

## **Análise genética de pacientes com doença de Parkinson de início precoce em um centro especializado**

### **Genetic analysis of patients with early onset Parkinson disease in a specialized center**

DOI:10.34119/bjhrv6n6-131

Recebimento dos originais: 13/10/2023

Aceitação para publicação: 14/11/2023

#### **Lia Leal Laurini**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Uninovafapi

Endereço: Rua Vitorino Orthigues Fernandes, nº 6123, Uruguai, Teresina - PI,

CEP: 64073-505

E-mail: lialeal02@gmail.com

#### **Maria Luiza de Sousa Andrade**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Uninovafapi

Endereço: Rua Vitorino Orthigues Fernandes, nº 6123, Uruguai, Teresina - PI,

CEP: 64073-505

E-mail: malu.sousa.andrade@hotmail.com

#### **Natália Rebeca Alves de Araújo Karpejany**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estadual do Piauí (UESPI)

Endereço: Rua Olavo Bilac, nº 2335, Centro Sul, Teresina - PI, CEP: 64001-280

E-mail: nataliarebeca2607@gmail.com

#### **Luana Larisse de Sousa Araújo**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estadual do Piauí (UESPI)

Endereço: Rua Olavo Bilac, nº 2335, Centro Sul, Teresina - PI, CEP: 64001-280

E-mail: luanalarissedesaraujo@hotmail.com

#### **Ana Raquel Batista de Carvalho**

Doutoranda em Enfermagem

Instituição: Universidade Federal do Piauí (UFPI) - campus Ministro Petrônio Portella

Endereço: Ininga, Teresina - PI, CEP: 64049-550

E-mail: ana.raquel.batista@hotmail.com

#### **Gustavo Sousa Noletto**

Doutor em Neurologia

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Endereço: Rua da Reitoria, Cidade Universitária, nº 374, Butantã, São Paulo - SP,

CEP: 05508-220

E-mail: gustavosnoletto@yahoo.com.br

**Denise Maria Meneses Cury Portela**

Mestra em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Instituição: Centro Universitário Uninovafapi

Endereço: Rua Vitorino Orthigues Fernandes, nº 6123, Uruguai, Teresina - PI,

CEP: 64073-505

E-mail: dradenisecury@gmail.com

**RESUMO**

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado por notável variabilidade fenotípica. Evidências apontam que as manifestações de sinais clínicos de DP podem ser diferencialmente modificadas por fatores genéticos, como mutações nos genes LRRK2 e GBA. Nesse sentido, o esclarecimento das correlações genótipo-fenótipo na DP tem implicações importantes na previsão do prognóstico e podem contribuir para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas específicas. Investigar a prevalência de mutações de genes em pacientes com Doença de Parkinson de Início Precoce (DPIP). Trata-se de um estudo transversal, descritivo, sobre a análise genética de pacientes com DPIP atendidos em um Ambulatório de Distúrbios do Movimento, no município de Teresina-PI. A coleta de dados foi realizada a partir do recrutamento aleatório, a amostra foi por conveniência. Houve aplicação de um formulário semiestruturado, e o material genético coletado foi enviado para análise no Laboratório de Pesquisa Invitae Brasil. 25 pacientes participaram da pesquisa, principalmente do sexo masculino, vivendo em áreas urbanas, com idade entre 56 e 60 anos e casados. A dose média equivalente de levodopa na amostra coletada foi de 768,9, com um desvio de  $\pm 491,8$ . As manifestações não motoras mais frequentes foram: distúrbios do sono, ansiedade, hiposmia e depressão. Entre os pacientes coletados, 06 foram geneticamente positivos, com genes específicos encontrados: DNAJC6, ATP13A2, ATP7B, PRKN, TH, VPS13C, LRRK2, DCTN1 e GBA ou GBAP1. Os genes discutidos no trabalho apresentam modificações nas proteínas sintetizadas para que possam causar, no nível intracelular, ganho ou perda de função. A partir dessa interação entre fatores intrínsecos e extrínsecos, a genômica de pacientes com DP de início precoce induz mais doença e pior qualidade de vida.

