



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA E SAÚDE**



**MARIA DAS GRAÇAS LOUREIRO DAS CHAGAS CAMPÊLO**

**NEUROPATIA PERIFÉRICA NA DOENÇA DE PARKINSON**

**TESE DE DOUTORADO**

**Salvador  
2013**

**MARIA DAS GRAÇAS LOUREIRO DAS CHAGAS CAMPÊLO**

**NEUROPATIA PERIFÉRICA NA DOENÇA DE PARKINSON**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Medicina e Saúde

**Orientador:** Prof. Dr. Ailton de Souza Melo

**Coorientador:** Prof. Dr. Jovany Luís Alves de Medeiros

**Salvador  
2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA SETORIAL DO CCBS/UFCG

C193p

2013 Campêlo, Maria das Graças Loureiro das Chagas.

Polineuropatia Periférica na Doença de Parkinson Idiopática / Maria das Graças Loureiro das Chagas Campêlo. — Campina Grande, 2013.

68 f.

Tese (Doutorado em Medicina e Saúde) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina.

Referências.

Orientador: Prof.º Dr.º Ailton de Souza Melo.

1. Doença de Parkinson. 2. Polineuropatia. 3. Prevalência. 4. Levodopa. 5. Homocisteína. I. Título.

CDU – 616.858 (043)

## COMISSÃO EXAMINADORA

### TITULARES:

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ana Caline Nóbrega da Costa- Universidade Federal da Bahia (UFBA)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Larissa Monteiro Lobo Menezes- Universidade Federal da Bahia (UFBA)

---

Prof. Dr. Mansueto Gomes Neto- Universidade Federal da Bahia (UFBA)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Carlúcia Ithamar Fernandes Franco- Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

---

Prof. Dr. Alexandre Magno Marinho da Nóbrega- Universidade Federal de Campina Grande  
(UFCG)

### SUPLENTE:

---

Prof. Dr. Ailton de Souza Melo- Universidade Federal da Bahia (UFBA)

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais Antônio Francisco das Chagas (*in memorian*) e Maria Loureiro das Chagas (*in memorian*).

As minhas filhas Camila, Clarissa e Cinthia e ao meu esposo Roberto que me apoiaram em mais esta caminhada, compreendendo minhas ausências e estimulando-me a prosseguir em busca de sonhos antigos que irão se tornar realidade.

## AGRADECIMENTOS

A Deus que não me deixou fraquejar e permitiu-me chegar ao final desta caminhada apesar de todas as dificuldades enfrentadas;

Ao Dr. Jovany Luís Alves de Medeiros que além da qualificada orientação, competência e empenho acadêmico, se dispôs a realizar as Eletroneuromiografias, fazendo esta pesquisa acontecer;

Ao Dr. Ailton de Souza Melo pela valorosa orientação;

A Dra Alana Abrantes Alves Nogueira e ao Dr. Homero Gustavo Correia Rodrigues que durante gestão do Hospital Universitário Alcides Carneiro se esmeraram ao máximo para conseguirmos a liberação dos exames laboratoriais necessários para a pesquisa;

Ao Dr. Alexandre Marinho, pelas orientações na análise estatística, e pela grande ajuda que prestou participando ativamente da disciplina de Neurologia, amenizando assim, o peso de se fazer um Doutorado sem estar afastado das atividades docentes;

À Universidade Federal da Bahia (UFBA) e Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), que juntas, permitiram a realização do Doutorado Interinstitucional (DINTER);

Aos coordenadores do DINTER UFBA/UFCG, Dra Helma Coltrim, Dr. Adelmir Machado, Dr. Patrício Marques e Dra Tereza Nascimento, pela zelosa administração do DINTER.

Aos discentes do curso de Medicina da UFCG Alysson Guimarães Pascoal, Felipe Hentique Alves da Costa e Geneton Romualdo de França pela valorosa colaboração

Aos colegas Gerson Bragagnoli, Luciano Holanda, Consuelo Padilha, Gesira Florentino, Rosineide Torres, Lourdes Queiroga, Graça Loureiro, Deborah Rose, Marília Medeiros, Marta Barreto, Abrão Amério, Raimunda Neves, Betânia Maria, Lourdes Campos, Erlane Aguiar, Marilena Maria, José Rômulo, Luciana Moura e Lúcia Oliveira, pela prazerosa convivência e companheirismo durante o curso.

À banca examinadora pelas sugestões e correções a este trabalho.

“O período de maior ganho em conhecimento e experiência é o período mais difícil da vida de alguém”.

Dalai Lama

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	8
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	9
RESUMO.....	11
ABSTRACT.....	12
<b>1 Introdução.....</b>	<b>13</b>
<b>2 Objetivos.....</b>	<b>15</b>
2.1. Objetivo Principal.....	15
2.2. Objetivos Secundários.....	15
<b>3 Artigos.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1 Artigo 1:</b> Fatores associados ao desenvolvimento da polineuropatia periférica na doença de Parkinson: Revisão sistemática da literatura.....	<b>17</b>
<b>3.2 Artigo 2:</b> Peripheral polyneuropathy in Idiopathic Parkinson's disease: prevalence and associated factors.....	<b>34</b>
<b>4 Conclusões.....</b>	<b>48</b>
<b>5 Considerações finais .....</b>	<b>49</b>
<b>6 Perspectivas de estudo.....</b>	<b>50</b>
<b>7 Referências .....</b>	<b>51</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>53</b>
Anexo A- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos.....	<b>54</b>
Anexo B – Escore de Toronto.....	<b>55</b>
Anexo C- Escore de Sintomas Neuropáticos.....	<b>56</b>
Anexo D- Escore de Comprometimento Neuropático.....	<b>57</b>
Anexo E- Artigos sistematizados.....	<b>58</b>
<b>Apêndices.....</b>	<b>59</b>
Apêndice A- Questionário de dados epidemiológicos e histórico de saúde.....	<b>61</b>
Apêndice B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – grupo Parkinson.....	<b>63</b>
Apêndice C- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Grupo Controle.....	<b>66</b>



## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

### ARTIGO 1

<b>Figura 1</b>	Fluxograma da seleção dos estudos e motivo das exclusões.....	23
<b>Tabela 1</b>	Estratégia de busca dos artigos.....	23
<b>Tabela 2</b>	Sistematização das variáveis analisadas em cada artigo.....	24
<b>Tabela 3</b>	Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	25
<b>Tabela 4</b>	Dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e neurofisiológicos dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	26/

### ARTIGO 2

<b>Tabela 1</b>	<i>Demographic and clinical characteristics of participants in the control group and the group with Parkinson's disease.....</i>	40
<b>Tabela 2</b>	<i>Neuropathic clinical scores assessment in control group and the group with Parkinson's disease.....</i>	41
<b>Tabela 3</b>	<i>Neurophysiological parameters of the study of nerve conduction in peroneal and sural nerves.....</i>	41
<b>Tabela 4</b>	<i>Evaluation of levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid between the control and IDP group.....</i>	42
<b>Tabela 5</b>	<i>Evaluation of the levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid among participants with and without PD group PNP.....</i>	42
<b>Tabela 6</b>	<i>Comparison of measures of association between NCS, biochemical and Parkinson's disease.....</i>	43

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

<b>AF</b>	Ácido Fólico
<b>ARJP</b>	Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism
<b>AVE</b>	Acidente Vascular Encefálico
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>AMM</b>	Ácido Metilmalônico
<b>CBL</b>	Cianocobalamina
<b>CAPES</b>	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
<b>CEDEMEX</b>	Central de Dispensação de Medicamentos Excepcionais
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>COMT</b>	Catecol-orto-metil transferase
<b>CNPq</b>	Conselho Nacional de Pesquisa
<b>CPgMS</b>	Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde
<b>Ctr</b>	Controle
<b>DAAA</b>	Descarboxilase dos aminoácidos aromáticos
<b>DOPA</b>	Dopamina
<b>DORM</b>	Dormência
<b>DPI</b>	Doença de Parkinson Idiopática
<b>ECN</b>	Escore de Comprometimento Neuropático
<b>EMG</b>	Eletroneuromiografia
<b>ESN</b>	Escore de Sintomas Neuropáticos
<b>ET</b>	Escore de Toronto
<b>Et al</b>	Et alii (e outros)
<b>HCI</b>	Homocisteína
<b>HUAC</b>	Hospital Universitário Alcides Carneiro
<b>HY</b>	Hoehn & Yahr
<b>MAO</b>	Monoaminoxidase
<b>LD</b>	Levodopa
<b>MMA</b>	Ácido metilmalônico
<b>MEEM</b>	Mini Exame do Estado Mental
<b>MMII</b>	Membros inferiores

<b>NP</b>	Neuropatia periférica
<b>PANS</b>	Potencial de Ação Nervo Sural
<b>PAMC</b>	Potencial de Ação Muscular Composto
<b>PNPD</b>	Polineuropatia periférica diabética
<b>PNP</b>	Polineuropatia periférica
<b>PPgMS</b>	Programa de pós-graduação em Medicina e Saúde
<b>R.A</b>	Reflexo Aquileu
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SNP</b>	Sistema Nervoso Periférico
<b>SPSS</b>	Programa Software Statistical Package for the Social Sciences
<b>S.V</b>	Sensibilidade Vibratória
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TDR</b>	Teste do Desenho do Relógio
<b>VB6</b>	Vitamina B6
<b>VB12</b>	Vitamina B12
<b>UFBA</b>	Universidade Federal da Bahia
<b>UFCG</b>	Universidade Federal de Campina Grande
<b>UPDRS</b>	Unified Parkinson's disease rating scale

## RESUMO

### **POLINEUROPATIA PRIFÉRICA NA DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS**

Indivíduos com doença de Parkinson idiopática (DPI) podem apresentar neuropatia periférica, o que pode agravar o desempenho motor. A causa da neuropatia periférica nesses pacientes é controversa. **Objetivos-** Identificar a prevalência de polineuropatia periférica (PNP) e os fatores que contribuem para seu surgimento na DPI. **Métodos-** Corte transversal com grupo controle. Foram avaliados 66 indivíduos: 36 com doença de Parkinson e 30 controles quanto à presença de polineuropatia pelos Escores de Toronto (ET), de Sintomas (ESN) e de Comprometimento Neuropáticos (ECN), e pela Eletroneuromiografia (EMG). Investigou-se a possível associação entre níveis séricos aumentados de homocisteína (HCI), hipovitaminose B12 (VB12), e diminuição de ácido fólico no soro, uso da levodopa, a gravidade da doença de Parkinson e a PNP. **Resultados-** O grupo Parkinson foi composto por 16M/20F [idade 69,4±6,8 anos] e os controles por 12M/18F [idade 70,5±6,1 anos]. A maioria dos participantes apresentou escores clínicos sugestivos de neuropatia, ET [controles 3,8±2,6; DPI 5,3±1,8,  $p=0,012$ ], ECN [controles 3,0±2,3; DPI 4,2±1,7,  $p=0,026$ ], alterações neuropáticas no estudo condução nervosa sensitiva e motora dos nervos sural e fibular —ocorreu em 3% dos controles e em 8% dos pacientes com DPI. Embora a HCI tenha sido mais alta nos DPI, a diferença não foi significativa [DPI 16,01±6,88 mmol/L; controles 14,68±5,77 mmol/L,  $p=0,403$ ]; níveis baixos de VB12 foram mais frequentes nos controles 30% vs 19,4%,  $p=0,961$ . Não houve associação entre as dosagens bioquímicas (coef.associação= 0,30), nem entre o uso de levodopa ( $\Phi=0,533$ ) e a PNP, que esteve associada a DPI (RC=2,64). **Conclusão-** Na nossa amostra, os escores neuropáticos foram mais altos entre os portadores de DPI e não esteve associado ao uso da levodopa nem a hiperhomocisteinemia e/ou deficiência da vitamina B12.

**Palavras-chaves:** 1.Doença de Parkinson; 2.polineuropatia; 3.prevalência; 4.levodopa; 5.homocisteína.

**ABSTRACT****PERIPHERAL POLYNEUROPATHY IN IDIOPATIC PARKINSON'S DISEASE: PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS**

Individuals with idiopathic Parkinson disease (IPD) may have peripheral neuropathy, which can worsen motor performance. The cause of peripheral neuropathy that may affect individuals with Parkinson's disease (IPD) is controversial. **Objectives** -To identify the prevalence of peripheral polyneuropathy (PNP) and the factors associated with its development in IPD. **Methods** –Cross-sectional study. 66 subjects participated: 36 with Parkinson's disease and 30 controls without IPD. They were clinically evaluated for the presence of polyneuropathy and the nerve conduction study. We investigated the association between hyperhomocysteinemia, hypovitaminosis B12 (VB12) and the decrease of folic acid, levodopa use, the severity of Parkinson's disease and PNP. **Results** - Most participants had scores that suggested clinical neuropathy, neuropathic alterations in the study of sensory and motor nerve conduction of peroneal and sural nerves – in 3% of controls and in 8% of patients with DPI. Homocysteine was higher in IPD patients than in controls, although with no significant difference. Low levels of VB12 were more frequent in controls 30% vs. 19.4%,  $p = 0.961$ . There was no association between the biochemical nor between the use of levodopa and PNP, which was associated with DPI. **Conclusion** - In our sample, neuropathic scores were higher among patients with DPI and was not associated with levodopa or hyperhomocysteinemia and / or vitamin B12 deficiency.

**Keywords:** 1.Parkinson's disease; 2.polyneuropathy; 3.levodopa; 4.prevalence, 5.homocysteine.

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson idiopática (DPI) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum entre os idosos, atingindo 1% da população acima de 60 anos e 4% acima dos 80 anos. Quando afeta indivíduos antes dos 40 anos é chamada parkinsonismo de início precoce e quando antes dos 21 anos parkinsonismo juvenil. A idade é o fator de risco mais forte, de modo que a prevalência da DPI cresce com o aumentar da idade. É uma doença de distribuição universal, sem predileção por etnia e afeta ambos os sexos, com leve predomínio do sexo masculino.

