

# POLINEUROPATIA PERIFÉRICA NA DOENÇA DE PARKINSON: PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO EM UMA AMOSTRA NA CIDADE DE CAMPINA GRANDE –PB.

## PERIPHERAL NEUROPATHY IN PARKINSON'S DISEASE: PREVALENCE AND RISK FACTORS IN A SAMPLE OF CAMPINA GRANDE CITY – PARAÍBA.

Maria das Graças Loureiro C. Campêlo<sup>1\*</sup>, Clarissa Loureiro C. Campêlo<sup>2</sup>, Jovany Luis A Medeiros<sup>3</sup>, Ailton Souza Melo<sup>4</sup>

### RESUMO

Polineuropatia periférica (PNP) tem sido descrita na doença de Parkinson idiopática (DP), porém a prevalência e os fatores de risco não estão bem definidos. **Objetivo:** Investigar a prevalência e os fatores de risco para PNP na DP, em comparação com a população geral. **Método:** Participaram 36 pacientes com DP recrutados no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Paraíba, e 30 sujeitos controles. Todos os participantes foram submetidos a caracterização clínica da PNP, ao estudo de neurocondução (ENC) dos nervos peroneal e sural bilateral e as dosagens de vitamina B12, homocisteína, ácido metilmalônico e ácido fólico. A Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson - III e a de Hoehn-Yahr foram utilizadas na avaliação motora do grupo Parkinson (GP). **Resultados:** Sinais e sintomas neuropáticos foram mais frequentes no GP (61%). Alterações nos parâmetros do ENC foram observadas em 44,4% do GP e 26,7% do grupo controle, sendo a PNP confirmada em três pacientes e um controle. Análise de regressão revelou associação significativa entre os sintomas neuropáticos e a DP, sem associação com aspectos clínicos e bioquímicos. **Conclusão:** Pacientes com DP possuem maiores escores neuropáticos e maior prevalência de PNP que controles. Os dados sugerem a própria DP como fator de risco para o desenvolvimento da PNP, minimizando o papel da vitamina B12 e de seus metabólitos neste processo.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson, polineuropatia, prevalência, vitamina B12, homocisteína

### ABSTRACT

Peripheral neuropathy (PN) has been described in idiopathic Parkinson disease (PD) however the prevalence and the risk factors are not well established. **Objective:** To assess the prevalence of PN and the risk factors for neuropathy in PD against the general population. **Method:** Participated in the study 36 PD patients recruited from Neurology Outpatient Unit of Hospital Universitário Alcides Carneiro of the Federal University of Campina Grande, Paraíba, and 30 controls. All the participants were submitted to clinical characterization of PN, nerve conduction study (NCS) and biochemical dosages (B12 vitamin, homocysteine, methylmalonic acid and folic acid). **Results:** Neuropathic signs and symptoms were more frequent in PD (61%). Alterations in parameters of NCS were observed in 44.4% of Parkinson group and 26.7% of control group, and PN was confirmed in 3 PD patients and 1 control. Regression analyses showed a significant association between symptoms of PN and PD, without association with clinical and biochemical features. **Conclusion:** PD patients have higher neuropathic scores and frequency of PN than controls. Data suggests the PD by itself as a risk factor for development of PN, reducing the role of B12 vitamin and its metabolites in this process.

**Key words:** Parkinson Disease, neuropathy, prevalence, B12 vitamin, homocysteine

<sup>1</sup>Doutora em Medicina. Universidade Federal de Campina Grande, Hospital Universitário Alcides Carneiro, Curso de Medicina, Paraíba, Brasil.

<sup>2</sup>Doutora em Psicobiologia. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Fisiologia, Laboratório de Estudos da Memória, Natal, Brasil

<sup>3</sup>Doutor em Medicina. Faculdade de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

<sup>4</sup> Doutor em Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil (asm@ufba.br)

**Endereço para correspondência:** Maria das Graças Loureiro das Chagas Campêlo, e-mail: [gracas.loureiro@bol.com.br](mailto:gracas.loureiro@bol.com.br)

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o comprometimento do sistema nervoso periférico (SNP) tem sido relatado em indivíduos com doença de Parkinson idiopática (DP)<sup>1-8</sup>, resultando no agravamento do desempenho motor destes pacientes<sup>4,9</sup>. A polineuropatia periférica (PNP) foi descrita inicialmente em outras formas de parkinsonismo<sup>10-12</sup> e, posteriormente, em pacientes com DP tratados com levodopa (LD) por via oral e/ou infusão de Levodopa/ Carbidopa Intestinal Gel (LCIG)<sup>13,14</sup>, sendo a LD considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento da PNP<sup>1,4,6,7</sup>.