**Palavras-chave:** doença de Parkinson, hereditariedade, genética, heterozigotos.

**ABSTRACT**

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by remarkable phenotypic variability. Evidence points that the manifestation of PD clinical signs might be differentially modified by genetic factors, as mutations in LRRK2, and GBA genes. In this sense, the clarification of the genotype-phenotype correlations in PD has important implications in predicting prognosis and can contribute to the development of specific therapeutic approaches. To investigate the prevalence of gene mutations in patients with Early Onset Parkinson's Disease (EOPD). This is a cross-sectional, descriptive study on the genetic analysis of patients with EOPD treated at a Movement Disorders Outpatient Clinic in Teresina-PI. Data was collected using a semi-structured form, and the genetic material collected was sent for analysis at the Invitae Brasil Research Laboratory. 25 patients participated in the survey, primarily male, living in urban areas, aged between 56 and 60 years, and married. The mean equivalent dose of levodopa in the collected sample was 768.9, with a deviation of  $\pm 491.8$ . The most frequent non-motor manifestations were: sleep disturbance, anxiety, hyposmia, and depression. Among the collected patients, 06 were genetically positive, with specific genes found: DNAJC6, ATP13A2, ATP7B, PRKN, TH, VPS13C, LRRK2, DCTN1, and GBA or GBAP1. The genes discussed in work present modifications in the synthesized proteins so that

they may cause, at the intracellular level, either gain or loss of function. From this interaction between intrinsic and extrinsic factors, the genomics of patients with early onset PD induces more disease and worse quality of life.

**Keywords:** Parkinson disease, Parkinson, heredity, genetic heterogeneity, heterozygote.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é um transtorno do movimento hipocinético, caracterizado pela degeneração de neurônios na via nigroestriatal dopaminérgica, levando ao aumento da estimulação da parte interna do globo pálido e dos núcleos subtalâmicos, inibindo o tálamo e suprimindo o sistema motor cortical (CAMPBELL, 2014).

É uma das enfermidades neurodegenerativas mais comum no mundo, com uma prevalência de 0,3% em nações industrializadas. Ao se analisar as pessoas acima de 60 anos, esse índice pode chegar a 1%, aumentando ainda mais entre os mais de 80 anos de idade, em torno de 3%. Além disso, estima-se que haja uma incidência anual de aproximadamente 8 a 18 novos casos a cada 100 mil habitantes (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020).

Por se tratar de uma doença que acomete em maior quantidade a população idosa, a DP de início precoce (DPIP) é pouco estudada e há variações quanto a idade enquadrada nessa categoria. Assim, nos primeiros estudos publicados, era considerado o intervalo entre 21 anos e 40 anos, enquanto, em estudos posteriores, essa faixa foi estendida até 50 ou 55 anos. Na DPIP a rigidez e a bradicinesia são manifestações frequentes em contrapartida ao tremor, mais presente em pacientes idosos. Vale ressaltar, a maior frequência de sintomas não motores nessa faixa etária como: depressão, ansiedade, transtornos urinários e disfunção sexual (AGUILERA; VASCONCELOS, 2020).

Nos últimos anos, as pesquisas genéticas têm avançado significativamente na Doença de Parkinson, visto a importante identificação do fator de risco genético dessa patologia. De acordo com as pesquisas atuais, têm-se pelo menos 23 loci e 19 genes associados à DP, denominados pelo HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) de genes causadores da Doença de Parkinson (DENG; WANG; JANKOVIC, 2018).

A literatura divide os genes que se correlacionam com a DP em três grandes grupos. Primeiro são os de herança autossômica dominante, designados de: PARK-SNCA, PARK-LRRK2, PARK-VPS35 (MARRAS et al, 2017). O segundo grupo é composto pelos genes de herança autossômica recessiva: PARKPARKIN, PARK-DJ1 e PARK-PINK1 (KASTEN, 2018). A terceira classificação agrupa os genes ligados às formas complexas de parkinsonismo

de herança monogênica: PARK-ATP13A2, PARK-DNAJC6, PARK-SYNJ1, PARK-FBXO2 (KLEIN; HATTORI; MARRAS, 2018; WITTKE, 2021; LIU et al, 2020).