Na DPI existe uma deficiência de Dopamina (DOPA) nos núcleos da base resultante da morte dos neurônios dopaminérgicos da *pars compacta* da substância negra mesencefálica, e que determina o aparecimento dos sintomas motores da síndrome parkinsoniana: bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural. A progressão do processo neurodegenerativo dá-se no sentido ascendente e afeta outros grupos neuronais fora do circuito nigroestriatal: os aminérgicos do tronco encefálico e os do núcleo basal de Meynert, cujos neurotransmissores são: noraadrenalina, serotonina e acetilcolina respectivamente, além dos pequenos neurônios corticais do giro cíngulo, do córtex entorrinal, os hipotalâmicos, os do bulbo olfatório, os dos gânglios simpáticos e os neurônios parassimpáticos intestinais que determinam os sintomas não motores: depressão, cognitivos, autonômicos, olfatórios, do sono, entre outros.

O envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP) em doenças neurodegenerativas foi documentado em algumas doenças como: na Atrofia de Múltiplos Sistemas e em algumas formas de parkinsonismo juvenil. Na DPI este tema tem sido pouco estudado. Alguns estudos têm demonstrado presença de polineuropatia periférica (PNP) em indivíduos com DPI que tem sido associada as mutações do gene parkin, a deficiência de vitamina B12 (VB12) e a elevação do ácido metilmalônico (AMM). A elevação dos níveis séricos do AMM e da Homocisteína (HCI) podem estar associadas ao uso da Levodopa (LD), que é considerada a droga padrão ouro no tratamento da doença de Parkinson. A HCI é um aminoácido sulfuroso resultante da desmetilação do aminoácido essencial Metionina, que ocorre na presença dos co-fatores: ácido fólico, vitamina B6, B12. Quando os co-fatores são deficitários por falta de ingestão adequada, por doenças concomitantes, ou pelo uso da LD, pode ocorrer

aumento de HCl plasmática, que é um agente neurotóxico, e fator de risco para doenças vasculares, neurodegenerativas e para a NP na doença de Parkinson.

Não existe consenso sobre a prevalência e o que causa a PNP na DPI, se é mera coincidência, se é consequência do tratamento com LD, da elevação da HCl, da carência de vitamina B12 que é comum na faixa etária mais envolvida nesta doença, ou se é resultado da progressão do processo neurodegenerativo, visto que, foi observada principalmente nos estágios mais avançados da doença. Na literatura a prevalência da PNP entre os portadores da doença de Parkinson varia de 8% a 43,5%, chegando a ser questionada por alguns autores.

A presença de neuropatia periférica nos indivíduos com DPI piora a marcha e o equilíbrio, e acaba por afetar a qualidade de vida. Sendo assim, diagnosticar a ocorrência de PNP associada à DPI, e identificar os fatores associados ao seu desenvolvimento, é de importância clínica para que possam ser tomadas medidas preventivas e terapêuticas capazes de minimizar os efeitos negativos dessa afecção.

Poucos estudos têm sido realizados sobre o acometimento do SNP na doença de Parkinson, de modo que o presente estudo poderá ajudar a esclarecer as questões que ainda não estão claramente definidas a respeito da ocorrência de neuropatias na doença de Parkinson e colaborar na determinação de medidas terapêuticas e preventivas para esta afecção.

Esta tese de doutorado compõe-se por dois artigos, dos quais um é uma revisão sistemática da literatura; e o outro é o artigo original que cursa sobre: A Neuropatia Periférica na Doença de Parkinson, sua prevalência e fatores associados ao seu desenvolvimento. Os métodos utilizados para desenvolvimento de cada artigo estão descritos em suas respectivas sessões e pretendem responder aos objetivos listados a seguir:

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar a prevalência de polineuropatia periférica na doença de Parkinson Idiopática.

### **2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Determinar se existe associação entre os níveis plasmáticos da homocisteína, do ácido metilmalônico, da vitamina B12, do ácido fólico, do gênero, da idade e a presença da PNP nos dois grupos.



**3 ARTIGOS**

### **3.1 ARTIGO 1**

**TÍTULO: FATORES ASSOCIADOS A PRESENÇA DA POLINEUROPATIA PERIFÉRICA NA DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Maria das Graças Loureiro C. Campêlo, Clarissa Loureiro das Chagas Campêlo, Jovany

Luís Alves de Medeiros, Ailton de Souza Melo.

# **FATORES ASSOCIADOS A PRESENÇA DA POLINEUROPATIA PERIFÉRICA NA DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

## **1. Autores:**

Maria das Graças Loureiro C. Campêlo<sup>1,4</sup>, Clarissa Loureiro das Chagas Campêlo<sup>2</sup>, Jovany Luis Alves Medeiros<sup>3</sup>, Ailton S. Melo<sup>4</sup>

## **2. Instituições dos autores:**

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande – PB

<sup>2</sup> Programa de pós-graduação em Psicobiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte

<sup>3</sup> Faculdade de Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba-Campina Grande-PB

<sup>4</sup> Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia

## **3. Correspondência**

Maria das Graças Loureiro das Chagas Campêlo ([graças.loureiro@bol.com.br](mailto:graças.loureiro@bol.com.br))

## RESUMO

O relato do comprometimento do sistema nervoso periférico na doença de Parkinson é recente e, muitos aspectos relacionados aos fatores etiológicos e aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta condição são controversos. **Objetivo-**Identificar os fatores associados ao desenvolvimento da polineuropatia periférica na DPI através de uma revisão qualitativa e sistemática da literatura. **Métodos-**Foram pesquisadas as bases de dados PubMed, Medline, Scopus, no período de 1980 a 30 de abril de 2012, utilizando descritores em inglês: primeiro- termos relacionados a condição- peripheral neuropathy and Parkinson disease; segundo- a combinação destes descritores com termos relacionados aos possíveis fatores associados à polineuropatia: levodopa, homocysteine, metylmalonic acid, folic acid, B12 vitamin, severity involvement motor. **Resultados-** Foram identificados 1403 artigos e após a aplicação dos critérios de inclusão, 80 artigos foram considerados elegíveis; destes, após leitura dos abstracts 61, foram excluídos e 19 elegíveis; dos quais após lidos na integra, 13 foram excluídos, de modo que seis foram incluídos. Da busca manual nas referências dos artigos selecionados um artigo foi incluído totalizando sete artigos nesta revisão. A análise dos artigos apontou que a polineuropatia periférica acomete indivíduos com DPI, é do tipo axonal sensitivo-motora e esteve associada ao uso da levodopa, a deficiência de vitamina B12 e a elevação dos metabólitos homocisteína e ácido metilmalônico. O tempo de doença, a dose e o tempo de uso da levodopa também influenciaram para o desenvolvimento da neuropatia.

Palavras-chaves: doença de Parkinson; polineuropatia periférica; vitamina B12; homocisteína; levodopa; revisão.

## ABSTRACT

The presence of polyneuropathy in Parkinson disease is a new clinical fact. There is no consensus about the factors that lead some individuals with idiopathic Parkinson's disease (IPD) to develop polyneuropathy (PNP). **Objective-** To Identify the factors associated with PNP development in IPD through systematic review. **Methods-** A search was performed in the PubMed, Medline and Scopus data bases, during the period 1980-2012 april, initially using the descriptors: peripheral neuropathy and Parkinson's disease, and after the same descriptors more: levodopa, homocysteine, metylmalonic acid, B12 vitamin, folic acid, severity involvement motor. **Results-** 1403 articles were identified with the first descriptor. After search refining seven articles were selected and analysed. The articles analyse showed: patients with IPD can developed peripheral neuropathy. It's an axonal sensorimotor polineuropathy. The PNP was predominantly associated to vitamin B12 abnormalities metabolism, the duration and progression of Parkinson disease and L-dopa exposure.

Key-words: Parkinson's disease; peripheral polyneuropathy; B12 vitamin; homocysteine; levodopa; review.

## INTRODUÇÃO

Indivíduos com doenças neurodegenerativas podem apresentar comprometimento do sistema nervoso periférico (SNP), como é o caso da Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS), de algumas doenças mitocondriais e algumas formas de Parkinsonismo Juvenil<sup>1,2</sup>. Nas recentes décadas casos de polineuropatia periférica (PNP) têm sido relatados em indivíduos portadores de doença de Parkinson Idiopática (DPI) tanto nos tratados com a levodopa convencional como naqueles que recebem levodopa por infusão duodenal<sup>3-6</sup>. A ocorrência de uma PNP associada a doença de Parkinson atuará como um fator agravante para o desempenho funcional destes indivíduos, que já sofrem limitações inerentes ao comprometimento motor progressivo e incapacitante característico da doença<sup>3</sup>.

A levodopa (LD) é a principal droga utilizada no tratamento da DPI. Atua melhorando os sintomas motores que são incapacitantes, porém, seu uso em altas doses e longo prazo, causa efeitos colaterais tardios e graves, as discinesias e as flutuações motoras. Durante seu metabolismo, a levodopa sofre metilação pela catecol-O-metiltransferase (COMT), culminando com a produção de homocisteína (HCl) que se não for remetilada levará à hiperhomocisteinemia, que está associada à progressão de processos neurodegenerativos e a doenças aterotrombóticas<sup>3</sup>. Nas reações de metilação da LD e da transulfuração da HCl as vitaminas B6, B12 e o ácido fólico atuam como cofatores e a deficiência delas é outra causa de aumento da HCl e do ácido metilmalônico, a quem também é atribuído um efeito neurotóxico cujo mecanismo ainda é desconhecido<sup>3</sup>.

A forma mais comum de administração da levodopa é por via oral. Indivíduos em uso de altas doses de LD, e que apresentam discinesias, flutuações que não respondem a LD oral podem ser medicados através da infusão duodenal de um gel de LD. Nesta forma de tratamento, disponível em alguns países, consegue-se reduzir a dose necessária da LD e obter um melhor controle das discinesias, porém, têm sido relatados casos de polineuropatia em indivíduos submetidos a esta forma de tratamento<sup>6</sup>.

10

A causa da PNP na DPI é controversa, vários questionamentos têm sido feitos na tentativa de explicá-la. Alguns autores atribuem à progressão do processo neurodegenerativo, que acaba envolvendo o SNP<sup>5</sup>, outros ao efeito neurotóxico da homocisteína, do ácido metilmalônico formados durante o metabolismo da vitamina

B12 e da levodopa ou à carência das vitaminas B6, B12 e/ou dos folatos que atuam como cofatores no metabolismo da levodopa<sup>3,5-10</sup>. Neste sentido justifica-se esta revisão sistemática, para identificar os fatores associados ao desenvolvimento e às características clínicas da PNP em indivíduos com doença de Parkinson idiopática.

## **MÉTODOS**

### **Estratégia de busca e Seleção de estudos**

Foi realizada pesquisa nas bases de dados PubMed, Medline e Scopus no período de 1980 a 30 de abril de 2012 e busca ativa nas referências bibliográficas dos artigos selecionados para identificar artigos não publicados online.

Na estratégia de busca foram utilizados os descritores em saúde MESH- Medical Subject Headings- e o operador booleano “and” que permitiu combinar os seguintes descritores que foram ajustados para cada banco de dados: primeiro termos relacionados a condição (comum a todos os argumentos), segundo termos relacionados aos possíveis fatores associados à PNP, de modo que foram instituídos os seguintes argumentos de busca: 1. Peripheral neuropathy (PNP) and Parkinson’s disease (PD) 2. PNP and PD and levodopa; 3. PNP and PD and homocysteine; 4. PNP and PD and methylmalonic acid; 5. PNP and PD and folic acid; 6. PNP and PD and B12 vitamin; 7. PNP and PD and severity involvement motor (Tabela 1).

Os critérios de inclusão foram: a) artigos nos idiomas inglês ou português; b) objetivo do estudo tenha sido avaliar os fatores associados ao desenvolvimento da PNP; c) tenha descrito as características da polineuropatia. Os de exclusão foram: a) casos de PNP em outras doenças que não a DPI e em casos de parkinsonismo secundário; b) estudos experimentais; c) outras formas de neuropatia.

**Tabela 1.** Estratégia de busca dos artigos

<b>Base de dados</b>	<b>Descritor Condição Clínica</b>	<b>Descritor População alvo</b>	<b>Descritor Fatores associados ao desenvolvimento da PNP</b>
PubMed	Peripheral neuropathy	Parkinson disease	Levodopa B12 vitamin Homocysteine Folic acid
Medline	Neuropathy	Parkinson disease	Metilmalonic acid Severity involvement motor
Scopus	Neuropathy	Parkinson disease	