A causa da PNP em pacientes com DP é controversa. Fatores como o uso e a duração do tratamento com LD, a deficiência da vitamina B12 (VB12), o aumento dos níveis de homocisteína (Hci) e de ácido metilmalônico (AMM) têm sido implicados como possíveis fatores de risco<sup>1-8</sup>. A PNP na DP é também sugerida como resultado da progressão do processo neurodegenerativo, visto que é principalmente observada nos estágios mais avançados da doença<sup>5,15,16,17</sup>, ou considerada uma característica intrínseca da DP<sup>8,18,19</sup>, tendo em vista o acometimento de sujeitos sem tratamento com LD<sup>4,7,8</sup>.

A PNP afeta 2,4% da população em geral e até 8% dos idosos<sup>20</sup>. Na DP a prevalência da PNP não está bem definida. Alguns estudos relatam prevalência variando de 4,8% a 55%<sup>1-4</sup>, enquanto outros questionam se ela realmente ocorre<sup>15,21-23</sup> ou consideram sua ocorrência rara<sup>15,22,23</sup>. O presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de PNP em pacientes com DP sob terapia oral com levodopa e os fatores de risco associados ao seu desenvolvimento, em particular, o papel da LD, VB12, ácido fólico, Hci e AMM, comparando com controles saudáveis.

## MÉTODOS

### *Sujeitos e procedimentos*

Estudo observacional, transversal, realizado no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Paraíba, Brasil. Participaram 36 indivíduos atendidos neste ambulatório (16 homens e 20 mulheres) com diagnóstico de DP segundo os critérios diagnósticos do *United Kingdom Brain Bank* e 30 controles saudáveis (12 homens e 18 mulheres) pareados por idade ( $\pm 3$  anos), recrutados em dois postos de atendimento do Programa de Saúde da Família da mesma cidade.

Foram excluídos do estudo indivíduos com história de outras doenças neurológicas e fatores de risco comuns para neuropatia periférica como alcoolismo, diabetes, tireoidopatias, hepatopatias, doença renal, câncer ou em uso de amiodarona, metformina, bloqueadores de dopamina e suplementos vitamínicos nos últimos 12 meses.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do HUAC, da UFCG, Paraíba, Brasil sob o número de protocolo 20101612-053. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido

### *Avaliação Neurológica*

O exame neurológico e demais as avaliações foram realizados por um único neurologista. Os pacientes com DP foram examinados durante a fase "on". A gravidade da DP foi quantificada pela Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson - parte III (UPDRS III)<sup>25</sup> e pela escala de Hoehn & Yahr (HY)<sup>26</sup>. Foram coletadas informações sobre a história clínica dos participantes, incluindo: sintomas de início, duração da doença, terapia DP, dose diária e duração da exposição à LD, queixas relacionadas ao sistema nervoso periférico, doenças sistêmicas e medicamentos utilizados.

### *Avaliação da Polineuropatia Periférica*

Na avaliação clínica da PNP foram utilizados o Escore Clínico de Toronto (ECT)<sup>27</sup> que se baseia na história e exame neurológico com ênfase nos déficits sensitivos e estabelecido o ponto de corte  $\geq 5$  como diagnóstico clínico de PNP; Escore de Sintomas Neuropáticos (ESN)<sup>28</sup> que avalia o número de sintomas neurológicos presentes classificando-os em leve, moderado e grave e o Escore de Comprometimento Neuropático (ECN)<sup>28</sup> que avalia o reflexo aquileu, as sensibilidades vibratória, dolorosa e térmica do hálux, bilateralmente e classifica as alterações sensitivas em leve, moderada e grave.