A literatura mostra 6 genes de maior associação ao desenvolvimento da doença de Parkinson Precoce, FBXO7, PINK1, DJ-1, PRKN, ATP13A2 e PLA2G6. Os genes GBA, MAPT, UCHL1 e GIGYF2 são suscetíveis à DP, ou seja, podem tornar o indivíduo mais, ou menos vulnerável à doença. O SNCA, LRRK2 e VPS35 são encontrados na forma dominante da doença, acima de 60 anos. (CARVALHO et al, 2020)

No Brasil, após investigações genotípicas, foram encontradas algumas alterações nesses genes, bem como alguns outros. Barsottini et al (2009), evidenciaram mutações em genes PARK-2 e PARK 8 em uma quantidade significativa de pacientes analisados, associando, inclusive, os genótipos com mutações às alterações nos exames neurorradiológicos. Além dessa associação de dados genéticos com o exame de imagem, outras pesquisas associaram mutações a fatores clínicos, como alteração no olfato, além da mutação do gene LRRK2 (SILVEIRA-MORIYAMA, 2010). Ademais, foram evidenciados outros genes associados a portadores de DP no Brasil: LRRK2, SNCA, VPS35 e GBA (ABREU et al, 2016; AMARAL et al, 2019; CAMPÊLO et al, 2017).

As literaturas atuais têm apresentado uma relação genótipo-fenótipo própria de cada área do globo estudada. Dessa forma, o rastreio genético em pessoas com DPIP torna-se importante, sobretudo no estado do Piauí, pela possibilidade de caracterizar e posteriormente utilizar esses genes como marcadores moleculares na população referida. Da visão assistencial, infere-se que atualmente há escassez de informações disponíveis que forneçam a compreensão dos prognósticos para os pacientes e sobre o risco dos seus familiares.

Desse modo, a pesquisa tem como objetivo investigar a prevalência de mutações de genes em pacientes com DPIP acompanhados em um ambulatório de Distúrbios do Movimento. Também, verificar a presença ou ausência dos genes de herança autossômica dominante, autossômica recessiva e herança monogênica relacionados à DP; descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes nas quais as mutações genéticas forem encontradas; e avaliar a correlação dessas mutações genéticas sobre as características clínicas e epidemiológicas desses pacientes.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal e descritivo sobre análise genética de pacientes com EOPD atendidos em um Ambulatório de Distúrbios do Movimento em Teresina, Piauí. O local do estudo foi o Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Centro Integrado de Saúde Lineu

Araújo (CISLA). A pesquisa ocorreu no período de julho a agosto de 2022. Foram coletados dados de 25 pacientes.

Os pacientes incluídos nesta pesquisa tiveram diagnóstico de DPIP entre 21 e 55 anos por neurologista especialista em distúrbios do movimento. Foram convidadas a participar pessoas com diagnóstico de DPIP atendidas e acompanhadas pelo Ambulatório de Distúrbios do Movimento do CISLA. Os critérios de exclusão foram pacientes com declínio cognitivo, avaliados por meio do minixame do estado mental, e aqueles que não conseguiram desenvolver diálogo com o pesquisador durante a aplicação do formulário.

A coleta de dados foi realizada a partir de recrutamento aleatório no ambulatório de distúrbios do movimento; portanto, foi uma amostra de conveniência. Houve padronização da coleta por meio de formulário semiestruturado pelos autores, contendo variáveis sociodemográficas, dados clínicos da DPIP e dados relativos à análise genética. Para avaliar a progressão da doença de Parkinson foi utilizada a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson - UPDRS III e IV.

Além disso, a última etapa foi a coleta do material para análise genética, que consistiu na extração do mesmo através da saliva do participante, procedimento realizado pelos pesquisadores do grupo de pesquisa após treinamento prévio. A análise foi realizada utilizando kits genéticos financiados pela Invitae Brasil.

Foi coletada amostra de saliva da região oral de cada participante, sendo previamente atestado que o paciente não comeu, bebeu, mascou chiclete ou escovou os dentes nos 30 minutos anteriores à coleta. Durante o procedimento, foi utilizado um swab ao longo da gengiva inferior, com dez movimentos lineares ininterruptos de frente para trás, evitando os dentes, em seguida o movimento foi repetido no lado oposto da boca mais dez vezes. Foram coletadas duas amostras de cada paciente.

O swab contendo essas amostras foi colocado em tubo de líquido para armazenamento, conservação e transporte fornecido pela financiadora. Em seguida, foram acondicionadas nas caixas expedidas e enviadas em temperatura ambiente ao Laboratório de Pesquisa Invitae Brasil, onde as amostras foram processadas e analisadas.

