

BIOMARCADORES DE SINTOMAS NÃO MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

Robson Arruda Souza (1); Ivan Victor Vieira (1); Cristiane Falcão (2)

¹Graduação em Medicina - Centro Universitário UNIFACISA

²Professora do curso de Medicina - Centro Universitário UNIFACISA
robsonarruda15@hotmail.com

Resumo: A doença de Parkinson (DP) é o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comumente afetando principalmente a população idosa com mais de 60 anos. Os sintomas não motores desempenham um papel fundamental na trajetória da doença de Parkinson, desde o pré-motor prodromático até os estágios finais. Portanto, precisamos de biomarcadores periféricos e / ou centrais precoces, sensíveis, específicos e econômicos para o diagnóstico diferencial, prognóstico e tratamento da DP. Objetivo: discutir a aplicabilidade e validade de biomarcadores de sintomas não motores na doença de Parkinson. Metodologia: revisão bibliográfica nas bases dados PubMed/MEDLINE, SciELO, Science Direct. Os artigos foram selecionados segundo os critérios de inclusão: ensaios clínicos controlados randomizados, estudos quasi-experimentais e revisões sistemáticas que registraram a utilização de biomarcadores de sintomas não motores na Doença de Parkinson. Resultados: A estratégia de busca utilizada resultou em 705 títulos, onde um total de 21 estudos foi incluído para síntese. Mais de 90% dos pacientes experimentam sintomas não motores durante o curso da Doença de Parkinson, uma vez que apresentam degeneração em áreas extra-nigrais antes da perda dos neurônios nigrais. Os principais sintomas não motores compreendem a diminuição do olfato, diminuição da acuidade visual, depressão, ansiedade, apatia, transtorno do sono e hipotensão ortostática, constipação, além de mudanças sutis na cognição e na personalidade. Conclusão: Os biomarcadores identificados neste estudo apresentam confirmação do papel cada vez mais importante dos sintomas não motores na heterogeneidade da doença de Parkinson.

Palavras-chave: Biomarcador, Doença de Parkinson, Sintomas.

Introdução

A doença de Parkinson (DP) pode ser classificada como um transtorno multissistêmico com características motoras e não motoras. As características clínicas dessa doença refletem as mudanças neuroquímicas e neuroanatômicas que ocorrem ao longo do curso da doença de Parkinson, com envolvimento não apenas do sistema dopaminérgico-nigrostriatal, onde temos a deficiência de dopamina no corpo estriado levando ao desenvolvimento subsequente de sintomas motores, incluindo bradicinesia, tremor, rigidez e dificuldade na marcha, mas também de áreas do tronco cerebral serotoninérgico e noradrenérgico, regiões colinérgicas frontais e do tronco cerebral (GOLDMAN; POSTUMA, 2014; SHARMA, V. D.; LYONS; PAHWA, 2018).

A fragilidade genômica e fatores ambientais podem ser os agentes com maior peso no crescente aumento da DP no mundo, além disso a DP pode ser associada a diferentes fatores de risco potencialmente patogênicos como drogas, traumas cerebrais, fatores tóxicos, mudanças epigenéticas, anomalias do estresse oxidativo, reações neuroimunes e/ou neuroinflamatórias, condições hipóxico-

isquêmicas e deficiências metabólicas podem ser condições que favorecem a agregação de proteínas e morte neuronal prematura (CACABELOS, 2017).

A DP uma das doenças neurodegenerativas mais prevalentes e a segunda patologia neurodegenerativa mais comum do sistema nervoso central no mundo e o número de pacientes vem crescendo a cada ano. A sua prevalência chega a ser estimada entre 1 e 2 a cada 1.000 indivíduos. Sua prevalência pode sofrer variações de acordo com a idade, sexo e localização geográfica analisada, apesar de ser uma doença rara antes dos 50 anos, a DP chega a afetar cerca de 1% da população geral acima de 60 anos e cerca de 4% em indivíduos com mais do que 60 anos (CACABELOS, 2017; TIBAR *et al.*, 2018).