### *Estudo de Neurocondução*

O exame de neurocondução (ENC) foi realizado por um neurofisiologista experiente blindado para as condições clínicas e laboratoriais dos participantes. O equipamento empregado foi o eletromiógrafo da marca Nicolette Biomedical Inc. O ENC foi avaliado nos nervos peroneal e sural bilaterais, seguindo o protocolo simplificado proposto pela *American Academy of Neurology and Electrodiagnostic Medicine* (AANEM)<sup>29</sup>. A condução nervosa motora

foi investigada através da estimulação do nervo peroneal nas seguintes regiões: tornozelo, cabeça da fíbula e fossa poplíteia. Foram obtidas a latência distal motora (LDM), o potencial de ação muscular composto (PAMC) e a velocidade de condução motora (VCM). A condução nervosa sensitiva foi avaliada nos nervos surais e foram obtidos a latência distal sensitiva (LDS), o potencial de ação sensitivo (PANS) e a velocidade de condução sensitiva (VCS). A temperatura dos membros examinados durante a realização do ENC estava  $\geq 30^{\circ}\text{C}$ . Adotou-se os seguintes valores de normalidade para os parâmetros avaliados: 1) nervo peroneal: latência distal ( $<5,6$  ms), amplitude ( $>3\text{mV}$ ) e velocidade de condução ( $>36\text{m/s}$ ); 2) nervo sural: latência distal ( $<3,6$  ms), amplitude ( $>6\mu\text{V}$ ) e velocidade de condução ( $>40\text{m/s}$ ). Pacientes com pelo menos um nervo afetado bilateralmente foram diagnosticados com polineuropatia.

### Exames Laboratoriais

Amostras de sangue e urina foram coletadas após jejum de 12 horas e 12 horas sem os medicamentos para DP. Dosagens de VB12, ácido fólico, Hci e AMM foram realizadas em todos os participantes. Os níveis séricos de VB12, folato e Hci foram medidos pelo método de quimioluminescência. VB12 (valor normal  $>210\text{pg/ml}$ ), ácido fólico (valor normal  $>3,0\text{ng/ml}$ ) e Hci (valor normal  $<12,0$  umol/L para os homens e  $<10,0$  umol/L para as mulheres). O AMM urinário foi aferido pelo método da reação de p-nitroanilina valores de maiores que  $3,2$  umol/g de creatinina foram adotados para o diagnóstico de deficiência de VB12.

Outras causas de neuropatia foram rastreadas pelos exames de hemograma completo, glicemia de jejum, lipidograma, função hepática, renal e hormônio tireoidiano (TSH). Não foram encontrados resultados positivos.

### Análise estatística

O pacote estatístico SPSS, versão 22.0 foi utilizado para a análise dos dados. Frequências e análises quantitativas foram calculadas para variáveis categóricas e quantitativas, respectivamente. Os dados das avaliações clínicas da PNP, do ENC e as dosagens bioquímicas foram comparados entre os grupos pelo teste t para amostra independentes. O teste de regressão logística foi utilizado para verificar associações entre os parâmetros diagnósticos da PNP e os fatores de risco, e os níveis de associação entre

as variáveis independentes e a variável de resposta foi expressa como *Odds Ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). O teste de correlação de Pearson foi utilizado para investigar relações entre os parâmetros do ENC, dados clínicos e bioquímicos. Dados foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Dados demográficos

A média de idade no grupo Parkinson (GP) foi  $68,8 \pm 7,8$  anos para homens e  $69,9 \pm 6,1$  anos para mulheres, duração média da doença de  $5,5 \pm 3,4$  anos para homens e  $6,0 \pm 2,5$  anos para mulheres. No grupo controle (GC) a média de idade foi  $72,0 \pm 6,0$  anos para homens e  $69,6 \pm 6,1$  anos para mulheres.

### Características clínicas da DP

A duração do tratamento para DP variou de um a 12 anos ( $5,7 \pm 2,9$  anos). A média de pontuação na UPDRS III foi de  $32,6 \pm 15,7$  para os homens e  $30,6 \pm 12,8$  para as mulheres e 52,7% dos pacientes estavam nos estágios 2 e 2,5 da escala HY. Trinta e três (91,7%) dos pacientes estavam em tratamento com LD oral, 25 (69,4%), com doses  $> 400\text{mg}$  de LD nos últimos quatro anos. A dose de LD variou de 375 mg a 1500 mg / dia ( $600,0 \pm 366,6$ ). Nenhum paciente estava sob terapia com LCIG. Alguns pacientes usavam outros fármacos antiparkinsonianos: 30,5% amantadina (dose entre 150 e 300 mg/dia), 19,4% pramipexol (dose entre 0,325 e 1,5 mg/dia) e 16,6% biperideno (doses entre 2 e 6 mg/dia). Nenhum paciente com DP estava tomando inibidores da COMT.