Os dados obtidos foram processados no programa Microsoft Excel, versão 365, verificando possíveis erros de digitação, e exportados e processados com a linguagem de programação estatística R (versão 4.2.1). Para análise dos dados foram utilizadas estatísticas simples e bivariadas do tipo qui-quadrado e utilizados os testes não paramétricos de Spearman, Kruskal-Wallis e Mann-Whitney, adotando-se o nível de significância  $p$ -valor < 0,05.

O projeto foi submetido à autorização prévia da Fundação Municipal de Saúde, instituição coparticipante do estudo e responsável pela LAIHC, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário UNINOVAFAPI com parecer número 5.383.053.

### 3 RESULTADOS

Durante o período de Julho a Agosto de 2022, coletaram-se dados de 25 pacientes, dos quais a maioria era do sexo masculino (88%), residentes em área urbana (84%) e com idade entre 56 a 60 anos (44%). Com relação à escolaridade, a maioria dos pacientes possuem ensino médio completo (32%), seguido de ensino médio superior completo (28%).

Dos pacientes coletados, a maioria são casados (76%), seguido de 12% solteiros. Em relação à renda familiar, 44% dos pacientes possuem de 1 à 02 salários mínimos, seguidos de 32% com renda maior que 04 salários. No tocante a ingestão hídrica, 36% dos pacientes fazem uso de água de poço. Ademais, 96% negam qualquer tipo de exposição a pesticidas, herbicidas ou solventes orgânicos.

Tabela 1. Características sociodemográfica dos pacientes com DP precoce. Teresina, Piauí.2023.

Variável	nº	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	3	12,0%
Masculino	22	88,0%
<b>Idade</b>		
40 a 45 anos	3	12,0%
46 a 50 anos	3	12,0%
51 a 55 anos	6	24,0%
56 a 60 anos	11	44,0%
Mais de 60 anos	1	4,0%
Menor que 40 anos	1	4,0%
<b>Estado Civil</b>		
Casado	19	76,0%
Separado	1	4,0%
Solteiro	3	12,0%
Uniao Estável	2	8,0%
<b>Escolaridade</b>		
Alfabetizado	1	4,0%
Ensino Fundamental Incompleto	7	28,0%
Ensino Médio Completo	8	32,0%
Ensino Médio Incompleto	2	8,0%
Ensino Superior Completo	7	28,0%
<b>Renda Familiar</b>		
1 a 2 s.m.	11	44,0%
3 a 4 s.m.	6	24,0%
Mais de 4 s.m.	8	32,0%
<b>Residência</b>		
Zona Rural	4	16,0%
Zona Urbana	21	84,0%
<b>Ingestão de água de poço</b>		
Não	16	64,0%
Sim	9	36,0%

<b>Exposição a pesticidas, herbicidas ou solventes orgânicos</b>		
Não	24	96,0%
Sim	1	4,0%
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Fonte: formulário semiestruturado pelos autores.

Com base nos resultados do estudo, a maioria dos pacientes com DP coletados tinham entre 46 e 50 anos ao diagnóstico da DPIP (40%), seguidos de 41 a 45 anos. Quanto à duração da doença, a maioria tinha entre 7 a 9 anos (28%), seguido de 10 a 12 anos (20%) e 4 a 6 anos (20%) de tempo desde o início dos sintomas. Com relação ao uso da levodopa no tratamento para Doença de Parkinson, a maioria dos pacientes coletados fazem uso dessa medicação (96%), com média de LEDD da população geral de 768,9.

Em relação à história familiar, a maioria dos pacientes da amostra não possuía casos de Doença de Parkinson na família (60%) e negaram consanguinidade (64%). O lado esquerdo foi prioritário (60%) em relação ao acometimento inicial da doença de Parkinson e as manifestações não motoras mais frequentes foram: distúrbio do sono (76%), ansiedade (68%), hiposmia (48%) e depressão (20%). Segundo os parâmetros analisados na Escala de HOEHN e YAHR, a maioria encontrava-se nos estágios que representam incapacidade leve e moderada associada à doença.

No que diz respeito ao UPDRS, 72% estavam em ON durante a aplicação da escala. Com relação ao uso da levodopa no tratamento para Doença de Parkinson, a maioria dos pacientes coletados fazem uso dessa medicação (96%). Com relação aos sintomas motores, 88% dos pacientes apresentavam wearing off, 72% apresentavam freezing de marcha, enquanto apenas 36% apresentavam discinesias no curso da doença. Além disso, 68% dos pacientes apresentavam outras complicações motoras.