Atualmente existem estudos que comprovam que o processo da doença de Parkinson começa alguns anos, em torno de 5 a 6 anos, antes do início das manifestações motoras. O diagnóstico da DP está ancorado em critérios clínicos, que requerem a presença de bradicinesia e pelo menos um sintoma motor adicional de tremor, rigidez ou instabilidade postural (MAHLKNECHT; SEPPI; POEWE, 2015).

No entanto, a taxa de erros de diagnóstico da DP pode variar de 10 a 50%, e esse erro pode ser atribuído ao fato de que não existem biomarcadores sensíveis, específicos e validados para os clínicos diferenciarem a DP de outros distúrbios do movimento com sintomas clínicos sobrepostos (WANG *et al.*, 2013). Entretanto, diversos sintomas não motores, como distúrbios do sono, distúrbios psiquiátricos, incapacidades autonômicas e distúrbios sensoriais, também estão presentes na DP e podem contribuir para o comprometimento da qualidade de vida do paciente (SHARMA, S. *et al.*, 2013; TIBAR *et al.*, 2018).

Portanto, se faz necessário o estudo de biomarcadores periféricos e centrais, clínicos, bioquímicos, genéticos e de neuroimagem, sensíveis, específicos e econômicos para o diagnóstico diferencial, prognóstico e tratamento da DP, principalmente para o diagnóstico precoce e da DP durante os estágios pré-clínico (pré-motor) e clínico (motor). Assim, o objetivo desse trabalho foi discutir a aplicabilidade e validade de biomarcadores de sintomas não motores na doença de Parkinson.

Métodos

Realizou-se uma busca sistemática baseada em protocolo previamente estabelecido. Nenhuma meta-análise foi pensada a priori. A apresentação dos registros segue o PRISMA-Checklist (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (SHAMSEER *et al.*, 2015) por artigos

publicados em revistas indexadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS e Science Direct por artigos publicados entre 2008 e 2018. As palavras-chave utilizadas para a busca, “*Biomarkers*”, “*Nonmotor*” e “*Parkinson's Disease*”, seguiram a descrição dos termos MeSH/DeCS, foram combinadas utilizando-se dos operadores booleanos OR, AND e AND NOT para todas as bases pesquisadas. Também foi realizada uma busca com as palavras-chave em português.

A presente pesquisa teve como base estudos previamente selecionados, seguindo os critérios de inclusão: ensaios clínicos controlados randomizados, estudos quasi-experimentais e revisões sistemáticas que registraram a uso de biomarcadores como diagnóstico na Doença de Parkinson. Foram considerados como critérios de exclusão estudos que analisaram a utilização de biomarcadores para outras doenças desordens motoras, que utilizaram outros tipos de abordagens terapêuticas para diagnosticar os sinais não motores da Doença de Parkinson, estudos com amostra menores ou igual a 10 em seus grupos, e aqueles publicados há mais de 10 anos.

Os títulos e resumos, foram identificados e avaliados independentemente por 2 revisores na tela do computador, para selecionar aqueles que atendessem aos critérios de elegibilidade. Os estudos elegidos como relevantes e que geraram dúvidas foram retidos para uma análise posterior do texto na íntegra. Em casos de discordância no processo de seleção e na análise dos artigos, um terceiro avaliador participou da avaliação.

Em seguida, a extração de dados dos estudos selecionados foi realizada por avaliadores independentes. Todos os registros elegíveis foram lidos integralmente e os dados disponíveis no texto foram extraídos considerando autor, desenho do estudo, ano de publicação e tipos de biomarcadores utilizados.

As buscas foram estendidas as referências dos artigos encontrados.

Resultados

A estratégia de busca utilizada resultou em 705 títulos. Destes, 82 foram excluídos por duplicidade. Dos 623 estudos restantes, 377 apresentaram fuga ao tema ou desenho de estudo inadequado e/ou não apresentaram os critérios de inclusão. Foram selecionados 246 estudos, avaliados através da análise do título e resumo, sendo 178 excluídos por não apresentarem os critérios de inclusão. Os 68 artigos retidos tiveram seus textos lidos na íntegra, dos quais 47 não apresentaram

os critérios de elegibilidade, um total de 21 estudos foi incluído para síntese conforme descrito na Figura 1.