### Dados laboratoriais

Os níveis de Hci estavam elevados em ambos os grupos (73,3% dos controles e 80,6% dos DP). Os níveis de VB12 estavam reduzidos em 30% dos controles e 19,4% dos pacientes com DP. Apenas 2,8% dos pacientes com DP apresentaram baixos níveis de ácido fólico. A dosagem de AMM urinário foi negativa em todos os participantes. Não foram detectadas diferenças estatísticas significativas pelo teste t de amostras independentes para todas as substâncias testadas (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação dos níveis de homocisteína, vitamin B12, ácido fólico entre pacientes com DP e controles.

	Grupo Controle (Média ± dp)	Grupo DP (Média ± dp)	p <sup>a</sup>
Hci (µmol/L)	14,68 ± 5,77	16,01 ± 6,88	0,403
VB12 (pg/mL)	331,61 ± 213,17	343,52 ± 165,15	0,961
Ácido fólico (ng/mL)	10,57 ± 3,86	10,51 ± 5,48	0,799

DP: Doença de Parkinson Idiopática; Hci: homocisteína; VB12: vitamina B12; dp: desvio padrão.

<sup>a</sup>Valor de p obtido pelo teste t para amostras independentes.

### Frequência e características clínicas da polineuropatia periférica

O escore médio no ECT no GP foi significativamente maior que no controle ( $p=0,007$ ), indicando maior frequência de sintomas sugestivos de PNP em pacientes com DP (61%). A intensidade dos sintomas avaliados pelo ECN foi significativamente maior no GP do que no controle ( $p=0,026$ ). 31 pacientes com DP e 22 controles apresentaram algum achado clínico de PNP. O GP apresentou maiores pontuações no ESN, com diferença marginalmente significativa entre os grupos ( $p=0,052$ ) (Tabela 2). A análise de correlação indicou forte associação positiva entre os escores do ECT e ECN ( $r=0,848$ ,  $p<0,001$ ) e associação moderada entre os escores do ECT e ESN ( $r=0,517$ ,  $p<0,001$ ).

Segundo o ECN, os sintomas neuropáticos mais comuns foram sensação de fadiga e câibras nos membros inferiores (40% no GC e 50% no GP). No exame neurológico, não foram encontradas alterações de força e tônus muscular nos membros superiores (MMSS) e/ou inferiores (MMII) nos dois grupos. O ECT apontou redução ou abolição do reflexo aquileu em 66,7% no GC e 72,3% no GP e redução ou abolição da sensibilidade vibratória em 56,7% no GC e 69,4% no GP, aferidos nos MMII. A sensibilidade dolorosa estava diminuída nos MMII em 40,0% do GC e 44,4% do GP, assim como a sensibilidade térmica (6,7% do GC e 13,9% do GP). Não foram encontradas alterações nestes parâmetros na avaliação dos MMSS.

Tabela 2. Avaliação clínica da polineuropatia periférica pelo Escore de Toronto, Escore de Sintomas Neuropáticos e Escore de Comprometimento Neuropático.

	Grupo Controle		Grupo DP		p <sup>a</sup>
	Média±dp	n (%)	Média±dp	n (%)	
ECT	3,9±2,7		5,5±1,7		0,007*
Sem PNPd		16 (53.3)		14 (38.9)	
Com PNP		14 (46.7)		22 (61.0)	
ESN	3,4±2,4		4,4±1,6		0,052
Sem sintomas		10 (33.3)		5 (13.3)	
Leve		9 (30.0)		11 (30.6)	
Moderado		8 (26.7)		17(47.2)	
Severo		3 (10.0)		3 (8.3)	
ECN	3,0±2,3		4,2±1,7		0,026*
Sem sinais		12 (40.0)		7 (19.4)	
Leve		14 (46.7)		19 (52.8)	
Moderado		3 (10.0)		10 (27.8)	
Severo		1 (3.3)		-	

DP: Doença de Parkinson Idiopática; dp: desvio padrão; ECT: Escore Clínico de Toronto; PNP: Polineuropatia Periférica; ESN: Escore de Sintomas Neuropáticos; ECN: Escore de Comprometimento neuropático

<sup>a</sup>Valor de p obtido pelo teste t para amostras independentes.

### Estudo de Neurocondução

O ENC detectou uma redução significativa na amplitude motora do nervo peroneal no GP ( $p=0,002$ ). Foram encontradas alterações nos parâmetros do ENC em 44,4% do GP e 26,7% do GC, no entanto, apenas três pacientes com DP e um controle apresentaram características clínicas e eletrofisiológicas suficientes para preencher os critérios de diagnósticos de PNP (Tabela 3).