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes com DP precoce. Teresina, Piauí, 2023.

<b>Variável</b>	<b>n°</b>	<b>%</b>
<b>Idade no diagnóstico</b>		
30 a 35 anos	2	8,0
36 a 40 anos	5	20,0
41 a 45 anos	7	28,0
46 a 50 anos	10	40,0
Não Informado	1	4,0
<b>Tempo desde o início dos sintomas ao diagnóstico</b>		
1 a 3 anos	2	8,0
4 a 6 anos	5	20,0
7 a 9 anos	7	28,0
10 a 12 anos	5	20,0
13 a 15 anos	4	16,0
Mais de 16 anos	2	8,0
<b>Primeiro lado do corpo acometido</b>		
Direito	10	40,0

Esquerdo	15	60,0
<b>Lado dominante</b>		
Não	15	60,0
Sim	10	40,0
<b>Hiposmia</b>		
Não	13	52,0
Sim	12	48,0
<b>Distúrbio do sono</b>		
Não	6	24,0
Sim	19	76,0
<b>Ansiedade</b>		
Não	8	32,0
Sim	17	68,0
<b>Depressão</b>		
Não	20	80,0
Sim	5	20,0
<b>Uso de levodopa</b>		
Não	1	4,0
Sim	24	96,0
<b>Fenômeno Wearing-off</b>		
Não	3	12,0
Sim	22	88,0
<b>Discinesias</b>		
Não	16	64,0
Sim	9	36,0
<b>Freezing de Marcha</b>		
Não	7	28,0
Sim	18	72,0
<b>Complicações motoras</b>		
Não	8	32,0
Sim	17	68,0
<b>Histórico familiar de Doença de Parkinson</b>		
Não	15	60,0
Sim	10	40,0
<b>Consanguinidade na família</b>		
Não	16	64,0
Sim	9	36,0
<b>Uso de medicamento para Doença de Parkinson</b>		
Sim	22	88,0
Não informado	3	12,0
<b>Paciente durante a coleta do UPDRS</b>		
OFF	4	16,0
ON	18	72,0
Não informado	3	12,0
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Fonte: formulário semiestruturado pelos autores.

Ao considerar os 25 pacientes coletados definiu-se a média aritmética e o desvio padrão das variáveis descritas anteriormente. Nesse interim, tem-se a presença de manifestações não-motoras, hiposmia, distúrbio do sono, ansiedade e depressão, na qual a média foi de 2 alterações por paciente, com desvio padrão de 1 para mais ou para menos.

Com relação a dose equivalente de levodopa obteve-se a média de 768,9mg com desvio  $\pm$  491,8. A pontuação do UPDRS, parte 3 obteve como média 40,4 e desvio  $\pm$  17,2. Além disso,

o estadiamento de Hoehn Yahr apresentou média de 1,8 e desvio  $\pm$  0,6. Já a pontuação do UPDRS, parte 4 obteve como média 7 e desvio  $\pm$  3,8.

Tabela 3. Dados gerais sobre a amostra de pacientes com DP precoce. Teresina, Piauí.2023.

Variável	Média e desvio-padrão
Manifestações não-motoras (hiposmia, distúrbio do sono, ansiedade e depressão)	2,1 $\pm$ 1,0
Dose Equivalente de Levodopa (mg) <sup>†</sup>	768,9 $\pm$ 491,8
Pontuação UPDRS-3	40,4 $\pm$ 17,2
Estadiamento de Hoehn Yahr	1,8 $\pm$ 0,6
Pontuação UPDRS-4 <sup>†</sup>	7,0 $\pm$ 3,8

<sup>†</sup> Distribuição normal segundo o teste de Shapiro-Wilk

Fonte: formulário semiestruturado pelos autores; Instrumento de coleta UPDRS.

Dentre os pacientes coletados, 06 obtiveram positividade genética (24%), com genes específicos encontrados, DNAJC6, ATP13A2, ATP7B, PRKN, TH, VPS13C, LRRK2, DCTN1 e GBA ou GBAP1. Desses, três pacientes (50%) apresentaram mutações em mais de um gene. Além disso, 1 (4%) apresenta tanto histórico familiar de primeiro grau positivo quanto caso de consanguinidade na família; 1 (4%) apresenta somente histórico familiar de primeiro grau positivo e 1 (4%) apresenta somente caso de consanguinidade na família.

