls in 194 elderly individuals with PD (mean age: 73 years) (21) using the UPDRS found no relationship between any component of MS and the severity of PD or occurrence of falls. We believe that the small sample size affected the findings and cognitive performance because no difference was observed between individuals who reported falls and the control individuals. Similarly, a recent study found that executive dysfunction is an independent risk factor for falls in PD (32).

A cohort study investigated the effect of MS on cognition in 787 individuals with PD (16). All participants were more



than 60 years old and were divided into three groups at the end of the 5-year follow-up according to cognitive function: patients with PD and normal cognitive function (PD-CN), patients with PD and mild cognitive impairment (PD-CCL), and patients with PD and dementia (DPD). The study found that the incidence of PD-CCL and PDD was higher among patients with MS than among those without MS. Moreover, patients who received treatment for MS had a lower risk of PPD. Patients with PD-CCL and those with PPD had higher levels of hypertension, glucose, and triglycerides than those with PD-CN. In addition, high triglyceride levels were associated with executive function, language, memory, and visuospatial function in patients with PPD. Thus, the authors suggested that treating MS can be useful in controlling cognitive impairment in PD, confirming the hypothesis that MS affects PD progression.

CONCLUSIONS

Systematic review of studies revealed that MS contributes considerably to the increase in the incidence of PD. In addition, obesity alone can increase the probability of developing neurodegenerative diseases. However, despite few studies on the relationship between MS and PD, changes in cognitive function and the most rapid progression of PD has been documented in patients with MS, using methods frequently used in research. Hence, the scientific community should focus on the relationship between MS and PD because its understanding can promote advances in the control and prevention of both MS and PD.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Souza APS, Barros WMA and Silva JML contributed to research conception, data collection, interpretation of results and critical review of the manuscript. Silva MRM, Silva ABJ, Fernandes MSS and Santos MERA contributed to data analysis and interpretation, and manuscript drafting. Silva ML, Carmo TS, Silva RKP and Silva KG contributed to manuscript drafting and critical review. Souza SL and Souza VON reviewed the manuscript.