Tabela 3. Parâmetros do estudo de neurocondução para o grupo controle e grupo Parkinson.

		Valor de referência	Grupo Controle	Grupo DP	p <sup>a</sup>
Avaliação sensitiva	LDS	<3,6	2,46±0,8	2,50±0,43	0,717
	Amplitude (µV)	>6,0	10,90±5,21	10,47±3,57	0,695
Sural	Velocidade (m/s)	>40	47,58±7,13	45,37±8,79	0,273
	LDM	<5,6	4,35±0,94	4,52±0,62	0,361
Avaliação motora	Amplitude (mV)	>3,0	7,07±2,57	5,27±2,05	0,002*
	Peroneal Velocidade (m/s)	>36	45,61±3,75	45,11±3,19	0,557

DP: Doença de Parkinson Idiopática; LDS: latência distal sensitiva; LDM: latência distal motora. Valores expressos em média e desvio padrão.

<sup>a</sup>Valor de p obtido pelo teste t para amostras independentes.

A dose, o tempo de exposição à LD, a gravidade da doença de Parkinson e os escores neuropáticos nos três pacientes com DP e polineuropatia confirmada pelo ENC EMG estão descritos na Tabela 4. Os pacientes com PNP apresentaram comprometimento motor moderado pelas escalas de HY e UPDRS III. Na amostra estudada a expo-

sição prolongada à LD não foi um fator determinante para o desenvolvimento da PNP.

A correlação de Pearson entre os escores neuropáticos (ECT, ESN, ECN) e o ENC identificou uma correlação negativa entre a amplitude do nervo peroneal e os escores ECT e ESN ( $r=-0,353$ ,  $p<0,05$  e  $r=-0,398$ ,  $p<0,05$ , respectivamente) nos indivíduos com DP. De forma semelhante, no GP os escores HY mostraram correlação negativa com a amplitude do nervo peroneal ( $r=-0,337$ ,  $p<0,05$ ), e o tempo de duração da doença se correlacionou positivamente com o ENC ( $r=0,342$ ,  $p=0,041$ ), ambos indicando uma associação entre a PNP e a progressão da DP. Não foram encontradas correlações significativas entre os níveis de Hci, VB12 e o ENC. Para o GC, não foram encontrados resultados significativos para a mesma análise de correlação.

de regressão= $0,657$ ; OR: 2,459; IC 95%: 1,004 - 6,002;  $p<0,05$ ).

A presença de DP foi associada ao diagnóstico clínico de PNP (constante de regressão= $-1,070$ ; OR: 0,349; IC 95%: 0,124-0,952;  $p<0,05$ ), indicando maior chance de manifestação da PNP em pacientes com DP. No nosso estudo, 36,4% da amostra apresentou alguma alteração nos parâmetros do ENC e os níveis elevados de Hci apresentaram associação marginalmente significativa para o aumento do risco dessas alterações (constante de regressão: 0,080; OR: 1,083; IC 95%: 0,996-1,178;  $p = 0,061$ ).

**DISCUSSÃO**

Nas últimas décadas, estudos têm relatado grandes discrepâncias nas taxas de prevalência da neuropatia periférica (NP) em pacientes com DP <sup>1-4</sup>. Neste estu-

Tabela 4. Caracterização clínica da doença de Parkinson e escores neuropáticos dos pacientes diagnosticados com polineuropatia periférica pelo estudo de neurocondução.

ID	Sexo	Idade (anos)	Duração da DP	Tempo de tratamento com LD	Dose da LD (mg/day)	HY	UPDRS III	ECT	ESN	ECN
1	M	72	12	12	750	4.0	66	8	7	6
2	F	70	8	-	-	3.0	31	7	6	6
3	F	61	5	4	750	2.0	27	6	4	4

ID: identificação dos pacientes; M: masculino, F: feminino; DP: Doença de Parkinson Idiopática; LD: levodopa; HY: Hoehn e Yahr; UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale; ECT: Escore Clínico de Toronto; ESN: Escore de Sintomas Neuropáticos; ECN: Escore de Comprometimento Neuropático

A análise de regressão logística para o diagnóstico de PNP pelo ENC não apontou associação significativa com os parâmetros bioquímicos (Hci, VB12 e folato) ( $p>0,05$ ) (Tabela 5). Do mesmo modo, não foram encontradas associações significativas nas análises de regressão quanto ao tempo de doença, terapia com LD, comprometimento motor (UPDRS III) e PNP no GP (Tabela 5).