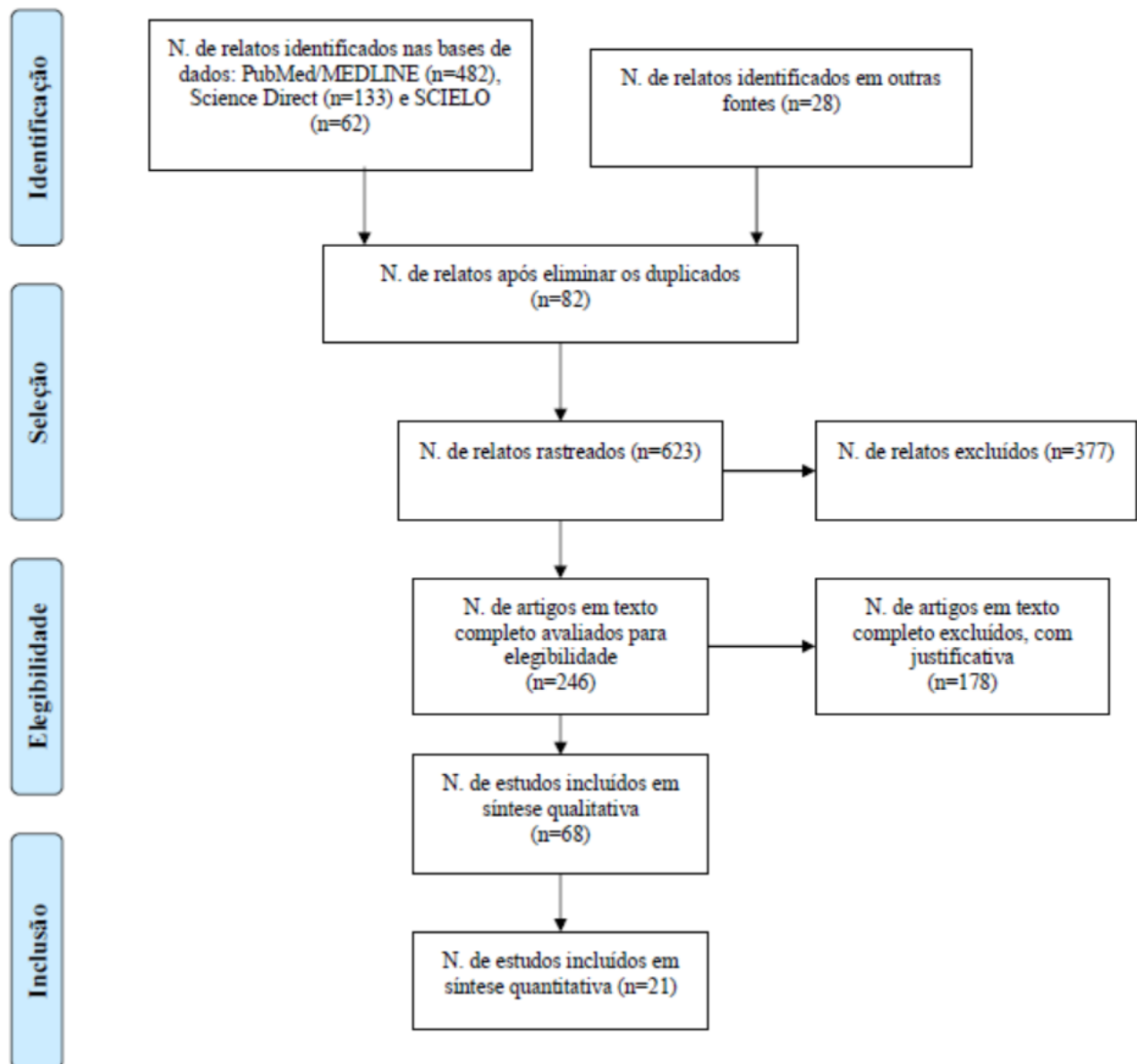


Figura 1. Busca e seleção dos estudos para a revisão de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Discussão

Um biomarcador pode ser definido como uma medida objetiva de que indicador de um processo biológico normal, patológico ou proveniente de uma resposta farmacológica diante de uma interação farmacológica, que pode ser usada como ferramenta para auxiliar a comunidade médica na tomada de decisão confirmando um diagnóstico e rastreando a progressão da doença (DELENCLOS *et al.*, 2016; MILLER; O'CALLAGHAN, 2015).