REFERENCES

- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
- Morrell JS, Lofgren IE, Burke JD, Reilly RA. Metabolic syndrome, obesity, and related risk factors among college men and women. *J Am Coll Health.* 2012;60(1):82-9. <https://doi.org/10.1080/07448481.2011.582208>
- Yahia N, Brown CA, Snyder E, Cumper S, Langolf A, Trayer C, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Individual Components Among Midwestern University Students. *J Community Health.* 2017;42(4):674-87. <https://doi.org/10.1007/s10900-016-0304-5>
- Merces MCD, Coelho JMF, Lua I, Silva DSE, Gomes AMT, Santana AIC, et al. Burnout syndrome and metabolic syndrome: a cross-sectional population-based study. *Arch Environ Occup Health.* 2021;76(5):266-74. <https://doi.org/10.1080/19338244.2020.1819186>
- Yadav UC, Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K. Oxidative Stress in Metabolic Disorders: Pathogenesis, Prevention, and Therapeutics. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:9137629. <https://doi.org/10.1155/2016/9137629>
- Nam GE, Kim SM, Han K, Kim NH, Chung HS, Kim JW, et al. Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2018;15(8):e1002640. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002640>
- Roh JH, Lee S, Yoon JH. Metabolic Syndrome and Parkinson's Disease Incidence: A Nationwide Study Using Propensity Score Matching. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021;19(1):1-7. <https://doi.org/10.1089/met.2020.0060>
- De Pablo-Fernández E, Breen DP, Bouloux PM, Barker RA, Foltynie T, Warner TT. Neuroendocrine abnormalities in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(2):176-85. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314601>
- Sääksjärvi K, Knekt P, Männistö S, Lyytinen J, Heliövaara M. Prospective study on the components of metabolic syndrome and the incidence of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(10):1148-55. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.07.017>
- Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180-98. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>
- Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin.* 2016;34(4):955-65. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>
- He R, Yan X, Guo J, Xu Q, Tang B, Sun Q. Recent Advances in Biomarkers for Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:305. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00305>
- Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2015;5(4):681-97. <https://doi.org/10.3233/JPD-150685>
- Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(11):622-34. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2016.152>
- Yoo D, Kim R, Jung YJ, Han K, Shin CM, Lee JY. Serum gamma-glutamyltransferase activity and Parkinson's disease risk in men and women. *Sci Rep.* 2020;10(1):1258. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58306-x>
- Peng Z, Dong S, Tao Y, Huo Y, Zhou Z, Huang W, et al. Metabolic syndrome contributes to cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;55:68-74. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.05.013>
- Doiron M, Langlois M, Dupré N, Simard M. The influence of vascular risk factors on cognitive function in early Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(2):288-97. <https://doi.org/10.1002/gps.4735>
- Thaler A, Shenhar-Tsarfaty S, Shaked Y, Gurevich T, Omer N, Bar-Shira A, et al. Metabolic syndrome does not influence the phenotype of LRRK2 and GBA related Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):9329. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66319-9>
- Oxenkrug G, van der Hart M, Roeser J, Summergrad P. Peripheral Tryptophan - Kynurenine Metabolism Associated with Metabolic Syndrome is Different in Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *Endocrinol Diabetes Metab J.* 2017;1(4):http://researchopenworld.com/wp-content/uploads/2017/11/EDMJ-2017-113-Gregory-F-Oxenkrug-USA.pdf
- Leehey M, Luo S, Sharma S, Wills AA, Bainbridge JL, Wong PS, et al. Association of metabolic syndrome and change in Unified Parkinson's Disease Rating Scale scores. *Neurology.* 2017;89(17):1789-94. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004572>
- Laudisio A, Lo Monaco MR, Vetrano DL, Pisciotto MS, Bentivoglio AR, Bernabei R, et al. Association of metabolic syndrome with falls in patients with Parkinson's disease. *Clin Nutr.* 2017;36(2):559-63. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.02.004>
- van den Heuvel LL, du Plessis S, Stalder T, Acker D, Kirschbaum C, Carr J, et al. Hair glucocorticoid levels in Parkinson's disease. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;117:104704. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104704>
- Liu YH, Jensen GL, Na M, Mitchell DC, Wood GC, Still CD, et al. Diet Quality and Risk of Parkinson's Disease: A Prospective Study and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(1):337-47. <https://doi.org/10.3233/JPD-202290>
- Kao YC, Wei WY, Tsai KJ, Wang LC. High Fat Diet Suppresses Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Reduces Dopaminergic Neurons in the Substantia Nigra. *Int J Mol Sci.* 2019;27(21):207. <https://doi.org/10.3390/ijms21010207>
- Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet.* 2001;357(9253):354-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)3643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)3643-6)
- Meisinger C, Löwel H, Heier M, Schneider A, Thorand B; KORA Study Group. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *J Intern Med.* 2005;258(6):527-35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01572.x>
- Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano L, Fox CS, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(1):127-33. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000251993.20372.40>
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Davis JW, Grandinetti A, Waslien CI, Ross GW, White LR, Morens DM. Observations on serum uric acid levels and the risk of idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* 1996;144(5):480-4. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008954>
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-70. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- Smith A. Symbol digit modalities test. *West Psychol Serv Los Angeles.* 1973;
- Pelicioni PHS, Menant JC, Henderson EJ, Latt MD, Brodie MA, Lord SR. Mild and marked executive dysfunction and falls in people with Parkinson's disease. *Braz J Phys Ther.* 2021;25(4):437-43. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.11.005>

ANEXO A- TCLE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO- UFPE

Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa Síndrome metabólica: uma investigação dos sintomas prodrômicos da doença de Parkinson na população da Vitória de Santo Antão-PE, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) Ana Patrícia da Silva Souza. Endereço: Rua sete de setembro, 88 Livramento Vitória de Santo Antão-PE, Cep 55604-320. Telefone: (81) 985162068, e-mail patricia-asb@hotmail.com.

Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Sandra Lopes de Souza, Waleska Maria Almeida Barros e Mariluce Rodrigues Marques. Telefones para contato: 81- 987402484 81- 91923812; 81- 88447541 e está sob a orientação de: Viviane de Oliveira Nogueira Souza Telefone: 81-987604672 e-mail Viviane.nogueira@ufpe.br