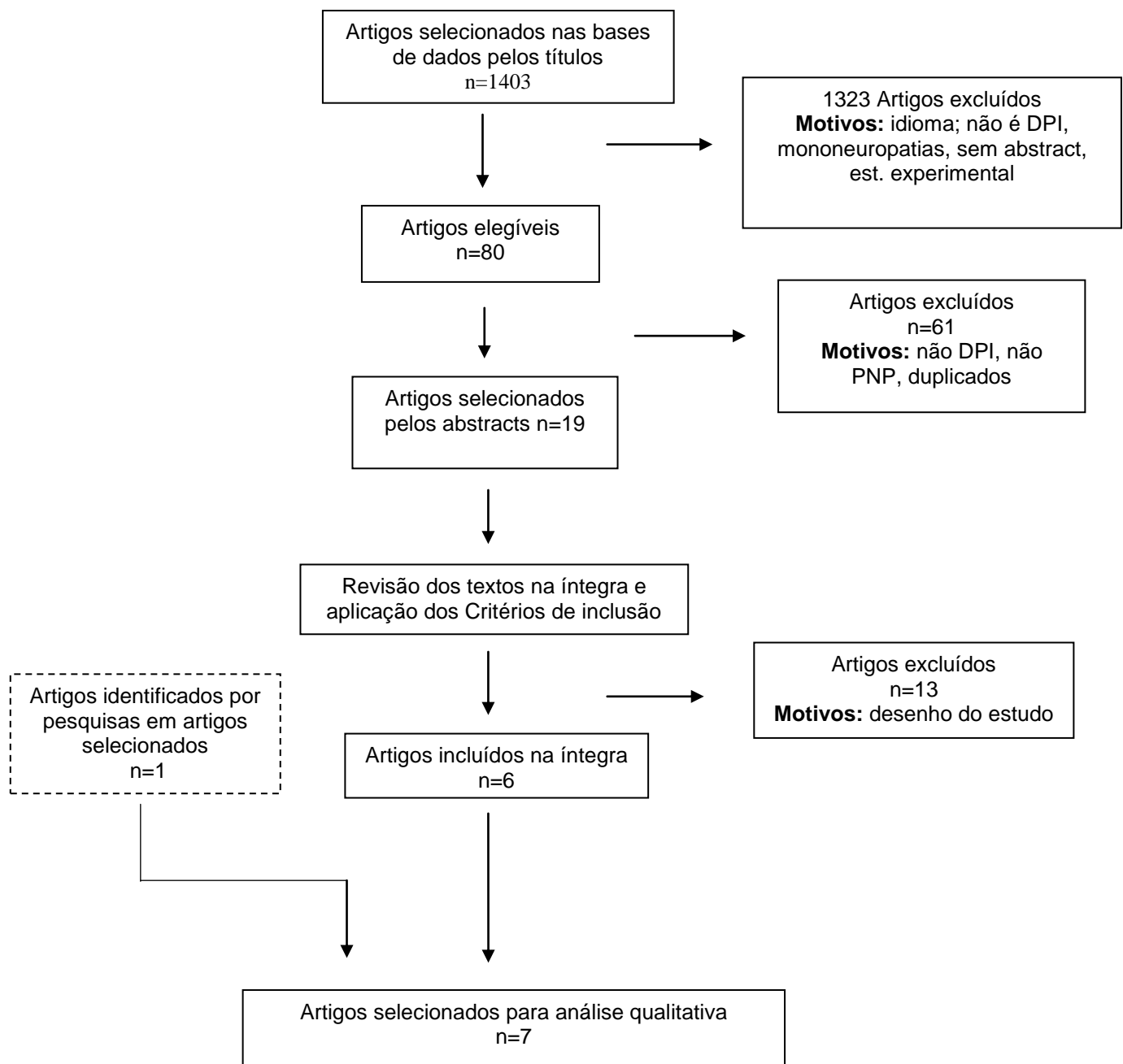
PNP = Polineuropatia

### Coleta de dados e análise

Dois revisores (MGLCC e CLCC) independentes selecionaram os artigos inicialmente pelo título e pelo abstract, segundo os critérios de elegibilidade deste estudo. Os textos dos artigos selecionados foram resgatados na íntegra e analisados independentemente pelos dois revisores quanto à elegibilidade baseada nos critérios de inclusão. As discordâncias foram discutidas chegando-se a um consenso (Figura 1).

A extração dos dados foi feita por um dos revisores e revisada pelo outro. Foram extraídos os dados (demográficos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos, evolução) e registrados em questionário-padrão previamente sistematizado (Tabela 2). Para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão foi utilizada a escala de Downs e Black<sup>15</sup> que é apropriada para estudos não randomizados e continha maior número de itens necessários para esta revisão. Como não foram selecionados ensaios clínicos, as questões relativas a este tipo de estudo foram excluídas, de modo que a versão modificada do “checklist” de Down e Black constou de 21 itens. Esta escala descreve pontos em quatro áreas: Relato dos dados, Validade externa, Validade interna (viés) e Validade interna (confundidores). Cada estudo foi pontuado pela presença de um ou mais itens em cada domínio, com score final variando de 0 a 21 pontos, quanto maior o score, melhor a qualidade metodológica do estudo. A classificação de cada estudo foi baseada no ponto de corte estabelecido pela US Preventive Service Task Force<sup>14</sup> em: boa ( $\geq 13$  pontos), fraca (7 a 12 pontos) e pobre ( $< 7$  pontos).

Devido a heterogeneidade dos estudos não foi possível realizar uma avaliação quantitativa dos mesmos de modo que, os estudos incluídos foram explorados qualitativamente.



**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos e motivo das exclusões.  
PNP= polineuropatia; DPI= doença de Parkinson idiopática; est= estudo.



**Tabela 2.** Sistematização das variáveis analisadas em cada estudo

## Variáveis

1. Desenho do estudo
2. Tamanho da amostra
3. Distribuição por sexo
4. Média de idade dos componentes da amostra
5. Tempo de doença de Parkinson
6. Tempo de tratamento da doença de Parkinson
7. Fármacos usados no tratamento da DP
8. Dose da Levodopa
9. Pontuação na escala UPDRS
10. Pontuação na Hoehn & Yahr
11. Presença de sintomas neuropáticos
12. Tempo de sintomatologia neuropática
13. Realização de exames para diagnóstico diferencial de neuropatias
14. Realização da EMG
15. Descrição dos resultados da EMG
16. Classificação da neuropatia
17. Dosagem da homocisteína
18. Dosagem do ácido metilmalônico
19. Dosagem da vitamina B12
20. Dosagem do ácido fólico

DP= Doença de Parkinson; UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale; EMG= Eletroencefalografia

**RESULTADOS**

Nesta revisão foram incluídos sete estudos que apresentaram variações metodológicas porém todos com o objetivo principal de estudar a frequência de PNP na DPI e os fatores determinantes da PNP. Quatro (57,1%) eram caso controle, dois (28,6%) desenho misto (1 coorte/caso controle; 1 corte transversal/caso controle) e um (14,3%) corte transversal. Dois estudos (28,6%) foram realizados no Canadá, os demais na Inglaterra (1), Japão (1), Itália (1), Alemanha (1) e República Tcheca (1) e publicados em cinco diferentes periódicos. No total os sete estudos incluíram 224 indivíduos com DPI e 413 controles.

A qualidade dos estudos, os escores obtidos e as principais informações extraídas de cada estudo estão descritas nas tabelas 3 e 4. Quatro (57,1%) estudos foram considerados bons e três (42,9%) fracos.

**Tabela 3.** Características metodológicas dos estudos incluídos nesta revisão sistemática (n=7)

Estudo Autor (ano)	País	Desenho do estudo	n	Características da amostra	Metodologia	Classificação
Muller T et al. (2004) <sup>(12)</sup>	Alemanha	Caso controle	58	31 DPI/ 21 ctr	Estudo da condução nervosa e dosagem de HCl	12 Fraco
Ohsawa Y et al. (2005) <sup>(2)</sup>	Japão	Caso controle	17	9 PARK2/ 8 DPI	Estudo da condução nervosa e dosagem de HCl	10 Fraco
Toth C et al. (2008) <sup>(3)</sup>	Canadá	Caso controle	307	49 DPI/ 258 Ctr	Estudo da condução nervosa e dosagens de HCl, MMA, VB12,	18 Boa
Nolano M et al. (2008) <sup>(14)</sup>	Itália	Caso controle	48	18 DPI/ 30 ctr	Estudo da condução nervosa, QST, biópsia da pele	13 Boa
Chovancova Z et al (2009) <sup>(5)</sup>	República Tcheca	Corte transversal	23	23 DPI	Estudo da condução nervosa	10 Fraco
Toth C et al.(2010) <sup>(4)</sup>	Canadá	Coorte/ caso controle	116	58 DPI/ 58 ctr	Estudo da condução nervosa,HCl, VB12, MMA	16 Boa
Rajabally Y et al. (2011) <sup>(13)</sup>	Inglaterra	Corte transversal/caso controle	74	37 DPI/ 37 ctr	Estudo da condução nervosa, VB1,VB12,VB6, folato	16 Boa

n = tamanho da amostra; DPI=doença de Parkinson idiopática; ctr = controle; HCl=homocisteína; MMA=ácido metilmalônico; VB12=vitamina B12; VB6=vitamina B6; VB1=vitamina B1; QST= Quantitative Sensory Testing.

**Tabela 4.** Dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e neurofisiológicos dos estudos incluídos na revisão sistemática (n=7)

Estudo Autor (ano)	País	n DPI/ctr	Sexo DPI M/F	Idade DPI/ctr (média±dp anos)	Tempo DP (média±dp anos)	Dose LD	Tempo terapia com LD (anos)	Sinais e sintomas de PNP	Dosagens DPI/ctr (média±dp)	ECN	Prevalência PNP
Muller T et al. (2004) <sup>(12)</sup>	Alemanha	58 31/21	16/15	62,6±7,3/ 59,5±10,8	-	-	-	↓sensibilidade vibratória	HCl: 2,58±0,93/ 1,71±0,46 µmol/L	↓PANS n.sural no DPI  PNP Axonal Sensitiva	
Ohsawa Y et al. (2005) <sup>(2)</sup>	Japão	17 8/9 PARK2	4/4	54,6±3,3/ 49,6± 6,5	-	-	-	disestesia, hipoestesia ↓sensibilidade vibratória ↓r.aquileu Em 2 ARJP e em 2 DPI	-	↓amplitude PANS n.sural nos ARJP  PNP Axonal Sensitiva	88,8% nos ARJP
Toth C et al. (2008) <sup>(3)</sup>	Canadá	307 49/258	-	-	9,7± 5,4	1,98± 1,28 kg/d	8,9±5,4	Dor neuropática, hipoestesia térmica e dolorosa, fraqueza muscular ↓r.aquileu Sinais PNP em 55% DPI e 5% ctr, sintomas PNP 41% DPI e 5% ctr	HCl: 16,5±5,1/7,2±1, 1µmol/L VB12: 286,4±170,1/40 5,4±42,7pg/ml MMA: 0,64±0,40/0,07± 0,03µmol/L	-	8%
Nolano M et al. (2008) <sup>(14)</sup>	Itália	48 18/30	9/9	62,7±8,0	7,6±5,5	-	-	Parestesia, queimação nos pés	-	-	33%

Tabela 4. Continuação

Chovancova Z et al (2009) <sup>(5)</sup>	República Tcheca	23/0	14/9	57aM e 63aF	7anos homens e 4anos mulheres	-	4aM e 1aF	10 pacientes com fraqueza muscular, parestesias, hipoestesia ↓r.aquileu ↓sensib.vibratória	-	↓amplitude PANS n.sural ↓amplitude PAMC nervo peroneal	43,5%
Toth C et al.(2010) <sup>(4)</sup>	Canadá	116 58/58	39/19	68,4±9,2	8,8±9,5	1,72±1,14/kg/d Pacientes com PNP usavam doses mais altas	7,8±5,2 Pacientes com PNP tinham maior tempo de uso de LD	Dormência, picadas, dor nas extremidades Alteração equilíbrio Hipoestesia tátil, dolorosa, térmica ↓r.aquileu ↓sensibilidade vibratória	HCI 13,0±3,8 μmol/l- pcts com PNP 14,4±5,4 μmol/l; VB12 - 288±105pg/ml AMM- 0,26±0,12μmol/l; pcts com PNP-0,33±0,20 μmol/l;	PNP Axonal Sensitivo- Motora Associado à LD e ↑ da HCI e AMM	41%/DPI/5% controles
Rajabally Y et al. (2011) <sup>(13)</sup>	Inglaterra	74 37/37	23/14	67,9±8,3	5,9±3,8	-	-	Escore de neuropatia UENS 4,43±3,71DPI vs 2,7±2,54 ctr	VB12 <300ng/L(↓) em 8/14 DPI com PNP VB12 < DPI/ctr	PNP Axonal Sensitivo Motora Em 9 DPI com PNP (64,3%) e normal em 5 DPI (35,7%)sem PNP	37,8%DPI/8,1% controles Nos DPI com PNP correlação positiva com uso LD e duração DP e entre uso LD e nível VB12

n = tamanho da amostra; UENS=Utah Early Neuropathy Scale;DPI = doença de Parkinson idiopática; ctr = controles; PNP=polineuropatia; pcts= pacientes; VB12=vitamina B12; AMM=ácido metilmalônico; LD=levodopa; HCI=homocisteína; PAMC=potencial de ação muscular composto; PANS=potencial de ação nervo sural; ARJP=autossomic recessive juvenil parkinsonism; M/F=masculino/feminino; ECN=estudo da condução nervosa.

Os estudos incluíram 224 indivíduos com DPI selecionados de serviços de neurologia em quatro estudos, três não citaram de onde os pacientes foram selecionados, e 413 controles que foram recrutados da comunidade em um estudo, de clínicas de neurologia em três e dois estudos não citaram a procedência dos controles. A idade dos indivíduos com DPI variou de 51 a 77 anos, o tempo de doença de quatro a 17 anos e nos estudos de caso controle o pareamento se deu por sexo e idade.

O tempo de doença de Parkinson variou de quatro a 15 anos e o tempo de tratamento de um a 14 anos. A maioria dos participantes estava em uso de levodopa, porém apenas dois estudos (3, 4) citaram as doses utilizadas pelos pacientes. Na investigação dos fatores associados a PNP em três estudos foram realizadas dosagens de HCl e em três dosagens de VB12, o AMM foi dosado em dois. Estudo da condução nervosa foi realizado em todos os estudos porém em dois não foram descritos os resultados.

Os sintomas sugestivos de polineuropatia mais frequentes foram as parestesias, dormência, picadas e fraqueza muscular, e os sinais mais frequentes foram a abolição do reflexo aquileu e a diminuição da sensibilidade vibratória. Nos estudos da condução nervosa as anormalidades mais frequentes foram a diminuição da amplitude do PANS do nervo sural e/ou peroneal com VCN normal, caracterizando um padrão axonal das PNP. Alguns indivíduos mesmo com sintomas sugestivos de PNP apresentaram ECN normal.

O estudo de Muller et al.(12) investigou a associação entre DPI, uso da levodopa, a elevação de homocisteína e a alteração no ECN do nervo sural. Neste estudo observaram que os indivíduos com níveis de HCl alto apresentavam diminuição significativa da amplitude nervo sural quando comparados com os controles sem DPI e aqueles com DPI e HCl dentro dos limites da normalidade também tinham diminuição da amplitude do nervo sural quando comparados com os controles. Clinicamente estes indivíduos apresentavam diminuição da sensibilidade vibratória. A elevação da HCl correlacionou-se com a dose de LD ( $p < 0,02$ ), com a gravidade da doença pela UPDRS ( $p < 0,002$ ), com o tempo de doença ( $p < 0,005$ ) e com a diminuição da sensibilidade vibratória ( $p < 0,002$ ). Concluíram que indivíduos com DPI podem apresentar comprometimento do sistema nervoso periférico caracterizado por uma degeneração axonal do nervo sural compatível com uma PNP axonal.