A dificuldade em firmar critérios de diagnóstico na DP é uma das barreiras para a validação de biomarcadores, tendo em vista que o início da Doença de Parkinson pode apresentar sinais e sintomas tardios já que diagnóstico clínico da DP geralmente ocorre apenas após a degeneração de um número substancial de neurônios, assim, ainda não foram feitos relatos da identificação de biomarcadores muito que possam contribuir para o fechamento de um diagnóstico definitivo (MILLER; O'CALLAGHAN, 2015).

Alguns estudos tem verificado a validade de alguns biomarcadores não motores na DP, que podem ser baseados em fatores clínicos, de imagem, genéticos, proteômicos ou bioquímicos ou em combinações desses fatores, uma vez que a avaliação clínica para identificar indivíduos com DP pode ser mascarada por erros de diagnóstico no início da doença, até mesmo o uso de achados patológicos como o juiz final no diagnóstico está sendo questionado. Além disso, a progressão e a resposta ao tratamento são determinadas sobretudo por meio de escalas clínicas subjetivas que se concentram quase unicamente nos sintomas motores (SIDEROWF; LANG, 2012).

Existem uma grande diversidade de biomarcadores na DP, eles pode ser categorizados em quatro subgrupos principais: clínico, bioquímico, genético e de imagem. Quando um grupo é considerado isolado, a utilidade do biomarcador é comumente limitada, mas quando combinados e considerados coletivamente, os biomarcadores para a DP podem ser mais úteis (DELENCLOS *et al.*, 2016).

Mais de 90% dos pacientes experimentam sintomas não motores durante o curso da Doença de Parkinson, uma vez que apresentam degeneração em áreas extra-nigrais antes da perda dos neurônios nigrais Os principais sintomas não motores compreendem a diminuição do olfato (hiposmia), diminuição da acuidade visual, depressão, ansiedade, apatia, transtorno do sono e hipotensão ortostática, constipação, além de mudanças sutis na cognição e na personalidade. Embora essas características não sejam totalmente universais, elas estão presentes em na maioria dos pacientes com DP antes que o diagnóstico de DP seja feito (GOLDMAN; POSTUMA, 2014; MAHLKNECHT; SEPPI; POEWE, 2015; SIDEROWF; LANG, 2012).

Alguns estudos relatam que esse período pré-clínico da DP pode se manifestar por pelo menos 20 anos antes das manifestações motoras. Apenas o comprometimento do sistema olfatório e a depressão podem preceder o aparecimento de manifestações motoras com um tempo preditivo menor (SAVICA; ROCCA; AHLKOG, 2010).

A alteração do olfato pode gerar erros de detecção, identificação ou discriminação do cheiro em cerca de 80% do pacientes com DP. Alguns estudos avaliaram a associação da alteração do olfato com o aparecimento da Doença de Parkinson, uma coorte realizada entre 1991 e 1996 com de mais de 2.000 homens de ascendência japonesa entre 71 e 95 anos, que estavam diagnosticados com DP clínica e demência no momento do teste de olfato, acompanhou prospectivamente para a associação de DP em relação ao desempenho olfativo e após ajuste para idade e outros possíveis fatores de confusão, o *odds ratio* para DP foi de 5,2. No entanto, a hiposmia não foi associada ao risco de DP após quatro anos (ROSS *et al.*, 2008).