As mutações presentes nesses pacientes eram do tipo heterozigoto, em sua maioria (83,33%). Com relação ao uso da Levodopa, 83,33% dos pacientes fazem uso. Ademais, 66,67% apresentam histórico familiar positivo para doença de Parkinson.

Tabela 4. Análise Genética dos pacientes com DP precoce. Teresina, Piauí.2023.

Variável			n°				%
<b>Análise Genética</b>							
Negativo			19				76,0
Positivo*			6				24,0
<b>Total</b>			25				100,0
<b>Pacientes positivos para análise genética*</b>							
	Paciente RQ3817 937	Paciente RQ3818 027	Paciente RQ3818289	PacienteRQ38184 16	PacienteRQ38 18429	PacienteRQ38 18300	
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Feminino	
Idade	59 anos	54 anos	60 anos	56 anos	53 anos	54 anos	
Gene	DNAJC 6	ATP13A 2	ATP7B // PRKN	TH // VPS13C	LRRK2	DCTN1 // GBA or GBAP1	
Variant e	Gain (Exons 6-11)	c.157G>A (p.Val53 Met)	c.3106G>A (p.Val1036Ile) // c.1097G>A (p.Arg366Gln)	c.817C>T (p.Leu273Phe) // c.615_617del (p.Tyr205*)	c.3016A>G (p.Ile1006Val)	c.3683C>T (p.Ser1228Leu) // c.1448T>C (p.Leu483Pro)	
Zigosidade	Copia número 3	Heterozigoto	Heterozigoto//Heterozigoto	Heterozigoto//Heterozigoto	Heterozigoto	Heterozigoto // desconhecida	

Início dos sintomas	2012	2015	2013	2012	2018	2012
Uso de Levodopa	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
História familiar de DP	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim

Fonte: Dados fornecidos pela análise genética no laboratório Invitae Brasil e pelo formulário semiestruturado produzido pelos autores.

Entre os pacientes coletados, 10 tiveram acometimento motor iniciando em hemisfério direito e 80% desses apresentavam esse lado como dominante nas atividades diárias. Ademais, 15 pacientes relataram acometimento inicial no lado esquerdo e desses 13,3% possuíam o lado referido como dominante.

Tabela 5. Dados sobre o lado de acometimento primário motor de pacientes com DP precoce. Teresina, Piauí.2023.

$\chi^2 = 8,507$ $\rho = 0,004^*$		Lado dominante	
		Sim	Não
Primeiro Lado do Corpo	Direito	8 (80,0%)	2 (20,0%)
	Esquerdo	2 (13,3%)	13 (86,7%)

\* Estatisticamente significativo, com nível de significância de 5%

Fonte: formulário semiestruturado pelos autores; Instrumento de coleta UPDRS.

A análise representada abaixo evidencia que maiores pontuações no score de avaliação do UPDRS, parte 3 e parte 4, bem como no estadiamento de Hoehn Yahr tem correspondência a maior frequência da complicação motora (wearing-off), bem como da complicação não motora (distúrbio do sono).

Tabela 6. Análise UPDRS, parte III e IV e presença de complicações motoras e não motoras de pacientes com DP precoce. Teresina, Piauí.2023.

Variável	UPDRS-3	UPDRS-4	Estadiamento de Hoehn Yahr
<b>Distúrbio do Sono</b>	$\rho = 0,548^x$ $\rho = 0,013^u$	$\rho = 0,855^x$ $\rho = 0,798^u$	$\rho = 0,129^x$ $\rho = 0,037^u$
Não	26,5 ± 7,6	6,33 ± 4,68	1,33 ± 0,82
Sim	44,7 ± 17,2	7,26 ± 3,63	1,95 ± 0,40
<b>Wearing-off</b>	$\rho = 0,542^x$ $\rho = 0,967^u$	$\rho = 0,602^x$ $\rho = 0,166^u$	$\rho = 0,030^x$ $\rho = 0,033^u$
Não	36,0 ± 10,4	4,00 ± 4,00	1,00 ± 1,00
Sim	41,0 ± 18,1	7,45 ± 3,70	1,91 ± 0,43

<sup>x</sup> Valor-p calculado pelo teste de Chi-Quadrado

<sup>u</sup> Valor-p calculado pelo teste de correlação de Mann-Whitney

Fonte: Instrumento de coleta UPDRS.