Toth et al (3) realizaram estudo caso-controle do qual participaram 49 indivíduos com DPI e PNP diagnosticada por critérios clínicos e eletrofisiológicos selecionados entre 500 indivíduos parkinsonianos (10%) de uma clínica de distúrbios do movimento e compararam com 258/597 indivíduos sem DPI e com PNP de diferentes causas entre elas deficiência de vitamina B12. Encontraram uma prevalência de 8% de PNP idiopática entre os parkinsonianos

(34/500) e 15/500 (3%) com causas definidas de PNP: diabetes em seis, intolerância à glicose em dois, gamopatia monoclonal em quatro e chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD) em três. No grupo com DPI e PNP, alterações nos níveis de VB12, HCI e AMM em 32 (94%), enquanto que no grupo controle, as alterações foram detectadas em 26 (10%). Deficiência de VB12 foi detectada em 44% dos parkinsonianos com PNP e em 10% dos controles, enquanto que nos parkinsonianos sem PNP os níveis de VB12 estavam normais. O tempo de exposição a LD, e a duração da doença de Parkinson foi significativamente maior nos indivíduos com DPI e PNP do que nos DPI sem PNP. Todos os indivíduos que apresentaram deficiência de VB12 receberam doses IM mensais de VB12 por um a dois anos e tiveram os níveis de VB12 normalizados e os de HCI e AMM reduzidos estabilização da PNP.

Outro estudo de caso-controle (4) com 58 indivíduos com DPI selecionados de uma clínica de distúrbios do movimento e 58 controles sem DPI recrutados da comunidade, estudou a prevalência de PNP em indivíduos com DPI e a associação com o uso de levodopa e níveis de AMM. A PNP foi diagnosticada em 32/58 (55%) grupo com DPI e em 5 (9%) dos controles, e os níveis de HCI e AMM foram maiores no grupo Parkinson do que nos controles. Os pacientes com DPI e PNP tinham maior comprometimento motor pela escala de UPDRS, mais tempo de exposição à LD e níveis mais altos do AMM. Ficou evidenciado que a PNP é mais prevalente entre os indivíduos com DPI, esteve associada à exposição a levodopa e ao aumento dos níveis de AMM e foi do tipo sensitivomotora.

Chovancova et al.(5), investigaram a presença de PNP em 23 indivíduos que faziam uso de LD e correlacionou-a com a severidade da doença de Parkinson. Dez (43,5%) dos indivíduos apresentavam sinais clínicos de neuropatia e a PNP do tipo axonal sensitiva foi confirmada pelo ECN em 10 (43,5%) dos indivíduos e esteve associada às fases mais avançadas da DPI pela escala de Hoehn & Yahr.

Rajabally estudando 37 indivíduos com DPI comparados com 37 controles encontraram prevalência de PNP em 14 (38%) dos parkinsonianos e 3 (8%) dos controles. Níveis significativamente mais baixos de vitamina B12 foram detectados em 7/14 (50%) dos indivíduos com DPI e PNP versus 4/28 (14%) controles sem DPI, mas com polineuropatia e detectaram correlação significativa entre os níveis de VB12, a dose de LD e a duração da doença de Parkinson.

Distúrbios sensoriais são frequentes em indivíduos com DPI e nem sempre estão associados a alterações nos estudos de condução. Sabendo-se que este tipo de exame tem baixa sensibilidade para diagnosticar comprometimento de fibras finas e com o objetivo de

melhorar o diagnóstico do comprometimento das fibras finas em indivíduos com DPI, Nolano et al.(14) estudaram através da biópsia de pele as terminações nervosas livres e terminações encapsuladas da pele em 18 indivíduos com DPI, comparando-os com 30 controles saudáveis. Observaram que 10 DPI apresentavam significativo aumento do limiar térmico e doloroso ( $p<0,01$ ), redução no mecanismo de percepção da dor ( $p<0,01$ ), e significativo perda de fibras nervosas da epiderme e dos corpúsculos de Meissner (MCs) ( $p<0,01$ ). A redução da percepção ao frio e a dor e a perda dos MCs correlacionaram-se com a gravidade da doença de Parkinson, concluíram que na DPI a deafferentação periférica tem um papel maior na patogênese da disfunção sensorial.

Relatos de comprometimento do SNP foram inicialmente diagnosticados em portadores de parkinsonismo decorrente da mutação parkin (PARK2) por Taly e Muthane, 1992 que encontraram alteração no ECN do nervo sural em 9/24 (31%) e em 4/29 (14%) do nervo peroneal em pacientes com parkinsonismo juvenil.

Em 2005 Ohsawa et al (2), realizaram estudo de caso-controle envolvendo 9 indivíduos com mutação parkin e em 8 indivíduos com DPI encontraram uma forte associação entre PNP axonal assintomática e a mutação parkin. No grupo com mutação parkin, 2 (22%) pacientes tinham sintomas sensitivos e 8 (89%) apresentavam sinais objetivos de perdas sensitivas e anormalidades na condução nervosa enquanto que no grupo com DPI 2(25%) apresentavam sintomas sensitivos (disestesia) porém com ECN normal e concluíram que a PNP axonal é comum em indivíduos com mutação parkin e serve para diferenciá-los da DPI.

## **DISCUSSÃO**

Nesta revisão evidenciou-se que indivíduos com DPI podem apresentar sinais e sintomas sugestivos de comprometimento do sistema nervoso periférico compatíveis com uma polineuropatia do tipo axonal sensitivo motora.

Os dados analisados questionaram a possibilidade da PNP ser uma consequência da progressão do processo neurodegenerativo (5), visto que foi detectada principalmente nos indivíduos com mais tempo de doença e com maior comprometimento motor avaliados pelas escalas de UPDRS e/ou Hoehn e Yahr (3,5) ou se é resultante do efeito iatrogênico do uso de LD e/ou da deficiência nos níveis das vitaminas do complexo B decorrente do uso da LD já que na maioria das vezes está associada ao uso prolongado e a altas doses de levodopa, a alterações no metabolismo homocistéina e a deficiência das vitaminas B6, B12, e ou dos

folatos (3,4,13). Estas vitaminas atuam como cofatores no metabolismo da LD e podem estar deficitárias em consequência de uma maior demanda durante o metabolismo da LD, ou pela menor absorção intestinal como se observa nos indivíduos tratados com levodopa por infusão duodenal causando elevação dos níveis de HCl e do AMM que são considerados neurotóxicos (6-10).

Um componente genético também tem sido associado ao desenvolvimento da PNP nos pacientes portadores da mutação genética parkin, principalmente na PARK2, nestes casos a PNP tem padrão axonal sensitivo motor semelhante ao observado nos indivíduos com DPI (1,2). Questiona-se também que exista uma predisposição genética para o desenvolvimento da PNP, visto que, alguns indivíduos expostos a LD desenvolvem a doença e outros não (13).

Os dados analisados sugerem que o monitoramento das vitaminas B6, B12, folatos, HCl e AMM como também avaliações clínicas periódicas, buscando sinais e/ou sintomas de PNP devem fazer parte do seguimento dos indivíduos com DPI, a fim de que, tão logo sejam detectadas alterações clínicas sugestivas de neuropatia, o indivíduo seja encaminhado para realização do ECN para confirmação do diagnóstico, e as carências vitamínicas corrigidas pela suplementação vitamínica, com o objetivo de reduzir o impacto negativo da PNP na vida dos indivíduos com DPI(13, 15,17).

Sabendo-se que do metabolismo da LD participam as enzimas dopadescarboxilase e a COMT, a administração da LD associada aos inibidores da COMT pode ser uma alternativa para se conseguir a redução da hiperhomocisteinemia decorrente do uso da LD, embora os resultados observados em estudos nos quais se avaliou o efeito do entacapone sobre os níveis de HCl não tenham sido consistentes (16).

## **CONCLUSÕES**

Os dados analisados apontam que:

1. A PNP na doença de Parkinson idiopática está associada ao uso prolongado da levodopa;
2. Embora não tenha ficado estabelecida a relação causa/efeito, existem evidências que a deficiência da VB12, a elevação da HCl e de seu metabólito AMM formados durante a metabolização da VB12 como também a deficiência da VB6 contribuem para o desenvolvimento da PNP nos indivíduos com DPI;
3. A PNP predominante é a do tipo axonal sensitivo motora;



4. Os níveis séricos das vitaminas B6, B12, da HCl e do AMM devem ser monitorados durante o tratamento com LD e a suplementação das vitaminas poderá minimizar os sintomas decorrentes da PNP.
5. O desenvolvimento de avaliações estruturadas incluindo questionários padronizados, e a realização de bateria de exames laboratoriais e neurofisiológicos devem fazer parte da avaliação periódica dos indivíduos com DPI o que ajudará no diagnóstico precoce da neuropatia e na otimização do tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Okuma Y, Hattori N, Mizuno Y. Sensory neuropathy in autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2). *Parkinsonism and Related Disorders*, 2003, 313-314.
2. Ohsawa Y, Kurokawa K, Sonoo M, Yamada H, Hemmi S, Iwatsuki K, Hagiwara H, Murakami T, Shirabe T, Shimizu T, and Sunada Y. Reduced amplitude of the sural nerve sensory action potential in PARK2 patients. *Neurology* 2005;65;459-462
3. Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov. Disord*, 2008; 23:1850-1859
4. Toth C, Breithaupt K, Ge S et al. Levodopa, Methylmalonic Acid, and Neuropathy in Parkinson disease. *Ann Neurol*, 2010; 67:28-36
5. Chovancova Z, Kanovsky P, Dufek J, Nevrlý M, Otruba P. Peripheral nerve involvement and severity of motor disorder in Parkinson disease: a correlation study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009, 153(1):59-62
6. Manca D, Cossu G, Murgia D et al. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during duodopa therapy. *Mov. Disord*, 2009; 24:2293-2294
7. Urban PP, Wellach I, Faiss S, Layer P, Rosenkranz T, Knop K and Weis J. Subacute axonal neuropathy in Parkinson's disease with cobalamin and vitamin B6 deficiency under duodopa therapy. *Mov. Disord*, 2010; 25:1748-1752
8. Klostermann F, Jugel C, Müller T and Marzinzik F. Malnutritional neuropathy under intestinal levodopa infusion. *J. Neural Transm*, 2012; 119:369-372
9. Santos-Garcia D, Macias M, Llaneza M, Grande M and de la Fuente-Fernández R. Serum vitamin B12 and folate levels in Parkinson's disease patients treated with duodenal levodopa infusion. *Mov. Disord*, 2011; 26:559

10. Mancini F, Calandrella D, Del Fante M et al. Symptomatic neuropathy in Parkinson's disease patients during duodenal levodopa infusion treatment. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2012; S129
11. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*, 1993; 270:2693-2698
12. Müller T, Renger K, Kuhn W. Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal neurodegeneration. *Arch Neurol*, 2004; 61:657-60.
13. Rajabally Ya, Marty FRCP, Jean BSC. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology*, 2011; 77(22):1947-1950
14. Nolano M, Provitera V, Estraneo A, Selim MM, Caporaso G, Stancanelli A, Saltalamacchia AM, Lanzillo B, and Santoro L. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain*, 2008, 131:1903-1911.
15. Miller J.W, Selhub J, Nadeau M.R, Thomas C.A, Feldman R.G, and Wolf P.A. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients. Relationship to B-vitamin status. *Neurology*, 2003;60:1125-11-29
16. Müller T, Kuhn W. Tolcapone decreases plasma levels of S-adenosyl-L-homocysteine and homocysteine in treated Parkinson's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006,62: 447-450
17. Postuma RB and Lang AE. Homocysteine and levodopa should Parkinson disease patients receive preventative therapy?. *Neurology*, 2004;63:886-891
18. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both randomized and non-randomised studies of health care interventions. *J. Epidemiol Community Health*, 1998;52:377-384
19. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med*, 2001;20:21-35
20. Taly AB, Muthane UB. Involvement of peripheral nervous system in juvenile Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 1992;85:272-275

### **3.2 ARTIGO 2**

#### **TÍTULO: PERIPHERAL POLYNEUROPATHY IN PARKINSON'S DISEASE: PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS**

Maria das Graças Loureiro C. Campêlo, Jovany Luis A Medeiros, Ailton de Souza Melo.

## **PERIPHERAL POLYNEUROPATHY IN IDIOPATIC PARKINSON'S DISEASE: PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS**

### **1. Authors**

Maria das Graças Loureiro C. Campêlo<sup>1</sup>, Jovany Luis A Medeiros<sup>2</sup>, Ailton S. Melo<sup>3</sup>

### **2. Institutions**

<sup>1</sup> Medicine School, Federal University of Campina Grande, Campina Grande, Brazil.

<sup>2</sup> Physiotherapy School, State University of Paraíba, Campina Grande, Brazil.

<sup>3</sup> Postgraduate Medicine and Health Program, Medicine School, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil.

### **3. Correspondence**

Maria das Graças Loureiro das Chagas Campêlo (gracas.loureiro@bol.com.br)

The cause of peripheral neuropathy that may affect individuals with Parkinson's disease (IPD) is controversial. **Objectives** -To identify the prevalence of peripheral polyneuropathy (PNP) and the factors associated with the presence of the PNP in IPD. **Methods** – A cross-sectional study. 66 subjects participated: 36 with Parkinson's disease and 30 controls without IPD. They were clinically evaluated for the presence of polyneuropathy and the nerve conduction study. We investigated the association between hyperhomocysteinemia, hypovitaminosis B12 (VB12) and the decrease of folic acid, levodopa use, the severity of Parkinson's disease and PNP. **Results** - Most participants had scores that suggested clinical neuropathy. Neuropathic alterations in the study of sensory and motor nerve conduction of peroneal and sural nerves was present– in 3% of controls and in 8% of patients with IPD. Homocysteine was higher in IPD patients than in controls, although with no significant difference. Low levels of VB12 were more frequent in controls 30% vs. 19.4%,  $p = 0.961$ . There was no association between the biochemical nor between the use of levodopa and PNP, which was associated with IPD. **Conclusion** - In our sample, neuropathic scores were higher among patients with IPD and was not associated with levodopa or hyperhomocysteinemia and / or vitamin B12 deficiency.