Outro estudo realizado na Alemanha (BERG *et al.*, 2013), seguiu por três anos cerca de 1.800 homens e encontrou uma razão de risco relativo de 6,5 em participantes com hiposmia e o aparecimento da DP. A hiposmia quando a associada a hipercogenidade da substância nigra, técnica não invasiva que pode revelar aumento do teor de ferro nessa substância, pode apresentar uma boa sensibilidade e especificidade para DP, embora seu valor diagnóstico isolado possa ser limitado, o uso combinado da ultrassonografia da substância nigra e o teste olfativo específico é mais efetivo do que cada marcador isolado para distinguir pacientes com DP (LÓPEZ HERNÁNDEZ; GARCÍA ESCRIVÁ; SHALABI BENAVENT, 2015; TUNC *et al.*, 2015).

A desordem do comportamento do sono REM vem sendo analisada por estudos prospectivos através de amostras multicêntrica com cerca de 305 pacientes que apresentam essa desordem de origem idiopática em até 6 anos e encontraram uma conversão global para doenças neurodegenerativa, demência primária e Doença de Parkinson, de 33% que foi dependente do tempo em 15% após 2 anos, 25% após 3 anos e 41% após 5 anos (POSTUMA; GAGNON; *et al.*, 2015; POSTUMA; IRANZO; *et al.*, 2015). Ainda foi verificado também, que pacientes com desordem do comportamento do sono REM idiopático têm até 80% de risco de desenvolver uma sinucleinopatia neurodegenerativa (POSTUMA, 2014).

A depressão é a morbidade neuropsiquiátrica comum na PD podendo chegar a afetar cerca de 40-50% dos pacientes com DP impactando diretamente de forma negativa a qualidade de vida. O mecanismo precursor da depressão na DP é complexo e pode envolver fatores biológicos, psicossociais e terapêuticos. Dentro do mecanismo biológico essas alterações podem envolver o

sistema dopaminérgicos e, principalmente, o serotoninérgico com uma diminuição do receptor 5-HT na fenda sináptica. Defeitos nesses sistemas estão ligados a depressão assim como a DP (SHARMA, S. *et al.*, 2013) .

A constipação intestinal é um sintoma que chega a afetar cerca de 28 a 61% dos pacientes com DP e pode representar um risco relativo de 2,7 para homens que apresentem motilidade intestinal lenta, uma vez por dia, quando comparado com homens de função intestinal mais frequente (ABBOTT *et al.*, 2001).

Um estudo analisou a massa cefálica de 245 indivíduos post-mortem e relatou uma associação positiva entre o ritmo intestinal e o aparecimento de degeneração dos corpos de Lewy, onde 24,1 % dos indivíduos apresentaram durante a vida menos de um evento de evacuação durante por dia, já os que apresentavam uma frequência superior a um evento por dia representavam apenas 6,5%. Ao final puderam concluir que as biópsias retais apresentam uma sensibilidade substancialmente menor do que as biópsias ascendentes do cólon para detectar a patologia de Lewy no intestino já que verificou-se distribuição da lesão na região rostrocaudal no cólon e reto de pacientes com DP (POUCLET *et al.*, 2012), firmando as biópsias de colonoscopia de rotina como uma ferramenta útil para o diagnóstico neuropatológico da DP (ABBOTT *et al.*, 2001).

Por fim, esses critérios adicionais não substituem os critérios clínicos existentes. Em vez disso, eles os suplementariam para melhor estratificar os sujeitos nos esforços para o fechamento do diagnóstico precoce. No entanto, alguns desses critérios podem ser questionados por apresentarem falsos positivos e ainda podem ser questionados também devido a presença desses sinais e sintomas sendo compartilhados com outras doenças e síndromes (DELENCLOS *et al.*, 2016).

Conclusão

Os sintomas não motores da DP podem, quando bem avaliados, se tornar uma excelente oportunidade para identificar populações com maior risco de DP além de entender a etiologia precoce dessa doença. No entanto, nenhum dos sintomas não-motor discutidos nessa revisão tem especificidade e sensibilidade suficientes para, de forma isolada, qualificar o rastreamento do risco de DP na população.