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Descrição da pesquisa: Os dados de renda e emprego do município de Vitória de Santo Antão, sugerem a informação de que os hábitos alimentares inadequados possam contribuir para o desenvolvimento de Síndrome metabólica (conjunto de condições de saúde como altos níveis de colesterol e glicose, pressão alta, aumento da medida da cintura), além do risco maior para doenças do Sistema nervoso como a doença de Parkinson, que é a segunda mais comum na população mundial. Dessa forma o objetivo dessa pesquisa é Investigar a prevalência da síndrome metabólica nos pacientes adultos das unidades básicas de saúde no município de Vitória de Santo Antão-PE e se tem relação com possíveis sinais e sintomas prodrômicos (que começam antes do paciente sentir tremor) da doença de Parkinson. A coleta de sangue será realizada em jejum, por técnico de enfermagem experiente, que obedecerá todas as medidas de proteção do Ministério da Saúde, como a correta limpeza das mãos, uso de luvas, máscara cirúrgica e protetor facial, bem como o devido descarte das agulhas utilizadas. Os testes de cognição e escalas de sintomas de depressão serão aplicados pelos pesquisadores, em uma sala da unidade básica de saúde, respeitando a distância segura de dois metros entre pesquisador e voluntário, que estarão usando máscaras, e com a devida privacidade. O voluntário estará sentado de forma confortável, de frente para uma mesa, onde poderá apoiar os antebraços. A escala de equilíbrio será aplicada por fisioterapeutas em espaço adequado da unidade básica com a sala bem iluminada, sendo observadas as medidas de segurança. A coleta de sangue e todos os testes serão realizados no mesmo dia.

OBS: Serão colhidos 10ml de sangue (uma seringa de tamanho médio) através da veia do braço.

- **RISCOS** Na coleta de sangue há o possível risco de hematoma (mancha roxa na pele) na região, esse risco será diminuído com a orientação do uso de gelo (enrolado numa toalha) ao participante. Quanto ao risco de desequilíbrio durante a aplicação da escala de equilíbrio, será evitado com a presença constante do profissional junto ao participante durante os testes.

- **BENEFÍCIOS** Os participantes tomarão conhecimento do seu estado de saúde quanto aos aspectos físicos e mental. Além de receber orientações quanto a hábitos e medidas para melhora de sua qualidade de vida.

OBS: Caso seja identificada alteração nos exames, e/ou testes o indivíduo será encaminhado a uma consulta com o médico da unidade básica de saúde.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa questionários, resultados de exames e testes, ficarão armazenados em pasta de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador principal, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

(Assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo Síndrome metabólica: uma investigação dos sintomas prodrômicos da doença de Parkinson na população da Vitória de Santo Antão-PE, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Impressão
digital

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores)

ANEXO B- ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Nome: _____ Idade: _____ Unidade: _____

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Qual a chance de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?

0-Nenhuma chance de cochilar; 1- Pequena chance de cochilar; 2- Chance média de cochilar; 3- Grande chance de cochilar

SITUAÇÕES	CHANCE DE COCHILAR DE 0 A 3
Sentado e lendo	
Assistindo TV	
Sentado, quieto em um lugar público	
Andando de carro, ônibus ou trem por uma hora sem parar, como passageiro	
Deitado para descansar à tarde	
Sentado conversando com alguém	
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	

ANEXO C- QUESTIONÁRIO DA SAÚDE DO PACIENTE-9 (QSP-9)

Nome: _____ Idade: _____ Unidade: _____

AGORA VAMOS FALAR SOBRE COMO O(A) SR.(A) TEM SE SENTIDO NAS ÚLTIMAS DUAS SEMANAS

1) Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas?

(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias

2) Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) se sentiu para baixo, deprimido(a) ou sem perspectiva?

(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias

3) Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo ou dormiu mais do que de costume?

(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias

4) Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) se sentiu cansado(a) ou com pouca energia?

(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias

5) Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve falta de apetite ou comeu demais?

(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias

6) Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) se sentiu mal consigo mesmo(a) ou achou que é um fracasso ou que decepcionou sua família ou a você mesmo(a)?

(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias

7) Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve dificuldade para se concentrar nas coisas (como ler o jornal ou ver televisão)?

(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias

8) Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve lentidão para se movimentar ou falar (a ponto das outras pessoas perceberem), ou ao contrário, esteve tão agitado(a) que você ficava andando de um lado para o outro mais do que de costume?

(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias

9) Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) pensou em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto(a)?

(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias

Total _____

10) Considerando as últimas duas semanas, os sintomas anteriores lhe causaram algum tipo de dificuldade para trabalhar ou estudar ou tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?