**Keywords:** Parkinson's disease, polyneuropathy, prevalence levodopa, homocysteine

## **INTRODUCTION**

Peripheral neuropathies (NP) are diseases that affect the peripheral nervous system and in adults are the fourth most common neurologic disease [1]. The prevalence of peripheral neuropathy in the general population is increased from 4% to 8% after 55 years of age[2].

The idiopathic Parkinson's disease (IPD) is the second most frequent neurodegenerative disease[3]. It affects 1% of the population above 60 years of age and 4% over 80. The neurodegenerative process affects the striatum as well as other areas outside the basal ganglia circuitry. It is presented with motor symptoms (resting tremor, muscular rigidity, bradykinesia and postural instability) resulting from the deficiency of dopamine and non-motor symptoms (depression, sleep, smelling and autonomic disturbance,).

In recent decades it has been found that some individuals with IPD may present involvement of the peripheral nervous system (PNS)[4-7] which aggravates the motor performance of these patients. Such engagement has been documented in some forms of parkinsonism [8] in individuals with IPD receiving treatment with the intestinal Duodopa infusion [9,10] and in patients undergoing treatment with oral levodopa. The prevalence of PNS involvement in IPD is not well defined. In some reports the prevalence changes of 10% to 55% [4,5] while others question if peripheral polyneuropathy can really occur [11].

There is no consensus on what causes polyneuropathy in IPD: if it is mere coincidence, if it is a result of treatment with LD, increase of homocysteine (HCY), increase of methylmalonic acid (MMA), the lack of vitamin B12 (VB12)[4,5,8,9] or if it is a result of the progression of the neurodegenerative process, as has been observed particularly in the later stages of the disease [6].

The aim of this study was to identify the prevalence of peripheral neuropathy in a patient sample with IPD and to define the factors associated with the presence of the neuropathy in particular, the role of LD, VB12, folic acid, HCY and MMA and the progression of Parkinson's disease.

## **MATERIAL AND METHOD**

### **Participants**

We conducted between August 2011 and November 2012 a cross-sectional study with control group gender and age-matched ( $\pm 3$  years).

Sixty-six participants were part of this study, and they were aged between 50 and 80. Thirty-six idiopathic Parkinson's disease patients diagnosed by the criteria of the Brain Bank in London, were randomly selected from 102 patients listed in the Central Exceptional Drug Dispensing (CEDMEX) City Campina Grande, Paraíba State, Brazil, met eligibility criteria and agreed to participate. The control group was composed of 30 individuals selected service stations in the Family Health Program in the city of Campina Grande. We excluded patients with a history of other neurological diseases; using amiodarone, metformin and dopamine blockers in the previous 12 months, patients with alcoholism, diabetes mellitus, thyroid disease, liver disease, kidney disease and cancer.

The sample size was calculated using the formula:  $n = (z\alpha)^2 \cdot p \cdot q / E^2$  assume a prevalence of PNP in the general population of 8.0%, study power of 95%, a significance level of 5% and the minimum sample size calculated was 113 individuals. Due to operational difficulties can not reach the ideal sample size, which was established in 66 subjects

This study was approved by the Ethics and Human Research of the HUAC UFCG-Paraíba, Brazil (register number:20101612-053). All participants signed an informed consent form.

## **Data Collection**

Data collection was conducted between August 2011 and November 2012, at the neurology outpatient clinic of the Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), of Federal University of Campina Grande (UFCG), Paraíba, Brazil. All the participants were questioned about epidemiological data and morbid past.

## **Evaluation of Peripheral Polyneuropathy**

All participants were evaluated by one neurologist and a group of students of the Medicina course of the UFCG who were trained to the questionnaires and neurological assessments. The clinical assessment consisted of medical history of possible risk factors for PNP, neurological examination and determination of the Toronto Clinical Scoring System (TCSS), the Neuropathy Symptom Score (NSS) and the Neuropathy Disability Score (NDS)

[12,13], these last two simplified version of NSS and NDS of Dyck et al. were used respectively, and validated by Moreira cols[13].

The Toronto Clinical Scoring System (TCSS): consists of a screening method for the PNP based on clinical history and neurological examination, with emphasis on sensory symptoms, in the deep reflexes and in the examination of sensation in the lower limbs (LL). The score ranges from a minimum of 0 (no neuropathy) to a maximum of 19 points. Six points (symptoms), eight points (reflexes) and five (sensitivity of the toes). In this study we allowed a score greater than or equal to 5 diagnostic criteria for PNP[12].

The Neuropathy Symptom Score (NSS): assesses the presence and number of neuropathic symptoms. Contains six items with questions about the characteristics and type of symptoms. The score ranges from 0 a 9 and the symptoms are graduated in light (3 to 4 points), moderate (5 to 6 points) and severe (7 to 9 points).

The Neuropathy Disability Score (NDS): assesses neurological signs in a systematic way. The items assess the achilles reflex, the vibratory, thermal and painful sensitivities hallux bilaterally. The score ranges from 0 to 10: 3 to 5 neuropathic light signals; 6 to 8 moderate and 9 to 10 severe.

### **Evaluation of Idiopathic Parkinson's Disease**

In the clinical evaluation of Parkinson's disease in the IPD participants group the age at symptom onset, diagnosis and onset of medical therapy for IPD were obtained. The dose and duration of use of L-DOPA were determined for each patient verified by patient questionnaire. The Hoehn & Yahr (HY) scale and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS II and III) were applied in all patients during “on” periods for the assessment of the staging disease, activities of daily living and motor impairment. The HY staging is a widely used global estimate of clinical aspects in IPD, consisting of five stages according severity levels: 1 and 2= mild; 3 =moderate and 4and 5=severe. The UPDRS is a composite scale consisting of four sections, in which most of the items are rated from zero (normal) to four (severely) affected: part I (UPDRS-I) consists of four items, assessing mentation, behavior and mood; part II (UPDRS-II) consists of thirteen items describing the ability to perform a number activities of daily living; part III (UPDRS-III) is a fourteen-item rating of motor signs and part IV (UPDRS-IV) rates complications of therapy

## **Eletctrophysiological evaluation**

Sensory conduction of sural nerve and motor conduction of the fibular nerve were administered in all patients, both bilaterally and in the laboratory of Clinical Neurophysiology Clinic Santa Maria, in Campina Grande - PB, following the protocol adopted by the American Academy of Neurology[15]. The examination was performed by a single neurophysiologist using Nicolet Biomedical Inc device of two channels (Madison, USA). The skin temperature was controlled before each test with a digital thermometer placed 1 cm from the first digital space of the foot. The temperature of the foot should be equal to or over 28°C for the examinations. Normal values of latencies, amplitudes and nerve conduction velocity potentials were recorded from the laboratory. As diagnostic criterion of PNP in nerve conduction study we adopted the presence of changes in latency or amplitude of potentials recorded in two nerves, symmetrically.

## **Biochemical Analysis**

All participants underwent laboratory tests: complete blood count, blood glucose, transaminases, urea, creatinine, TSH, cholesterol and triglyceride levels, to exclude causes of PNP, and dosages of VB12, folic acid, HCY in serum, and urine MMA. The dosage of HCY was performed by chemiluminescence and normal values established in 4.0 to 12.0 umol / L for men and 4.0 to 10.0 umol / L for women; dosages of VB12 and folic acid was performed by chemiluminescence and normal values established between 210.0 to 980.0 pg / mL for the VB12 and 3.0 to 17.0 ng / mL for folic acid. The MMA in urine was determined by the method of reaction of p-nitroaniline considering the reference values > 3.2 mmol creatinine in the urine as diagnostic VB12 deficiency.

## **Statistical Analysis**

Statistical analysis were performed using the statistical package SPSS version 17.0. For categorical variables frequencies were calculated, and quantitative variables the average and standard deviation. The t test for independent samples was used to compare data from clinical evaluations for PNP, the neurophysiological data of NCS and biochemical measurements between the control and IPD. The bivariate linear regression was used to analyse the association between the diagnostic parameters of the PNP and the use of



levodopa. The values of latencies and amplitudes of the potentials recorded in the nerve conduction studies, the clinical and biochemical data were analysed using the Pearson correlation test.

## RESULTS

The duration of IPD treatment ranged from 1-12 years ( $5.7 \pm 2.9$  years), 52.7% were in stages 2 and 2.5 of HY and disease duration was  $6.0 \pm 2.5$  years for women and  $5.5 \pm 3.4$  years for men. Thirty-two (88.9%) patients were taking levodopa, the dose of which ranged from 375 to 1500mg/day. The average age and level of education was similar in both groups. The demographic and clinical data of the patients are described in Table 1.

**Table 1.** Socio-demographic profile and clinical characteristics of participants in the control group and the group with Parkinson's.

		Control Group	Parkinson Group	p
<b>n</b>	Male	12	16	
	Female	18	20	
<b>Age</b>	Male	72.0±6.0	68.8±7.8	0.250
	Female	69.6±6.1	69.9±6.1	0.885
<b>Education</b>		5.9±5.2	5.1±3.7	0.460
<b>DPI Duration (years)</b>		NA	5.8±2.9	
<b>LD Doses (mg)</b>		NA	600.0±366.0	
<b>LD Time (years)</b>		NA	5.7±2.9	
<b>UPDRS II</b>		NA	14.4±6.9	
<b>UPDRS III</b>		NA	30.4±12.5	
<b>HY</b>		NA	2.1±0.7	

IPD = Idiopathic Parkinson Disease; NA = not applicable, UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale;HY=Hoehn & Yahr, LD= Levodopa, Values expressed in standard average and deviation. ( $p < 0.05$  obtained through t teste for independent samples).

The TCSS/NDS scores were significantly higher in IPD patients than in controls. The NSS was higher in IPD patients than in controls but with no significant difference between the groups (Table 2).

The most common symptoms were fatigue and cramps in the lower limbs in both the control group (40%) or IPD (50%). There was a predominance of alterations in achilles reflex (66.7% in the control group and 72.3% in the IPD, ( $t(64) = -1.97$ ,  $p = 0.052$ )) and vibratory sensitivity (56.7% in the control group and 69.4% in the IPD, ( $t(64) = -2.78$ ,  $p < 0.05$ )).

The results obtained in nerve conduction studies (NCS) were consistent with the PNP diagnosis in three patients of group IPD (8%), and with one individual of control group (3%) (Table 3).

Reduction of amplitude of the fibular nerves was observed in group IPD (the right (t (64) = 3.24, p <0.005) and left (t (64) = 0.33, p <0.05) (Table 3).

**Table 2.** Clinical assessment of peripheral polyneuropathy by the Toronto Clinical Scoring System, Neuropathy Symptoms Score and Neuropathy Disability Score

		Control Group		DPI Group		p		
		M±SD	n (%)	M±SD	n (%)		Total(%)	
TCSS	Without PNP	3.8±2.6	16 (53.3)	5.3±1.8	14 (38.9)	30 (45.5)	0.012*	
	With PNP		14 (46.7)		22 (61.0)			36 (54.5)
NSS	Without symptoms	3.4±2.4	10 (33.3)	4.4±1.6	5 (13.3)	15 (22.7)	0.052	
	Light		9 (30.0)		11 (30.6)			20 (30.3)
	Moderate		8 (26.7)		17(47.2)			25 (37.8)
	Severe		3 (10.0)		3 (8.3)			6 (4.5)
NDS	No signals	3.0±2.3	12 (40.0)	4.2±1.7	7 (19.4)	19(28.8)	0.026*	
	Light		14 (46.7)		19 (52.8)			33(50.0)
	Moderate		3 (10.0)		10 (27.8)			13(19.7)
	Severe		1 (3.3)		-			1(1.5)

M=Average; SD= standard deviation; PNP=Polyneuropathy Peripheral; NSS= Neuropathy Symptoms Scores; NDS= Neuropathy Disability Score; TCSS= Toronto Clinical Scoring System. (\*p<0.05 obtained through t teste for independent samples).

**Table 3.** Statistical analysis of the study nerve conduction in fibular and sural nerves.

Nerve		Control Group	DPI Group	p
Sural	Distal Latency	2.46±0.38	2.50±0.43	0.717
	Amplitude	10.90±5.21	10.47±3.57	0.695
	SCV	47.58±7.13	45.37±8.79	0.273
Fibular	Distal Latency	4.35±0.94	4.52±0.62	0.361
	Amplitude	7.07±2.57	5.27±2.05	0.002*
	MCV	45.61±3.75	45.11±3.19	0.557

IPD= Idiopathic Parkinson Disease; SCV= Sensory Conduction Velocity; MCV= Motor Conduction Velocity. Values expressed in standard average and deviation (\*p<0,005 obtained through t teste for independent samples).

These data show a dissonance between the diagnosis of PNP score by TCSS and the result of NCS. In this same sense, the regression test indicated no association between TCSS and the diagnosis of PNP in the sample ( $\phi = 0.23$ ). There was also no association between the use of LD and onset of neuropathy ( $\phi = 0.533$ ).

There was an increase in the levels of HCY in both groups (73.3% of the controls and 80.6% of parkinsonian) and reduced levels of VB12 (30% of the controls and 19.4% of parkinsonian patients). There were no changes in the levels of folic acid. The dosage of the MMA in the urine was negative in all participants. The t test for independent samples showed no statistical differences between groups for all substances assayed (Table 4). Similarly, no statistical differences were found between participants with and without PNP in IDP group (Table 5).

**Table 4.** Evaluation of levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid between the control and IDP group.

Variable	Control Group	IPD Group	p
Homocysteine( $\mu\text{mol/L}$ )	14.68 $\pm$ 5.77	16.01 $\pm$ 6.88	0.403
Vitamin B12 (pg/mL)	331.61 $\pm$ 213.17	343.52 $\pm$ 165.15	0.961
Folic Acid (ng/mL)	10.57 $\pm$ 3.86	10.51 $\pm$ 5.48	0.799
MMA (mmol)	0	0	-

Values expressed in average  $\pm$  standard deviation (p value obtained through t test for independent samples). IDP = Idiopathic Parkinson Disease.