Os dados do ENC mostraram uma discrepância entre o diagnóstico PNP pelo ECT e os resultados da EMG. Outrossim, as análises de regressão mostraram associação significativa entre os escores no ECT e o ENC (constante

do, observou-se a presença de sinais e sintomas de PNP significativamente maior nos pacientes com DP (61%) do que nos controles (46%), corroborando os relatos da alta prevalência de sintomas neuropáticos em pacientes com DP tratados com levodopa oral<sup>1-4,23</sup> o que pode sugerir NP subclínica<sup>24</sup>. Entretanto, apesar da alta frequência de sintomas neuropáticos, apenas três indivíduos com DP e um controle preencheram os critérios clínicos e neurofisiológicos para PNP, resultando em uma prevalência de 8% de PNP no GP, inferior à encontrada pela maioria dos pesquisadores<sup>1-6</sup>.

Tabela 5. Modelos de regressão logística para a presença de polineuropatia periférica avaliada pelo estudo de neurocondução.

Variável	Coefficiente	E.P	Wald	p	OR	IC 95%
<b>Modelo 1</b>						
ECT	0,900	0,47	3,875	0,049*	2,459	1,004 – 6,002
Hci	0,042	0,109	0,147	0,701	1,043	0,842 – 1,290
Ácido fólico	0,155	0,122	1,615	0,204	1,167	0,920 – 1,481
VB12	-0,001	0,003	0,042	0,838	0,999	0,993 – 1,006
<b>Modelo 2</b>						
Tempo de doença	0,272	0,265	1,060	0,303	1,313	0,782 – 2,205
Tratamento LD	3,876	2,063	3,530	0,060	48,246	0,842 – 2751,74
Déficit motor	0,080	0,067	1,407	0,236	1,083	0,949 – 1,236

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; E.P: Erro padrão; ECT: Escore Clínico de Toronto, Hci: Homocisteína; VB12: Vitamina B12.; LD: levodopa

Neste estudo, observou-se uma discordância entre os critérios clínicos e neurofisiológicos para NP também encontrada por Rajabally e Martey<sup>3</sup> e que pode ser explicado: a) a maioria dos participantes apresentava idade superior a 60 anos e esses parâmetros são vulneráveis a mudanças com o envelhecimento, não significando por si só NP<sup>30,31</sup>; b) alguns sintomas sugestivos de NP (dor, fraqueza, câibras) podem resultar de outras causas comuns a esta faixa etária (artrose, insuficiência vascular etc.)<sup>30</sup>, atuando como fator confundidor; c) é importante ressaltar que o ENC tem alta sensibilidade e especificidade para diagnosticar o envolvimento de fibras grossas, enquanto que o envolvimento de fibras finas pode não ser detectado por este método e a NP pode ser subdiagnosticada<sup>16,17</sup>.

A principal alteração encontrada no ENC foi a diminuição da amplitude do potencial de ação dos nervos peroneais sem alteração na latência e/ou velocidade de condução. Esta alteração esteve associada à diminuição do reflexo aquileu e da sensibilidade vibratória que mesmo com a ausência objetiva de alteração na sensibilidade superficial, possibilita a confirmação do diagnóstico de NP axonal<sup>4</sup>.

A redução da amplitude do nervo peroneal em pacientes com DP e NP foi relatada por Ceravolo et al.<sup>4</sup>, embora essas alterações tenham sido menos relevantes do que as encontradas no nervo sural. Vital et al<sup>32</sup> encontraram numerosos agregados de ubiquitina no nervo peroneal superficial de pacientes com DP e com NP axonal crônica de etiologia desconhecida e sem deficiência de VB12. Os agregados de ubiquitina na DP são consequência do processo neurodegenerativo subjacente, eles podem reduzir o fluxo axonal produzindo uma lentificação do transporte axonal, o que pode contribuir para o desenvolvimento de neuropatia<sup>32</sup>.

Em nosso estudo, encontramos maior frequência de alterações nos nervos peroneal e sural no ENC dos pacientes com DP que apesar de não preencherem os critérios diagnósticos para NP, podem ser uma evidência do comprometimento incipiente do SNP. Supomos que essa alteração poderá se tornar mais evidente com a progressão da doença. Consideramos ainda que a neuropatia periférica de fibras finas pode ser subdiagnosticada no exame de eletroneuromiografia. Estes achados são um alerta para a necessidade do acompanhamento desses pacientes<sup>3,4</sup> e para inclusão da biópsia de pele na investigação da neuropatia, visto ser um teste mais sensível para detectar comprometimento de fibras finas<sup>16,19,33</sup>, auxiliando em um diagnóstico

mais precoce da NP.