(0) Nenhuma dificuldade (1) Pouca dificuldade (2) Muita dificuldade (3) Extrema dificuldade

ANEXO D- AVALIAÇÃO COGNITIVA DE MONTREAL (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____
Escolaridade: _____
Sexo: _____

Data de nascimento: ____/____/____
Data de avaliação: ____/____/____
Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos		
				☐ Contorno ☐ Números ☐ Ponteiros		___/5		
NOMEAÇÃO								
						___/3		
MEMÓRIA								
Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação
1ª tentativa								
2ª tentativa								
ATENÇÃO								
Leia a sequência de números (1 número por segundo).		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta		☐ 2 1 8 5 4		___/2		
O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta		☐ 7 4 2						
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.							___/1	
☐ F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B								
Subtração de 7 começando pelo 100 ☐ 93 ☐ 86 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65							___/3	
4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto								
LINGUAGEM								
Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.		☐		O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala.		___/2		
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). ☐ _____ (N ≥ 11 palavras)							___/1	
ABSTRAÇÃO								
Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta		☐ trem - bicicleta		☐ relógio - régua		___/2		
EVOCAÇÃO TARDIA								
Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	
Pista de categoria		☐	☐	☐	☐	☐		
OPCIONAL								
Pista de múltipla escolha								
ORIENTAÇÃO								
☐ Dia do mês ☐ Mês ☐ Ano ☐ Dia da semana ☐ Lugar ☐ Cidade		___/6						
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)								
TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade ___/30								

ANEXO E- ESCALA DE EQUILÍBRIO DE BERG

1. Posição sentada para posição em pé.

Instruções: Por favor, levante-se. Tente não usar suas mãos para se apoiar.

- () 4 capaz de levantar-se sem utilizar as mãos e estabilizar-se independentemente.
- () 3 capaz de levantar-se independentemente e estabilizar-se independentemente.
- () 2 capaz de levantar-se utilizando as mãos após diversas tentativas.
- () 1 necessita de ajuda mínima para levantar-se ou estabilizar-se.
- () 0 necessita de ajuda moderada ou máxima para levantar-se.

2. Permanecer em pé sem apoio

Instruções: Por favor, fique em pé por 2 minutos sem se apoiar.

- () 4 capaz de permanecer em pé com segurança por 2 minutos.
- () 3 capaz de permanecer em pé por 2 minutos com supervisão.
- () 2 capaz de permanecer em pé por 30 segundos sem apoio.
- () 1 necessita de várias tentativas para permanecer em pé por 30 segundos sem apoio.
- () 0 incapaz de permanecer em pé por 30 segundos sem apoio.

Se o paciente for capaz de permanecer em pé por 2 minutos sem apoio, dê o número total de pontos para o item 3. Continue com o item 4.

3. Permanecer sentado sem apoio nas costas, mas com os pés apoiados no chão ou num banquinho.

Instruções: Por favor, fique sentado sem apoiar as costas, com os braços cruzados, por 2 minutos.

- () 4 capaz de permanecer sentado com segurança e com firmeza por 2 minutos.
- () 3 capaz de permanecer sentado por 2 minutos com supervisão.
- () 2 capaz de permanecer sentado por 30 segundos.
- () 1 capaz de permanecer sentado por 10 segundos.
- () 0 incapaz de permanecer sentado sem apoio por 10 segundos.

4. Posição em pé para posição sentada.

Instruções: Por favor, sente-se.

- () 4 senta-se com segurança, com uso mínimo das mãos.
- () 3 controla a descida utilizando as mãos.
- () 2 utiliza a parte posterior das pernas contra a cadeira para controlar a descida.
- () 1 senta-se independentemente, mas tem descida sem controle.
- () 0 necessita de ajuda para sentar-se.

5. Transferências.

Instruções: Arrume as cadeiras perpendicularmente ou uma de frente para a outra, para uma transferência em pivô. Peça ao paciente que se transfira de uma cadeira com apoio de braço para uma

cadeira sem apoio de braço, e vice-versa. Você poderá utilizar duas cadeiras ou uma cama e uma cadeira.

- () 4 capaz de transferir-se com segurança com uso mínimo das mãos.
- () 3 capaz de transferir-se com segurança com o uso das mãos.
- () 2 capaz de transferir-se seguindo orientações verbais e/ou supervisão.
- () 1 necessita de uma pessoa para ajudar.
- () 0 necessita de duas pessoas para ajudar ou supervisionar a tarefa com segurança.

6. Permanecer em pé sem apoio com os olhos fechados.

Instruções: Por favor, fique em pé e feche os olhos por 10 segundos.