**Table 5.** Evaluation of the levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid between IPD participants with and without PNP.

	IDP Group with PNP	IDP Group without PNP	p
Homocysteine( $\mu\text{mol/L}$ )	15.3 $\pm$ 3.0	15.4 $\pm$ 6.5	0.137
Vitamin B12 (pg/mL)	298.2 $\pm$ 64.98	341.2 $\pm$ 192.1	0.099
Folic Acid (ng/mL)	11.8 $\pm$ 6.0	10.4 $\pm$ 4.7	0.579

Values expressed in average  $\pm$  standard deviation (p value obtained through t test for independent samples). IDP = Idiopathic Parkinson Disease.

The measure of association between the results of nerve conduction studies and the values of biochemical analysis showed no association between levels of HCY, VB12, folic acid and diagnosis of PNP (coef. association = 0.30). Only the presence of IPD was associated

with the development of PNP (OR = 2.64), indicating a greater chance of developing PNP in patients with IPD (Table 6).

**Table 6.** Comparison of measures of association between NCS, biochemical and Parkinson's disease

<b>Variable</b>	<b>coef.c</b>	<b>Coef.001T</b>	<b>phi</b>	<b>RR</b>	<b>RC</b>	<b>pQui</b>	<b>applicable</b>
<b>Group</b>	0.104	0.104	0.104	2.52	264	0.40	-1
<b>HCI</b>	0.104	0.014	-0.014	0.88	0.88	0.91	-1
<b>Folic Acid</b>	0.032	0.032	-0.032	0.00	0.00	0.80	-1
<b>VB12</b>	0.14	0.144	-0.144	0.00	0.00	0.24	-1

Univariate analysis between NCS and HCY, folic acid, VB12 and Parkinson Disease. HCY= homocysteine; VB12= B12 vitamin; NCS= nerve conduction study.

Correlation analysis between TCSS, NSS, NDS, HY, UPDRS II, UPDRS III, HCY, VB12 and the results of nerve conduction study, of subjects in the IPD, showed only a negative correlation between amplitude of the peroneal nerve and HY scores ( $r = -0.337$ ,  $p < 0.05$ ) and NSS ( $r = -0.398$ ,  $p < 0.05$ ). Correlation analysis between TCSS, NSS, NDS, HCY and VB12 and results of nerve conduction study of the control group showed no correlation between these parameters and electrophysiological diagnosis of PNP.

## DISCUSSION

Our results showed that polyneuropathy may affect individuals with IPD and the prevalence was higher in the Parkinson group (8%) than in controls (3%), corroborating the results obtained by Toth et al, 2008, Chovancoca et al, 2009.

The peripheral nervous system involvement in IPD was something not contemplated until the 90's, when the first reports of the involvement of the SNP in IPD made by Taly and Muthane [16] arose in 1992. These authors described the commitment of the SNP on 11/29 subjects with juvenile parkinsonism, which showed a sensory-motor polyneuropathy with axonal degeneration. Subsequently, other reports have been made initially in cases of Autosomal Recessive Juvenile Parkinsonism (ARJP) and parkinsonism in other forms, such as Multiple System Atrophy (MAS)[8]. Thus opened up a new line of research within the

IPD, so that in the recent decade, studies have been conducted to establish the prevalence and cause of PNP in patients with IPD. The PNP affecting these patients is not fully understood.

We note that in the clinical evaluation of polyneuropathy employing validated instruments for clinical diagnosis of distal PNP (DPNP) and also used in tracking PNP other etiologies, including IPD [4], most participants showed signs and neuropathic symptoms, although the diagnostic confirmation of PNP only occurred in three individuals with IPD and one control.

This discordance between the clinical criteria (impairment of achilles and vibratory sensitivity reflexes) and neurophysiological study, can be partly explained first by the age of the participants, most of them were more than 60 years, and these changes may occur in these individuals, even in absence of PNP [13,17]; second the high frequency of symptoms suggesting neuropathy (pain, weakness, cramps) could be due to other common causes in this age[13] and the some sensitive symptoms can be result from peripheral deafferentation[14] . Another reason for this discrepancy is that NCS has greater sensitivity and specificity in confirming the involvement of large fibers, however, involvement of thin fibers can not be diagnosed by this method[14].

In nerve conduction study the decrease in CMAP amplitude of peroneal nerves was the main change found, which associated with decreased achilles reflex and vibration sensitivity with preservation of proprioception, confirmed the diagnosis of a sensory motor axonal polyneuropathy. A similar result was found by Okuma et al., in patients with ARJP, and also by Toth et al, 2008, Chovancova, 2009 which studied individuals with IPD compared with controls: without IPD, with PNP of defined etiologies and healthy.

As a possible factor for the development of PNP in Parkinson patients has been suggested the prolonged use of LD, that would lead to hyperhomocysteinemia and also to the VB12 deficiency, which is a complication of long term use of high doses of LD[17], since it acts as an important vitamin cofactor in the remethylation reaction of HCY and may be reduced by increased use during this reaction, favoring the formation of HCY and MMA its metabolites that have toxicity for the nervous system[2,19,20].

This study evaluated the possible association between VB12 deficiency, elevated HCY, the MMA, dosage and duration of use of levodopa in an attempt to define the true cause of the PNP that patients with IPD may present. Although the sample was small 3/36 with IPD and 1/30 controls, the results showed no association between these parameters and the development of neuropathy. The serum VB12 was normal in all three affected (minimum of

228 up to 367). Increased HCY was observed in all patients with the PNP including IPD holder that did not make use of LD and control.

The duration of disease was the only factor that favored the development of neuropathy, since all had five or more years of disease. The individual with longer disease duration and treatment (12 years) was in advanced stage 4 points on the scale of HY and had greater motor impairment (66 points in UPDRS III) suggesting that the progression of the neurodegenerative process probably can cause the neuropathy. Our results agree with those found for Chovancova et al, 2009, but does not corroborate with the results obtained by Toth et al, 2008, that in two studies pointed as cause of PNP the increase in the MMA, resulting from VB12 deficiency that individuals presented and that could be associated with prolonged use of levodopa. This combination of the use and development of the LD PNP had also been challenged by other authors[11] who did not confirm the results obtained by Toth et al.

In our study the dose of MMA was performed in urine and all results were negative. The dosage of MMA is an exam that has higher sensitivity and specificity (S/E) for the diagnosis of VB12 deficiency, especially when carried in the blood, but as it is a higher cost, it was not part of the routine investigation of VB12 deficiency, and therefore, was not performed in this study, although two thirds individuals affected by the PNP had VB12 lower limit of normal (228 and 244pg/mL).

In this study we chose to achieve reduced nerve conduction study, first because the objective was to study the peripheral polyneuropathy, and in most cases the PNP initially affect the lower limbs, affecting the upper limbs afterwards, and performing of a longer examination increases the risk of getting a higher number of false-positive results. Secondly, we follow the simplified protocol adopted by the American Academy of Neurology, which define that for the DPNP diagnosis, the study of the nerve conduction should be performed initially on sural sensory nerve on the and motor peroneal of a lower member since the study these nerves are more sensitive to detect PNP distal symmetric [13].

The changes in the peroneal and sural nerves observed in individuals with IPD did not meet the criteria for the diagnosis of PNP, but may be evidence of PNS impairment, will may be evidenced by the progression of the disease, indicating the need for monitoring progression of these individuals as they may be predisposed to develop peripheral neuropathy. Another explanation may be the fact that the majority of participants being elderly and they can present symptoms, signs and abnormalities in peripheral nerves of low limb even in absence of PNP [13,17].

## CONCLUSION

Peripheral polyneuropathy is a condition that can affect individuals with idiopathic Parkinson's disease and the prevalence is greater in IPD than controls subjects without IPD. In our study definite conclusions about determinants of the PNP was not possible because the small numbers of patients analyzed was not sufficient to define the cause of the PNP. It is probably that the PNP is consequence of the duration and progression of the neurodegenerative process, rather than the deficiency of vitamin B12 and / or increase its metabolites, homocysteine and methylmalonic acid or use of levodopa.

This study present some limitations:

1. The number of evaluated patients was short;
2. The individuals with IPD in advanced phase of the disease were not include and it is probable that the inclusion of individuals with higher staging we could have detected more prevalence of PNP.
3. The symptoms of pain, fatigue, bone and muscular disorders are frequent in olders individuals and may act as confounders, increasing the clinical false-positive results.

## REFERENCES

- [1]. Nascimento OJM, Freitas MRG. **Neuropatias periféricas**: Programa de Educação Médica Contínua em Neuropatias Periféricas, 2001; Fascículo: 1 Cap 1:1.
- [2]. Misra UK, Kalita J e Nair P. Diagnostic approach to peripheral neuropathy. **Annals of Indian Academy of Neurology**, 2008; 11(2):89-97.
- [3]. Andrade LA. F.; Azevedo-Silva, S.M. Tratamento da Doença de Parkinson. In: Teive HAG, ed. **Doença de Parkinson**: um guia prático para pacientes e familiares. São Paulo: Lemos editorial, 2000.
- [4]. Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in parkinson's disease. **Mov. Disord**, 2008;23:1850-1859.
- [5]. Toth C; Brethaupt, K.; Ge S; Duan, Y.; Terris, J.M.; Thiessen, A.; et al. Levodopa, merthylmalonic acid, and neuropathy. In: idiopatic Parkinson. **Ann Neurol**, 2010; vol 68: 28-36

- [6].Chovancova Z, Kanovsky P, DufeK J, Nevrlly M, Otruba P. Peripheral nerve involvement and severity of motor disorder in Parkinson disease: a correlation study. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.** 2009, 153(1):59-62.
- [7]. Müller T, Renger K, Kuhn W. Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal neurodegeneration. **Arch Neurol**, 2004; 61:657-60.
- [8]. Okuma Y, Hattori N, M. Yoshikuni. Sensory neuropathy in autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2). **Parkinsonism and Relat Disorders**, 2003, 313-314.
- [9].Manca D, Cossu G, Murgia D et al., Reversible cephalopathy and axonal neuroathy in Parkinson's disease during duodopa therapy. **Mov disord**, 2009; 24:2293-2294.
- [10].Urban PP, Wellach I, Faiss S, Layer P, Rosenkraud T et al., Subacute axonal neuropathy in Parkinson disease with cobalamin and vitamin B6 deficiency under duodopa therapy. **Mov disord**, 2010; 25: 1748-1752.
- [11].Montastruc JL, Lacroix I, Olivier P, Sommet A and Senard JM. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson disease: a pharmacological and pharmacovigilance point of view. **Mov disord**, 2010, 25: 660-661.
- [12].Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2002; 25: 2048-2052.
- [13].Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M et al., Tradução para o português e avaliação da confiabilidade e uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. **Arq. Bras Endocrinol Metab**, 2005, vol.49(6).
- [14].Nolano M, Provitare V, Estraneo A, Selim MM et al. Sensory deficit in Parkinson disease: evidence of a cutaneous denervation. **Brain**, 2008;131:1903-1911
- [15]. England JD, Gronth GS, Franklin G et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research. **Neurology** 2005, 64: 199-207.
- [16]. Taly AB, Muthane UB. Involvement of peripheral nervous system in juvenile Parkinson's disease. **Acta Neurol Scand**, 1999, 85:272-275.
- [17].Grandini DL, Nóbrega JAM e Juliano Y. Valores normais das velocidades de condução nervosa em um grupo de 101 pessoas. **Arq. Neuropsiquiatr**, 1992, 50(1):50-55.
- [18].Miller Jw, Selhub J, Nadeau MR Et al. Effect of l-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. **Neurology**, 2003, 60:690-695
- [19] Diaz-Arrastia R . Homocysteine levels and neurologic disease. **Arch Neurol**. 2000; 57: 1422-1427
- [20]. Rogers JD, Sanchez-Saffon, Frol AB and Diaz-Arrastia R. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa. **Arch Neurol**. 2003; 60:59-64



## 4 CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos neste estudo podemos concluir que:

1. A Polineuropatia periférica pode acometer indivíduos com doença de Parkinson idiopática com maior frequência que os indivíduos da mesma faixa etária e sexo;
2. Existem evidências de que a PNP esteja associada ao tempo de doença, visto que os indivíduos acometidos neste estudo tinham mais de cinco anos de doença;
3. Não encontramos respaldo para atribuir a presença da PNP ao uso da Levodopa;
4. Não houve comprovação de que a deficiência de vitamina B12 ou a elevação da homocisteína sejam a causa da polineuropatia.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste estudo procuramos definir a prevalência da polineuropatia na DPI e os fatores associados ao surgimento da PNP, porém, não foi possível confirmar as correlações descritas em alguns estudos entre o uso da levodopa, a deficiência da VB12, o acúmulo de HCl, do AMM e a polineuropatia, o que pode ter sido decorrente do número pequeno de participantes. Isto aponta para a necessidade de que novos estudos devam ser realizados, procurando-se ampliar o tamanho da amostra, os métodos de diagnóstico, para procurar esclarecer as dúvidas remanescentes.

## 6 PERSPECTIVAS DE ESTUDO

Após análise dos resultados deste estudo, as perspectivas futuras e propostas de estudos são as observadas abaixo.