O uso prolongado de doses elevadas de LD é sugerido como um possível fator para o desenvolvimento NP na DP<sup>1-4</sup>. De acordo com esta hipótese, a exposição prolongada à LD levaria a deficiência de VB12 e a aumento de Hci<sup>1-3,6,13</sup>. A VB12 atua como importante cofator na reação de remetilização da Hci e pode ficar diminuída devido ao maior consumo durante esta reação, favorecendo a formação de seus metabólitos, a Hci e o AMM<sup>1,2,6,34</sup>. Elevação da Hci pode ser neurotóxica e causar desequilíbrio agudo entre fatores mielóticos e tróficos, com subsequente aumento de citocinas pró-inflamatórias, toxinas e radicais livres, diminuição da síntese dos fatores de crescimento e também prejudicar os mecanismos de reparo do DNA<sup>34</sup>. Neste sentido, a terapia prolongada com LD e a hiperhomocisteinemia podem contribuir para a degeneração axonal do nervo sural e para NP<sup>1-4,6</sup>.

Neste estudo, níveis baixos de VB12 foram comuns e não foi encontrada associação entre os parâmetros acima mencionados e o desenvolvimento NP. Os níveis séricos de VB12 foram normais em todos os participantes com PNP (228 pg/mL min, 367 pg/mL máx) como também a excreção urinária do AMM, o que confirma a ausência de hipovitaminose B12. A hiperhomocisteinemia foi observada em todos os pacientes com NP, incluindo o paciente com DP que não utilizava LD e o controle, no entanto, os níveis de Hci mostraram uma tendência ao aumento do risco para presença de alterações nos parâmetros do ENC.

Nossos resultados não replicam os dados de estudos com alta prevalência de NP em pacientes com DP associada ao uso de levodopa e hipovitaminose<sup>1-4</sup>. Esta associação foi questionada por outros pesquisadores<sup>15,16,18,19,21,22,32</sup> que não confirmaram os resultados obtidos por Toth e cols.<sup>1,2</sup>.

A ausência de deficiência significativa de vitamina e outras causas de neuropatia entre os pacientes estudados permite sugerir que outros fatores estão envolvidos no desenvolvimento da NP na DP e que a doença de Parkinson por si só, pode ser o principal fator para o desenvolvimento da neuropatia<sup>18,19,32</sup>, uma vez que, a PNP foi observada em pacientes com níveis normais de vitamina B12, em diferentes estágios da doença e em pacientes não submetidos a terapia com levodopa. Estes resultados corroboram os resultados encontrados por outros pesquisadores<sup>4,8,15,18,19</sup>.

Doppler et al<sup>18</sup>, investigaram a presença de depósitos de alfa-sinucleína, em fibras finas e grossas de nervos cutâneos de 31 pacientes com DP e sua relação com níveis

de VB12 e VB6. Estes depósitos foram detectados em nervos cutâneos de 16/31 pacientes sem hipovitaminose e não foi encontrada correlação entre a dose acumulativa da LD e a perda das fibras nervosas, sugerindo que, as alterações nas fibras nervosas, a diminuição do potencial de ação sensitivo do nervo sural, e os depósitos de alfa-sinucleína estavam mais relacionados a própria DP do que ao efeito tóxico da levodoterapia<sup>18</sup>.

Desta forma, os dados expostos reforçam a concepção da presença de sintomas de PNP em pacientes com DP e minora o papel dos níveis de Hci, VB12 e AMM como fatores de risco para a PNP. Em vista do caráter controverso e multifatorial da etiologia da NP, estudos prospectivos com maior tamanho da amostra e com inclusão de parâmetros laboratoriais, neurofisiológicos e morfológicos (biópsia de pele) devem ser conduzidos para elucidar o papel da progressão do processo neurodegenerativo e indicar outros fatores de risco para a manifestação da neuropatia.