- () 4 capaz de permanecer em pé por 10 segundos com segurança.
- () 3 capaz de permanecer em pé por 10 segundos com supervisão.
- () 2 capaz de permanecer em pé por 3 segundos.
- () 1 incapaz de permanecer com os olhos fechados durante 3 segundos, mas mantém-se em pé.
- () 0 necessita de ajuda para não cair.

7. Permanecer em pé sem apoio com os pés juntos.

Instruções: Junte seus pés e fique em pé sem se apoiar.

- () 4 capaz de posicionar os pés juntos, independentemente, e permanecer por 1 minuto com segurança.
- () 3 capaz de posicionar os pés juntos, independentemente, e permanecer por 1 minuto com supervisão.
- () 2 capaz de posicionar os pés juntos, independentemente, e permanecer por 30 segundos.
- () 1 necessita de ajuda para posicionar-se, mas é capaz de permanecer com os pés juntos durante 15 segundos.
- () 0 necessita de ajuda para posicionar-se e é incapaz de permanecer nessa posição por 15 segundos.

8. Alcançar à frente com o braço estendido, permanecendo em pé.

Instruções: Levante o braço a 90°. Estique os dedos e tente alcançar à frente o mais longe possível. O examinador posiciona a régua no fim da ponta dos dedos quando o braço estiver a 90°. Ao serem esticados para frente, os dedos não devem tocar a régua. A medida a ser registrada é a distância que os dedos conseguem alcançar quando o paciente se inclina para frente o máximo que consegue. Quando possível peça ao paciente que use ambos os braços, para evitar rotação do tronco.

- () 4 pode avançar à frente mais que 25cm com segurança.
- () 3 pode avançar à frente mais que 12,5cm com segurança.
- () 2 pode avançar à frente mais que 5cm com segurança.
- () 1 pode avançar à frente, mas necessita de supervisão.
- () 0 perde o equilíbrio na tentativa, ou necessita de apoio externo.

9. Pegar um objeto do chão a partir de uma posição em pé.

Instruções: Pegue o sapato/chinelo que está na frente dos seus pés.

- () 4 capaz de pegar o chinelo com facilidade e segurança.
- () 3 capaz de pegar o chinelo, mas necessita de supervisão.
- () 2 incapaz de pegá-lo mas se estica, até ficar a 2-5cm do chinelo, e mantém o equilíbrio independentemente.
- () 1 incapaz de pegá-lo, necessitando de supervisão enquanto está tentando.
- () 0 incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não perder o equilíbrio ou cair.

10. Virar-se e olhar para trás por cima dos ombros direito e esquerdo enquanto permanece em pé.

Instruções: Vire-se para olhar diretamente atrás de você por cima do ombro esquerdo, sem tirar os pés do chão. Faça o mesmo por cima do ombro direito. O examinador poderá pegar um objeto e posicioná-lo diretamente atrás do paciente para estimular o movimento.

- () 4 olha para trás de ambos os lados com boa distribuição do peso.
- () 3 olha para trás somente de um lado; o lado contrário demonstra menor distribuição do peso.
- () 2 vira somente para os lados, mas mantém o equilíbrio.
- () 1 necessita de supervisão para virar.
- () 0 necessita de ajuda para não perder o equilíbrio ou cair.

11. Girar 360°

Instruções: Gire completamente em torno de si mesmo. Pausa. Gire completamente em torno de si mesmo para o lado contrário.

- () 4 capaz de girar 360° com segurança em 4 segundos ou menos.
- () 3 capaz de girar 360° com segurança somente para um lado em 4 segundos ou menos.
- () 2 capaz de girar 360° com segurança, mas lentamente.
- () 1 necessita de supervisão próxima ou orientações verbais.
- () 0 necessita de ajuda enquanto gira.

12. Posicionar os pés alternadamente no degrau ou banquinho enquanto permanece em pé sem apoio.

Instruções: Toque cada pé alternadamente no degrau/banquinho. Continue até que cada pé tenha tocado o degrau/banquinho 4 vezes.

- () 4 capaz de permanecer em pé independentemente e com segurança, completando 8 movimentos em 20 segundos.
- () 3 capaz de permanecer em pé independentemente e completar 8 movimentos em mais de 20 segundos.
- () 2 capaz de completar 4 movimentos sem ajuda.
- () 1 capaz de completar mais de 2 movimentos com o mínimo de ajuda.
- () 0 incapaz de tentar ou necessita de ajuda para não cair.