1. Prosseguir o *follow up* dos indivíduos avaliados neste estudo, reavaliando-os para ver se irão desenvolver a PNP, visto que, alguns apesar de não terem confirmação pelo estudo de condução nervosa da PNP, apresentaram sintomas sugestivos de neuropatia e alterações em alguns parâmetros da eletoneuromiografia (diminuição da amplitude do PAMC, PANS);
2. Prosseguir a investigação iniciada com este estudo ampliando a amostra e incluindo indivíduos com maior estadiamento na DPI, para definir se a tempo de doença é o principal fator associado ao desenvolvimento da PNP, como ficou evidenciado neste estudo;
3. Elaborar projeto de pesquisa incluindo os indivíduos estudados com sintomas neuropáticos, para realização de biópsia de pele, a fim de procurar definir se as alterações sensitivas observadas, podem ser decorrentes do acometimento de fibras finas não diagnosticadas pela EMG ou de origem central.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Teive HAG. Doença de Parkinson: conceitos gerais. In: Teive HAG, ed. **Doença de Parkinson: um guia prático para pacientes e familiares**. São Paulo: Lemos editorial, 2000
2. Lang, A.E.; Lozano, A.M. Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 1998; 339(15):1044-1053
3. Rajput, A.H.; Offord, K.; Beard, CM.; Kurland, L.T. Epidemiology of Parkinsonism: incidence, classification, and mortality. **Ann Neurol** 1984;16:278-282.
4. Braak, H; Del Tredici, K.; Rüb, U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging** 24, 2003: 197-211
5. Barbosa, ER.; Sallem, F.A.S. Doença de Parkinson- diagnostic. **Revista Neurociências**, 2005; 13(3):158-165
6. Barbosa, E.R.; Melo, L.M. Importância das manifestações não motoras da Doença de Parkinson. **Revista Neurociências** 2007;15(1):49-59
7. Abbruzzese, G.; Pigullo, S.; Schenone, A.; Bellone, E.; Marchese, R.; di Maria, E.; Benedetti, I et al. Does parkin play role in peripheral nervous system. A family report. **Mov disord**, 2004;18:978-981
8. Taly, A.B.; Mutane, U.B. Involvement of peripheral nervous system juvenile Parkinson's disease. **Acta Neurol Scand**, 1992; 85: 272-275
9. Chovancova, Z.; Kanovsky, P.; Dufek, J; Nevrlý, M, Otruba, P. Peripheral nerve involvement and severity of motor disorder in Parkinson's Disease: a correlational study. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**. 2009; 153(1): 59-62
10. Toth, C; Brown, M.S.; Furtado, S.; Suchowersky, O.; Zochodne. D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. **Mov Disord**. 2008; (13): 1850-1859
11. Müller, T. Possible treatment concepts for the levodopa- Related hyperhomocysteinemia. Cardiovascular. **Psychiatry and Neurology**, 2009
12. Toth C; Brethaupt, K.; Ge S; Duan, Y.; Terris, J.M.; Thiessen, A.; et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy. In: idiopathic Parkinson. **Annals of Neurology**, 2010; vol 68: 28-36
13. Martyn, C.N.; Hughes, R.A. Epidemiology of peripheral neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 1997; 62:310-8
14. Xuan, K.; Eugene, A. L; Frisso, A. P; Shai, N. G. Utilization of Nerve Conduction Studies for the Diagnosis of Polyneuropathy in Patients with Diabetes: A Retrospective Analysis of a Large Patient Series. **J Diabetes Sci Technol**. 2008 March; 2(2): 268-274.

15. Morens, D.A.M.; Davis, J.W.; Grandinetti, A.; Ross, G.W.; Popper, J.S.; White, L.R. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-age men. **Neurology**, 1996;46:1044-50
16. Bril, V.; Perkins, B. A. Validation of the Toronto Clinical scoring System for Diabetic polyneuropathy. **Diabetics Care**, 25:2048-2052, 2002

## **ANEXOS**

## ANEXO A

## PARECER DO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - CEP  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFPG  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - HUAC



## DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que em reunião de 03/ 03/ 2011 foi aprovado o Projeto de Pesquisa: Neuropatia Periférica na Doença de Parkinson.

Projeto a ser realizado no período de: Março de 2011 a Outubro de 2011.

Estando o pesquisador ciente de cumprir integralmente os itens da Resolução nº. 196/ 96 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que dispõe sobre Ética em Pesquisa que envolve seres humanos, podendo sofrer penalidades caso não cumpra com um dos itens da resolução supra citada.

Após conclusão da pesquisa deve ser encaminhado ao CEP/ HUAC, em 30 dias (trinta dias), relatório final de conclusão, antes de envio do trabalho para publicação. Haverá apresentação pública do trabalho no Centro de Estudos HUAC em data a ser acordada entre pesquisador e CEP/ HUAC.

*Karynna M. Barros da Nóbrega*  
Karynna Magalhães Barros da Nóbrega  
Coordenadora CEP/ HUAC/ UFPG.

Campina Grande - PB, 04 de Março de 2011.

*Recebi*  
*[Signature]*  
10/3/11

Rua.: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José, Campina Grande – PB.  
Telefone.: (83) 2101 – 5545. E-mail.: [cep@huac.ufcg.edu.br](mailto:cep@huac.ufcg.edu.br)

**ANEXO B****ESCORE DE TORONTO**

<b>ESCORE DOS SINTOMAS</b>	<b>ESCORE DOS REFLEXOS</b>	<b>ESCORE DO TESTE DE SENSIBILIDADE</b>
PÉS	REFLEXOS PATELARES	PICADA DA AGULHA
DOR	REFLEXOS AQUILEUS	TEMPERATURA
DORMÊNCIA		TATO
FORMIGAMENTO		VIBRATÓRIA
FRAQUEZA		CINESTÉSICA
ATAXIA		
SINTOMAS NOS MMSS		

Os testes de sensibilidade foram realizados no 1º dedo. Escore dos sintomas: 0=ausente  
1=presente;. Escore dos reflexos: 0=normal; 1=diminuído; 2=ausente. Escore dos testes  
sensibilidade= 0=normal; 1=anormal

Escore total varia de: 0= normal a 19=máximo

---

Bril V, Perkins Bruce A. Validation of the Toronto Clinical scoring System for Diabetic polyneuropathy. Diabetics Care 25:2048-2052, 2002



## ANEXO C

## ESCORE DE SINTOMAS NEUROPÁTICOS

1.O senhor (a) tem experimentado dor ou desconforto nas pernas?	( ) Se NÃO, interromper a avaliação ( ) Se SIM, continuar a avaliação	
2. Que tipo de sensação mais te incomoda? Descrever os sintomas se o paciente não citar nenhum destes)	( ) Queimação, dormência ou formigamento ( ) Fadiga, câimbras ou prurido	2pt 1pt
3. Qual a localização mais frequente desse (sintoma descrito)?	( ) Pés ( ) panturrilha ( ) Outra localização	2pt 1pt 0pt
4. Existe alguma hora do dia em que este (sintoma descrito) aumenta de intensidade?	( ) Durante a noite ( ) Durante o dia e a noite ( ) Apenas durante o dia	2pt 1pt 0pt
5. Este(a) (sintoma descrito) já o(a) acordou durante a noite?	( ) Sim ( ) Não	1pt 0pt
6. Alguma manobra que o(a) senhor(a) realiza é capaz de diminuir este(a) sintoma descrito? (Descrever as manobras para o paciente se ele não citar nenhuma delas)	( ) Andar ( ) Ficar de pé ( ) sentar ou deitar	2pt 1pt 0pt

**Escore Total \_\_\_\_\_ Leve/Moderada/Grave**

Um escore de 3 a 4=sintomas leves; 5 a 6=sintomas moderados; 7 a 9=sintomas graves

Young MJ, Boutton AJM, Mocleod AF e cols.

Tradução: Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M e cols.

**ANEXO D****ESCORE DE COMPROMETIMENTO NEUROPÁTICO**

<b>PARÂMETRO</b>		<b>DIREITO</b>	<b>ESQUERDO</b>
<b>REFLEXO AQUILEU</b> <b>2=ausente;1=diminuido;</b> <b>0=normal</b>			
	<b>VIBRATÓRIA</b>		
<b>SENSAÇÃO</b>	<b>DOLOROSA</b>		
	<b>TÉRMICA</b>		

Escore Total: \_\_\_\_\_ Classificação: Leve/Moderada/Grave

Pontuação: 3 a 5=Sinais neuropáticos Leves; 6 a 8= S.Moderados; 9 a 10=S.Graves

Critérios diagnósticos:

Neuropatia periférica: ( ) sim ( ) não

Sinais moderados com ou sem sintomas= presença de neuropatia periférica

Sinais leves com sintomas moderados= presença de neuropatia periférica

Sinais leves sozinhos ou com sintomas leves=não são suficientes p/ o diagnóstico de neuropatia periférica

## ANEXO E

### ARTIGOS SISTEMATIZADOS

1. Okuma Y, Hattori N, Mizuno Y. Sensory neuropathy in autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2). *Parkinsonism and Related Disorders*, 2003, 313-314.
2. Ohsawa Y, Kurokawa K, Sonoo M, Yamada H, Hemmi S, Iwatsuki K, Hagiwara H, Murakami T, Shirabe T, Shimizu T, and Sunada Y. Reduced amplitude of the sural nerve sensory action potential in PARK2 patients. *Neurology* 2005;65:459-462
3. Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov. Disord*, 2008; 23:1850-1859
4. Toth C, Breithaupt K, Ge S et al. Levodopa, Methylmalonic Acid, and Neuropathy in Parkinson disease. *Ann Neurol*, 2010; 67:28-36
5. Chovancova Z, Kanovsky P, Dufek J, Nevrlý M, Otruba P. Peripheral nerve involvement and severity of motor disorder in Parkinson disease: a correlation study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009, 153(1):59-62
6. Manca D, Cossu G, Murgia D et al. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during duodopa therapy. *Mov. Disord*, 2009; 24:2293-2294
7. Urban PP, Wellach I, Faiss S, Layer P, Rosenkranz T, Knop K and Weis J. Subacute axonal neuropathy in Parkinson's disease with cobalamin and vitamin B6 deficiency under duodopa therapy. *Mov. Disord*, 2010; 25:1748-1752
8. Klostermann F, Jugel C, Müller T and Marzinzik F. Malnutritional neuropathy under intestinal levodopa infusion. *J. Neural Transm*, 2012; 119:369-372
9. Santos-Garcia D, Macias M, Llana M, Grande M and de la Fuente-Fernández R. Serum vitamin B12 and folate levels in Parkinson's disease patients treated with duodenal levodopa infusion. *Mov. Disord*, 2011; 26:559
10. Mancini F, Calandrella D, Del Fante M et al. Symptomatic neuropathy in Parkinson's disease patients during duodenal levodopa infusion treatment. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2012; S129
11. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*, 1993; 270:2693-2698
12. Müller T, Renger K, Kuhn W. Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal neurodegeneration. *Arch Neurol*, 2004; 61:657-60.
13. Rajabally Ya, Marty FRCP, Jean BSC. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology*, 2011; 77(22):1947-1950

14. Nolano M, Provitera V, Estraneo A, Selim MM, Caporaso G, Stancanelli A, Saltalamacchia AM, Lanzillo B, and Santoro L. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain*, 2008, 131:1903-1911.
15. Miller J.W, Selhub J, Nadeau M.R, Thomas C.A, Feldman R.G, and Wolf P.A. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients. Relationship to B-vitamin status. *Neurology*, 2003;60:1125-11-29
16. Müller T, Kuhn W. Tolcapone decreases plasma levels of S-adenosyl-L-homocysteine and homocysteine in treated Parkinson's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006,62: 447-450
17. Postuma RB and Lang AE. Homocysteine and levodopa should Parkinson disease patients receive preventative therapy?. *Neurology*, 2004;63:886-891
18. Taly AB, Muthane UB. Involvement of peripheral nervous system in juvenile Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 1992;85:272-275
19. Abbruzzese G, Pigullo S, Schenone A, et al. Does parkin play a role in the peripheral nervous system? A family report. *Mov Disord*, 2004; 19(8):978-81
20. Byrne E, Thomas pk, Zilkha KJ. Familial extrapyramidal disease with peripheral neuropathy. *J.Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45(4):372-4
21. Rohatgi A, Kulshrestha M Sachdeva S. Familial parkinsonism with peripheral neuropathy. *J.Assoc Physicians India*; 2000, 48(7):752-3

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A

### QUESTIONÁRIO DE DADOS EPIEMIOLÓGICOS E HISTÓRICO DE SAÚDE

Caso n°: \_\_\_\_\_ Data da avaliação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
 Registro no HUAC n° \_\_\_\_\_  
 Nome: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Sexo : 1. Masc. 2.Fem. Estado civil : 1.solteiro 2.casado 3. Separado/ divorciado  
 4.viúvo 5.outro  
 Cor: 1.branco 2.negro 3.pardo  
 Profissão: \_\_\_\_\_ Se aposentado: prof. Anterior \_\_\_\_\_  
 Escolaridade: \_\_\_\_\_ Renda familiar: 1. 1SM 2.>1≤2SM 3.>2≤3SM  
 4.>3≤4SM 5.>5SM

Endereço residencial:  
 Rua: \_\_\_\_\_  
 Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_  
 Telefone residencial: \_\_\_\_\_ Telef.Celular \_\_\_\_\_ Telef.recados \_\_\_\_\_  
 Nome do parente/responsável: \_\_\_\_\_  
 Endereço residencial: Rua \_\_\_\_\_  
 Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_  
 Telefone residencial: \_\_\_\_\_ Telef.Celular \_\_\_\_\_ Telef.recados \_\_\_\_\_

### HISTÓRICO DA SAÚDE

1. Idade de início dos sintomas \_\_\_\_\_ 2. Idade do diagnóstico \_\_\_\_\_
3. Sintoma inicial 1. ( ) Tremor 2. ( ) Rigidez 3. ( ) Bradicinesia 4. ( ) Não lembra
4. Lado que surgiu o primeiro sintoma 1. ( ) direito 2. ( ) esquerdo 3. ( ) os dois  
4. ( ) não lembra
5. Casos semelhantes na família 0. Não 1. Sim 2. Não sabe
6. Quem ? 1. ( ) pai 2 ( ) mãe 3. irmão(ã) 4. tio(a) 5. ( ) avô(avó)
7. Há quanto tempo começou o tratamento para DP \_\_\_\_\_
8. Está tomando algum medicamento para DP? 0. Não 1. Sim
9. Qual (is) medicamento(s) está usando e a dose?  

Nome	Dose	Intervalo de dose
1. _____		
2. _____		
3. _____		
4. _____		
10. Já fez uso de medicamentos para DP no passado? 0. não 1. sim
11. Quais?  

Nome	Dose	Intervalo de dose
1. _____		
2. _____		
3. _____		
12. Caso tenha interrompido a medicação, qual foi o motivo?  
1. efeito colateral \_\_\_\_\_ 2. Médico  
mandou parar 3. Achou que estava curado 4. custo 5. Não lembra
13. Já usou algum dos medicamentos listados abaixo? Se sim, quais?  
1. flunarizina/cinarizina 2. haldol 3. neozine 4. Amiodarona 5. metformina
14. Apresenta alguma outra doença diagnosticada? 0. não 1. Sim caso sim, quais?