Sugere-se que a avaliação de sintomas e sinais neuropáticos devem fazer parte da avaliação de rotina dos pacientes com DP, a fim de chegar a um diagnóstico mais precoce da neuropatia e, que condutas terapêuticas sejam tomadas a fim de minimizar o impacto negativo da neuropatia na qualidade de vida destes pacientes.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a direção do HUAC pela liberação dos testes laboratoriais; ao professor Dr. Alexandre Nóbrega Marinho pela assistência na estatística.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há qualquer tipo de conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O and Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1850-9.
- Toth C, Brethaupt K, Ge S, et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in Idiopathic Parkinson Disease. *Ann Neurol* 2010;68: 28-36
- Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: Prevalence and determinants. *Neurology* 2011;77(22):1947-50
- Ceravolo R, Cossu G, di Poggio M.B et al. Neuropathy and Levodopa in Parkinson's disease: evidence from a multicenter study. *Mov Disord* 2013; 28:1391-7
- 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.
- Müller T, Renger K, Kuhn W. Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal neurodegeneration. *Arch Neurol* 2004;61:657-60.
- Mancini F, Comi C, Oggioni GD et al. Prevalence and features of peripheral neuropathy in Parkinson's disease patients under different therapeutic regimens. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:27-31
- Shahrzaila N, Mahamad UA, Yap AC, Choo YM, Marras C, Lim SY. Is chronic levodopa therapy associated with distal symmetric polyneuropathy in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:391-393
- Tison F, Le Masson G. Parkinson disease, L-dopa, and neuropathy. Did we miss something? *Neurology* 2011;77:1938-1939
- Okuma Y, Hattori N, Yoshikuni M. Sensory neuropathy in autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2). *Parkinsonism Relat Disord* 2003:313-314.
- Abbruzzese G, Pigullo S, Schenone A, et al. Does parkin play a role in the peripheral nervous system? A family report. *Mov Disord* 2004;19:978-81.
- Taly AB, Muthane UB. Involvement of peripheral nervous system in juvenile Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1992;85:272-5
- Manca D, Cossu G, Murgia D et al. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during duodopa therapy. *Mov Disord* 2009;24:2293-4.
- Urban PP, Wellach I, Faiss S et al. Subacute axonal neuropathy in Parkinson disease with cobalamin and vitamin B6 deficiency under duodopa therapy. *Mov Disord* 2010;25:1748-52.
- Nolano M, Provitare V, Lanzillo B, Santoro L. Neuropathy in idiopathic Parkinson disease: an iatrogenic problem? *Ann Neurol* 2011;69:427-8
- Nolano M, Provitare V, Estraneo A et al. Sensory deficit in Parkinson disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008;131: 1903-11
- Crespo-Burillo JA, Almarcegui-Lafita C, Dolz-Zaera I et al. Prevalence and factors associated with polyneuropathy in Parkinson's disease. *Basal Ganglia* 2016;6:89-94
- Doppler K, Ebert S, Üçeyler N et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathol* 2014; 128:99-109
- Donadio V, Incensi A, Giannoccaro MP et al. Skin nerve  $\alpha$ -synuclein deposits: A biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology* 2014;82:1362-69
- Hugues RA. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002; 324:466-9
- Montastruc JL, Danton AC, Durrieu G et al. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson disease: a pharmacological and pharmacovigilance point of view. *MovDisord* 2010;25:660-1.
- Teodoro T, Pires D, Rosa MM, Coelho M, Sampaio C, Ferreira JJ. Has "levodopa-induced neuropathy" been reported in Parkinson's disease trials? *Mov Disord* 2011;26:1966.
- Merola A, Zibetti M, Rizzone MG et al. Progressive assessment of peripheral neuropathy in duodopa-treated parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 2014;e1-e5.
- Merola A, Romagnolo A, Zibetti M et al. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: a long-term prospective assessment. *Eur J Neurol* 2016, Mar23 (3):501-9
- Movement Disorders Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease rating scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003;18:738-50
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-442
- Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2002;25:2048-52.
- Moreira RO, Castro AP, Papelbaum M et al. Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. *Arq. Bras Endocrinol Metab* 2005;49(6):944-50
- England JD, Gronth GS, Franklin G et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005;64(2):199-207-
- Grandini DL, Nóbrega JAM, Juliano Y. Valores normais das velocidades de condução nervosa em um grupo de 101 pessoas. *Arq Neuropsiquiatr* 1992; 50(1): 50-5.
- de Araújo DF, de Melo Neto AP, Oliveira ISC et al. Small (autonomic) and large fiber neuropathy in Parkinson disease and parkinsonism. *BMC Neurology* 2016;16:139
- Vital A, Meissner WG, Canron MH et al. Intra-axonal protein aggregation in the peripheral nervous system. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:44-9
- Podgorny PJ, Suchowersky O, Romanchuk KG and Feasby TE. Evidence for small fiber neuropathy in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;1-6
- 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