13. Permanecer em pé sem apoio com um pé à frente.

Instruções: Demonstre para o paciente. Coloque um pé diretamente à frente do outro na mesma linha; se você achar que não irá conseguir, coloque o pé um pouco mais à frente do outro pé e levemente para o lado.

- () 4 capaz de colocar um pé imediatamente à frente do outro, independentemente, e permanecer por 30 segundos.
- () 3 capaz de colocar um pé um pouco mais à frente do outro e levemente para o lado, independentemente, e permanecer por 30 segundos.
- () 2 capaz de dar um pequeno passo, independentemente, e permanecer por 30 segundos.
- () 1 necessita de ajuda para dar o passo, porém permanece por 15 segundos.
- () 0 perde o equilíbrio ao tentar dar um passo ou ficar em pé.

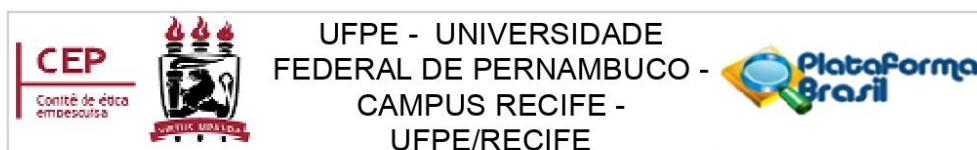
14. Permanecer em pé sobre uma perna.

Instruções: Fique em pé sobre uma perna o máximo que você puder sem se segurar.

- () 4 capaz de levantar uma perna, independentemente, e permanecer por mais de 10 segundos.
- () 3 capaz de levantar uma perna, independentemente, e permanecer por 5-10 segundos.
- () 2 capaz de levantar uma perna, independentemente, e permanecer por 3 ou 4 segundos.
- () 1 tenta levantar uma perna, mas é incapaz de permanecer por 3 segundos, embora permaneça em pé independentemente.
- () 0 incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não cair.

TOTAL: _____

ANEXO F- APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SÍNDROME METABÓLICA: UMA INVESTIGAÇÃO DOS SINTOMAS PRODRÔMICOS DA DOENÇA DE PARKINSON NA POPULAÇÃO DA VITÓRIA DE SANTO ANTÃO-PE

Pesquisador: ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 37085720.2.0000.5208

Instituição Proponente: Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.354.262

Apresentação do Projeto:

O projeto intitulado "SÍNDROME METABÓLICA: UMA INVESTIGAÇÃO DOS SINTOMAS PRODRÔMICOS DA DOENÇA DE PARKINSON NA POPULAÇÃO DA VITÓRIA DE SANTO ANTÃO-PE" trata-se de uma pesquisa à nível de mestrado a ser desenvolvido no Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, tendo como orientadora a Profª Drª Sandra Lopes de Souza.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a prevalência da síndrome metabólica nos pacientes adultos das unidades básicas de saúde no município de Vitória de Santo Antão-PE e relacioná-la com possíveis sinais e sintomas prodrômicos da doença de Parkinson.

Objetivo Secundário:

Correlacionar a idade com a quantidade de componentes da SM;

Relacionar a presença da SM com os níveis de sonolência diurna;

Verificar se há associação entre SM, os déficits cognitivos e os déficits de equilíbrio;

Analisar se há relação entre os componentes da SM e sintomas de depressão;

Relacionar os hábitos alimentares e déficits cognitivos;

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

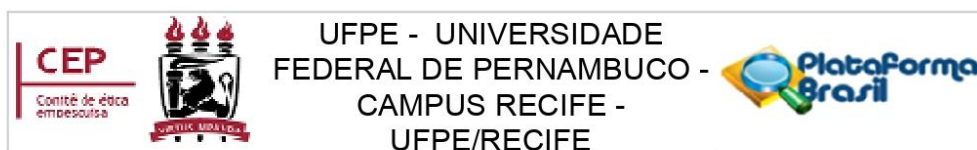
CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 4.354.262

Identificar os padrões das dietas e relacioná-los com a presença da SM.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Na coleta de sangue pode ocorrer possível risco de hematoma na região, tal risco será minimizado com a orientação do uso de gelo ao participante. Quanto ao risco de desequilíbrio durante a aplicação da escala de equilíbrio, será minimizado com a presença constante do profissional junto ao participante durante os testes.