- |                    |                          |                |
|--------------------|--------------------------|----------------|
| 1.diabetes melitos | 6.insuficiência cardíaca | 11.depressão   |
| 2.hipotireoidismo  | 7.arritmia               | 12.epilepsia   |
| 3.hipertireoidismo | 8.AVC                    | 13. Reumatismo |
| 4.HAS              | 9.hepatopatia            |                |
| 5.angina           | 10.insuficiência renal   |                |

15. Faz uso de algum outro medicamento, além dos usados para DP? Se sim, quais?

Nome	Dose
------	------

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_

16. O Sr(a) apresenta algum destes sintomas? 0.não 1. Sim, quais?

1.fraqueza nas pernas 2. Dificuldade para subir degraus 3. Dormência nos MMII ou MMSS  
4.queimação nos MMII ou MMSS 5.picadas nos MMII ou MMSS 6. Às vezes perde o chinelo e não nota

17. O senhor (a) fuma? 0.não 1.sim

18. Se fuma, há quantos anos? \_\_\_\_\_ 19. Quantos cigarros/dia \_\_\_\_\_

20. Foi fumante 0-Não 1-Sim

21. Quando parou de fumar\_ \_\_\_\_\_ 22. Quanto tempo fumou \_\_\_\_\_

23.Faz uso de bebidas alcoólicas? 0. Não 1. Sim

24. Frequência que toma bebidas alcoólicas \_\_\_\_\_

25.Foi etilista? 0.não 1. Sim 26. Quando parou? \_\_\_\_\_ 27. Quanto tempo bebeu? \_\_\_\_\_

**APÊNDICE B**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Grupo Parkinson**

**Universidade Federal de Campina Grande**  
**HUAC – Hospital Universitário Alcides Carneiro**

**ESTUDO: NEUROPATIA PERIFÉRICA NA DOENÇA DE PARKINSON**

*Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.*

**Durante a leitura do documento abaixo, fui informado (a) de que poderei, a qualquer momento, interromper para fazer perguntas, tirar minhas dúvidas e solicitar maiores esclarecimentos.**

Eu, \_\_\_\_\_, portador (a) da cédula de identidade \_\_\_\_\_, fui convidado (a) pela Professora Maria das Graças Loureiro das Chagas, médica, com o registro 2416 no Conselho Regional de Medicina da Paraíba, professora da Disciplina de Neurologia da Unidade Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, para participar do projeto de pesquisa com o título “**NEUROPATIA PERIFÉRICA NA DOENÇA DE PARKINSON**”. Nesse estudo, coordenado pela Professora: Maria das Graças Loureiro das Chagas Campêlo, e orientado pelos professores: Dr. Ailton de Sousa Melo CRM-BA n<sup>o</sup>, professor da Universidade Federal da Bahia e pelo professor: Dr. Jovany Luis Alves de Medeiros CRM-PB n<sup>o</sup> 1682 , professor da Universidade Estadual da Paraíba, fui selecionado por sorteio através do número do meu cadastro no CEDMEX (Central de Distribuição de Medicamentos Excepcionais), para participar desse projeto de pesquisa.

A Dra. Graças me esclareceu que a pesquisa irá avaliar a possibilidade da doença de Parkinson causar comprometimento do Sistema Nervoso Periférico (SNP), determinado quadro de Neuropatia Periférica que poderá influenciar no meu desempenho motor, e interferir na minha qualidade de vida.

Outra informação da pesquisadora foi que ao assinar este documento responderei a um questionário sobre os meus dados sócio-demográficos (idade, sexo, estado civil, profissão, renda familiar, procedência, hábitos) e, outro questionário sobre meu histórico de saúde (doenças anteriores e atuais, sinais e sintomas referentes a DP, a NP, medicamentos em uso e usados anteriormente) que serão aplicados pelos acadêmicos do curso de Medicina da



Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Fui informado (a) também, que serei submetido (a) ao exame clínico e neurológico que serão realizados pela Dra. Graças e/ou pelos acadêmicos do curso de Medicina da UFCG com a supervisão da mesma.

Fui comunicado (a) que haverá necessidade de realizar alguns exames laboratoriais para que identificar os fatores causais do comprometimento do SNP na DP. Estes exames serão realizados em laboratórios credenciadas pelo SUS, e serão previamente agendados pela equipe do projeto. A amostra de sangue, 8 a 10 ml, será coletada de uma veia no braço, com o uso de agulha e seringa descartáveis, que depois do uso serão jogadas no lixo. A Prof<sup>a</sup> Graças Loureiro também disse-me que a sensação de dor durante o ato de colher o sangue na veia do braço varia de pessoa para pessoa. Algumas pessoas podem “perder os sentidos” ou desmaiar quando vêm sangue. Outras pessoas ainda podem ter hematomas (ou “calombo de sangue”) no local de retirada de sangue no braço, devido ao sangue que saiu da veia, mas que esse problema é passageiro na grande maioria das pessoas que o tem e que pode ser mais rapidamente resolvido colocando compressas com água gelada de 4 a 6 vezes por dia no local da retirada.

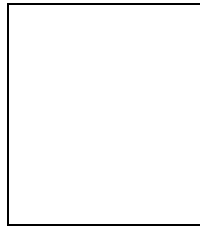
Fui comunicado (a) que haverá necessidade de realizar exame para estudar o funcionamento dos nervos periféricos e detectar se a DP da qual sou portador está causando comprometimento nos meus nervos periféricos. O exame é a ELETRONEUROMIOGRAFIA, que será realizada pelo Prof. Dr Jovany Luis Alves de Medeiros, sem ônus para mim. Durante a realização deste exame serão colocadas agulhas sobre os grupos musculares a serem avaliados e serão aplicadas pequenas descargas elétricas que poderão causar algum desconforto, que será transitório, e que não existe risco de causar maiores danos para mim. Todo material utilizado durante o exame será descartável.

Fui informado (a) que a qualquer momento poderei deixar de participar da pesquisa segundo a minha vontade sem prejuízo algum para meu tratamento ou atendimento. Estou esclarecido (a) de que todos os dados por mim fornecidos e os resultados dos exames possivelmente realizados serão confidenciais. E caso a pesquisa seja publicada em revista médica, não serei identificado (a), ou seja, não constará o meu nome, endereço ou qualquer outra forma de identificação.

Foi explicado que, se houver alguma dúvida relacionada com a pesquisa poderei entrar em contato, com Dra. Maria das Graças Loureiro das Chagas Campêlo, através dos seguintes telefones: (83) 3322-4895- ou (83) 88897485.

Este documento foi lido em voz alta, de forma pausada e interrompida para os devidos esclarecimentos sobre as perguntas que pude fazer e assim, concordo em participar da pesquisa.

**POR TER DIFICULDADE DE LER O QUE ESTÁ ESCRITO ACIMA, DECLARO QUE A Dra. GRAÇAS LOUREIRO FEZ A LEITURA PARA MIM, DE FORMA PAUSADA E CLARA, ESCLARECEU TODAS AS MINHAS DÚVIDAS E, COMO CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA, DISPONHO-ME A COLOCAR A MINHA IMPRESSÃO DIGITAL DO DEDO POLEGAR DIREITO NO QUADRO ABAIXO.**



Campina Grande, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

NOME: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

**TESTEMUNHAS**

1- NOME: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

2- NOME: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_

**MARIA DAS GRAÇAS LOUREIRO DAS CHAGAS CAMPÊLO**

**CPF: 132551264-87 / CRM-PB 2416**

**APÊNDICE C**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Grupo Controle**  
**Universidade Federal de Campina Grande**  
**HUAC - Hospital Universitário Alcides Carneiro**

---

**ESTUDO: NEUROPATIA PERIFÉRICA NA DOENÇA DE PARKINSON**

*Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.*

**Durante a leitura do documento abaixo, fui informado (a) de que poderei, a qualquer momento, interromper para fazer perguntas, tirar minhas dúvidas e solicitar maiores esclarecimentos.**

Eu, \_\_\_\_\_, portador (a) da cédula de identidade \_\_\_\_\_, fui convidado (a) pela Professora Maria das Graças Loureiro das Chagas, médica, com o registro 2416 no Conselho Regional de Medicina da Paraíba, professora da Disciplina de Neurologia da Unidade Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, para participar do projeto de pesquisa com o título “**NEUROPATIA PERIFÉRICA NA DOENÇA DE PARKINSON**”. Nesse estudo, coordenado pela Professora: Maria das Graças Loureiro das Chagas Campêlo, e orientado pelos professores: Dr. Ailton de Sousa Melo CRM-BA n<sup>o</sup>, professor da Universidade Federal da Bahia e pelo professor: Dr. Jovany Luis Alves de Medeiros CRM-PB n<sup>o</sup> 1682, professor da Universidade Estadual da Paraíba, fui convidado (a) a participar do grupo de comparação do estudo citado acima, por ser parente e/ou acompanhante do paciente Sr(a) \_\_\_\_\_, portador (a) da DP e que irá participar desse mesmo estudo.

A Dra. Graças me esclareceu que a pesquisa irá avaliar a possibilidade da doença de Parkinson causar comprometimento do Sistema Nervoso Periférico (SNP), determinando quadro de Neuropatia Periférica que poderá influenciar no desempenho motor e interferir na qualidade de vida do portador de DP, e que, para se descobrir e identificar os fatores que determinam este comprometimento, é importante que, se tenha um grupo de indivíduos sem DP para comparar os sintomas, as formas de apresentação e as alterações detectadas nos exames que serão realizados durante a investigação. Desta forma, poderei ajudar a definir meios que poderão diagnosticar precocemente a NP em indivíduos com DP permitindo que,

medidas preventivas e terapêuticas possam ser adotadas, minimizando o impacto negativo que a NP causa na vida dos indivíduos com DP.

Outra informação da pesquisadora foi que ao assinar este documento responderei a um questionário sobre os meus dados sócio-demográficos (idade, sexo, estado civil, profissão, renda familiar, procedência, hábitos) e, outro questionário sobre meu histórico de saúde (doenças anteriores e atuais, sinais e sintomas referentes a NP, medicamentos em uso e usados anteriormente) que serão aplicados pelos acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Fui informado (a) também, que serei submetido (a) ao exame clínico e neurológico que serão realizados pela Dra. Graças e/ou pelos acadêmicos do curso de Medicina da UFCG com a supervisão da mesma.

Fui comunicado (a) que haverá necessidade de realizar alguns exames laboratoriais para que identificar os fatores causais do comprometimento do SNP. Estes exames serão realizados em laboratórios credenciadas pelo SUS, e serão previamente agendados pela equipe do projeto. A amostra de sangue, 8 a 10 ml, será coletada de uma veia no braço, com o uso de agulha e seringa descartáveis, que depois do uso serão jogadas no lixo. A Prof<sup>a</sup> Graças Loureiro também disse-me que a sensação de dor durante o ato de colher o sangue na veia do braço varia de pessoa para pessoa. Algumas pessoas podem “perder os sentidos” ou desmaiar quando vêem sangue. Outras pessoas ainda podem ter hematomas (ou “calombo de sangue”) no local de retirada de sangue no braço, devido ao sangue que saiu da veia, mas que esse problema é passageiro na grande maioria das pessoas que o tem e que pode ser mais rapidamente resolvido colocando compressas com água gelada de 4 a 6 vezes por dia no local da retirada.

Fui comunicado (a) que haverá necessidade de realizar exame para estudar o funcionamento dos nervos periféricos e detectar se apresento algum comprometimento nos meus nervos periféricos, que pode acontecer mesmo em indivíduos assintomáticos ou com poucos sintomas. O exame é a ELETRONEUROMIOGRAFIA, que será realizado pelo Prof. Dr Jovany Luis Alves de Medeiros, sem ônus para mim. Durante a realização deste exame serão colocadas agulhas sobre os grupos musculares a serem avaliados e serão aplicadas pequenas descargas elétricas que poderão causar algum desconforto, que será transitório, e que não existe risco de causar maiores danos para mim. Todo material utilizado durante o exame será descartável.

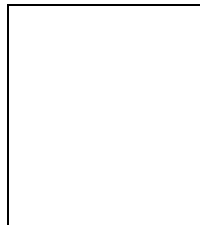
Fui informado que, se os resultados dos exames em mim realizados, concluírem que apresento algum comprometimento do meu SNP, serei encaminhado para o adequado tratamento e acompanhamento no Ambulatório de Neurologia do HUAC

Fui informado (a) que a qualquer momento poderei deixar de participar da pesquisa segundo a minha vontade sem prejuízo algum para meu tratamento ou atendimento. Estou esclarecido (a) de que todos os dados por mim fornecidos e os resultados dos exames possivelmente realizados serão confidenciais. E caso a pesquisa seja publicada em revista médica, não serei identificado (a), ou seja, não constará o meu nome, endereço ou qualquer outra forma de identificação.

Foi explicado que, se houver alguma dúvida relacionada com a pesquisa poderei entrar em contato, com Dra. Maria das Graças Loureiro das Chagas Campêlo, através dos seguintes telefones: (83) 3322-4895- ou (83) 88897485.

Este documento foi lido em voz alta, de forma pausada e interrompida para os devidos esclarecimentos sobre as perguntas que pude fazer e assim, concordo em participar da pesquisa.

**POR TER DIFICULDADE DE LER O QUE ESTÁ ESCRITO ACIMA, DECLARO QUE A Dra. GRAÇAS LOUREIRO FEZ A LEITURA PARA MIM, DE FORMA PAUSADA E CLARA, ESCLARECEU TODAS AS MINHAS DÚVIDAS E, COMO CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA, DISPONHO-ME A COLOCAR A MINHA IMPRESSÃO DIGITAL DO DEDO POLEGAR DIREITO NO QUADRO ABAIXO.**



Campina Grande, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

NOME: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

**TESTEMUNHAS**

3- NOME: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

4- NOME: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_

MARIA DAS GRAÇAS LOUREIRO DAS CHAGAS CAMPÊLO  
CPF: 132551264-87 / CRM-PB 2416