Referências

- ABBOTT, R. D. *et al.* Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, v. 57, n. 3, p. 456–462, 14 ago. 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502913>>.
- BERG, D. *et al.* The PRIPS study: Screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, v. 20, n. 1, p. 102–108, jan. 2013. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2012.03798.x>>.
- CACABELOS, R. Parkinson's disease: From pathogenesis to pharmacogenomics. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 3, 4 mar. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273839>>.
- DELENCLOS, M. *et al.* Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies. *Parkinsonism and Related Disorders*, v. 22, p. S106–S110, jan. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26439946>>.
- GOLDMAN, J. G.; POSTUMA, R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, v. 27, n. 4, p. 434–441, ago. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978368>>.
- LÓPEZ HERNÁNDEZ, N.; GARCÍA ESCRIVÁ, A.; SHALABI BENAVENT, M. Valor de la evaluación combinada de olfacción e hiperecogenicidad de sustancia negra en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Neurología*, v. 30, n. 8, p. 496–501, out. 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485314000620>>.
- MAHLKNECHT, P.; SEPPI, K.; POEWE, W. The concept of prodromal Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, v. 5, n. 4, p. 681–697, 17 out. 2015. Disponível em: <<http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JPD-150685>>.
- MILLER, D. B.; O'CALLAGHAN, J. P. Biomarkers of Parkinson's disease: Present and future. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 64, n. 3, p. S40–S46, mar. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25510818>>.
- POSTUMA, R. B.; GAGNON, J. F.; *et al.* Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, v. 84, n. 11, p. 1104–1113, 17 mar. 2015. Disponível em: <<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0000000000001364>>.
- POSTUMA, R. B. Prodromal Parkinson's disease - Using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism and Related Disorders*, v. 20, n. SUPPL.1, p. S1–S4, jan. 2014. Disponível

em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802013004008>>.

POSTUMA, R. B.; IRANZO, A.; *et al.* Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter study. *Annals of Neurology*, v. 77, n. 5, p. 830–839, maio 2015. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ana.24385>>.

POUCLET, H. *et al.* A comparison between rectal and colonic biopsies to detect Lewy pathology in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, v. 45, n. 1, p. 305–309, jan. 2012. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969996111002804>>.

ROSS, G. W. *et al.* Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, v. 63, n. 2, p. 167–173, fev. 2008. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ana.21291>>.

SAVICA, R.; ROCCA, W. A.; AHLSSKOG, J. E. When does Parkinson disease start? *Archives of Neurology*, v. 67, n. 7, p. 798–801, 1 jul. 2010. Disponível em: <<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2010.135>>.

SHAMSEER, L. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ (Online)*, v. 349, n. jan02 1, p. g7647–g7647, 2 jan. 2015. Disponível em: <<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.g7647>>.

SHARMA, S. *et al.* Biomarkers in Parkinson's disease (recent update). *Neurochemistry International*, v. 63, n. 3, p. 201–229, set. 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197018613001678>>.

SHARMA, V. D.; LYONS, K. E.; PAHWA, R. Amantadine extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Therapeutics and clinical risk management*, v. 14, p. 665–673, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29695911>>.

SIDEROWF, A.; LANG, A. E. Premotor Parkinson's disease: Concepts and definitions. *Movement Disorders*, v. 27, n. 5, p. 608–616, 15 abr. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508279>>.

TIBAR, H. *et al.* Non-motor symptoms of Parkinson's Disease and their impact on quality of life in a cohort of Moroccan patients. *Frontiers in Neurology*, v. 9, n. APR, p. 170, 2018a. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29670566>>.

TIBAR, H. *et al.* Non-motor symptoms of Parkinson's Disease and their impact on quality of life in a cohort of Moroccan patients. *Frontiers in Neurology*, v. 9, n. APR, 4 abr. 2018b. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2018.00170/full>>.

TUNC, S. *et al.* A population-based study on combined markers for early Parkinson's disease.

Movement Disorders, v. 30, n. 4, p. 531–537, abr. 2015. Disponível em:

<<http://doi.wiley.com/10.1002/mds.26100>>.

WANG, J. *et al.* Biomarkers of Parkinson's disease: Current status and future perspectives. *Drug*

Discovery Today, v. 18, n. 3–4, p. 155–162, fev. 2013. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22982303>>.