Benefícios:

Os participantes tomarão conhecimento do seu estado de saúde quanto aos aspectos metabólicos, mental e desempenho motor. Além de receber orientações quanto a hábitos e medidas para melhora de sua qualidade de vida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo quantitativo de corte transversal, a ser realizado nas unidades básicas de saúde do município da zona da mata pernambucana - Vitória de Santo Antão- PE. A amostra será composta por indivíduos adultos de ambos os sexos, com idades entre 40 e 60 anos. Após o cálculo amostral, foi obtido um valor de 144 participantes. O instrumento de coleta de dados, será composto por um questionário sociodemográfico e clínico, utilizando diversas escalas de avaliação. Também será realizada coleta de sangue.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os termos obrigatórios, de acordo com as normas.

Recomendações:

Sem recomendações.

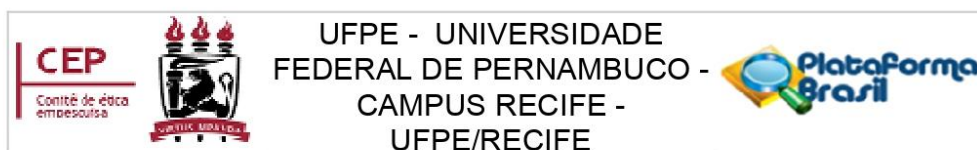
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após o envio da nova folha de rosto, não existe mais pendência.

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 4.354.262

emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1597903.pdf	16/10/2020 14:53:19		Aceito
Outros	resposta_pendencias.docx	16/10/2020 14:51:19	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_Ana.pdf	16/10/2020 14:48:45	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	anuenciaassinada.pdf	28/08/2020 08:34:50	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_SMeDP.doc	28/08/2020 08:33:31	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	LattesViviane.pdf	28/08/2020 08:32:32	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	epworth.docx	17/08/2020 20:21:40	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	PHQ9Portuguese.pdf	17/08/2020 20:20:48	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

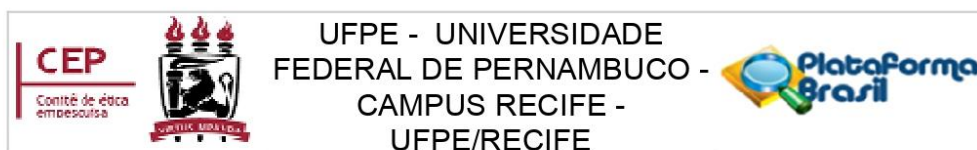
CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 4.354.262

Outros	MEEMteste.docx	17/08/2020 20:20:23	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	EEB.pdf	17/08/2020 20:15:12	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	HAMILTONESCALAPORTUGUES.pdf	17/08/2020 20:11:37	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	FES_BrazilianPortuguese.pdf	17/08/2020 20:09:43	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	MoCATestPortugueseBrazil.pdf	17/08/2020 20:08:49	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	BESTest_BrazilianPortuguese.pdf	17/08/2020 20:08:08	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	Sociodemograficas.docx	17/08/2020 20:07:27	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	quest_alimentar.docx	17/08/2020 20:07:06	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	INVENT_BECK.docx	17/08/2020 20:05:59	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	Lattes_Ana.pdf	17/08/2020 20:04:37	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	Lattes_Mariluce.pdf	17/08/2020 20:04:19	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	TermoConfidencialidade.docx	17/08/2020 17:51:38	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEMaiores18.doc	17/08/2020 17:50:41	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	mestradovinculo.pdf	17/08/2020 17:50:02	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	Lattes_Waleska.pdf	17/08/2020 17:48:57	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito
Outros	Lattes_Sandra.pdf	17/08/2020 17:41:05	ANA PATRICIA DA SILVA SOUZA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

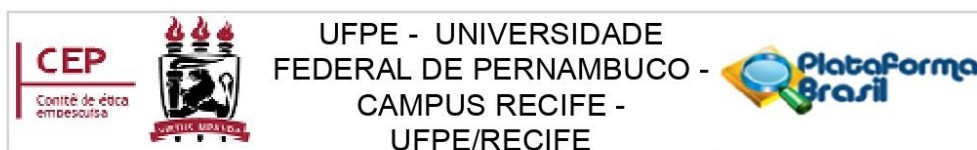
CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 4.354.262

RECIFE, 22 de Outubro de 2020

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br