A Tabela a seguir retrata que maiores valores de LED estão relacionados a maiores pontuações no score de avaliação do UPDRS, parte 3 e parte 4, bem como no estadiamento de Hoehn Yahr.

Tabela 7. Análise UPDRS, parte III e IV em relação a dose equivalente de Levodopa usada pelos pacientes com DP precoce. Teresina, Piauí.2023.

Dose Equivalente de Levodopa (LED)		UPDRS-3	UPDRS-4	Estadiamento de Hoehn Yahr
Teste de Chi-Quadrado	Estatística ( $\chi^2$ )	357	222,25	59,675
	Valor-p	0,277	0,114	0,277
Correlação de Spearman	Estatística ( $\rho$ )	0,129	0,446	0,456
	Valor-p	0,578	0,043	0,038

\* Estatisticamente significativo, com nível de significância de 5%  
Fonte: Instrumento de coleta UPDRS.

#### 4 DISCUSSÃO

Os mecanismos moleculares exatos subjacentes à DP permanecem desconhecidos, mas a doença é influenciada pela idade, fatores ambientais e genéticos complexos. Variantes supostamente deletérias e altamente funcionais em mais de 20 genes e 90 variantes de risco genético comum foram associadas à Doença de Parkinson ou ao parkinsonismo atípico (KIM et al., 2021).

Uma alta carga genética está associada a uma idade de início mais jovem, o que, por sua vez, pode promover mecanismos compensatórios mais eficazes, resultando em uma taxa semelhante de progressão da doença (LERCHE et al., 2018).

Com base nos resultados, pode-se estabelecer uma relação entre a genética e a história familiar do paciente. Isso é corroborado pela literatura, a qual associa que, aproximadamente, 10-15% dos pacientes com DP relatam um parente de primeiro grau com a mesma patologia. Além disso, a frequência de história familiar positivo em pacientes com Doença de Parkinson de início precoce é aproximadamente três vezes maior do que pacientes com início tardio da doença. Isso sugere, de acordo com a literatura, que fatores genéticos, como variantes monogênicas, desempenham um papel crucial na DP de início precoce (HILL et al., 2022; CHEN et al., 2020)

A ansiedade é um distúrbio frequente nos pacientes com a patologia. A prevalência é de 31%, maior do que a relatada na comunidade ou em outros pacientes clinicamente doentes. Embora o transtorno de ansiedade seja um fator comum de agravamento da Doença de Parkinson e esteja associada a uma pior qualidade de vida, os mecanismos subjacentes permanecem desconhecidos. Os principais distúrbios ansiosos envolvidos são ansiedade generalizada e a fobia social, mas todos os outros subtipos estão presentes. A ansiedade pode

ainda ser decorrente da depressão presente na DP. (CAREY, et al., 2020; CHOU, 2022; GAGLIARD; TAKAYNAGUI, 2019).

Os distúrbios do sono são manifestações não motoras frequentes, com prevalência entre 55%-80% nos pacientes que apresentam Parkinson. Os principais problemas associados ao sono nessa doença são a fragmentação do sono e o despertar matinal. Porém, a insônia, a sonolência diurna com ataques de sono, a síndrome das pernas inquietas (SPI) e o distúrbio comportamental do sono REM (DCR) também podem estar presentes. Ademais, estudos que examinam a prevalência de insônia na DP descobriram que, à medida que a gravidade da patologia piora, a frequência das queixas de insônia aumenta (CHOU, 2022; WALLACE et al., 2020).

Mutações em genes (SNCA, LRRK2, PRKN, DJ1 PINK1 e ATP 13A2) foram conclusivamente demonstradas que causam parkinsonismo familiar (BEKRIS; MATA; ZABETIAN, 2010). Ademais, a variação comum em três genes (MAPT, LRRK2 e SNCA) e mutações de perda de função em GBA, foram bem validadas como fatores de susceptibilidade para DP (BEKRIS; MATA; ZABETIAN, 2010).

Alterações no gene GBA representam o fator de risco genético mais comum para a Doença de Parkinson. Do mesmo modo, como elucidado na literatura (GREUEL, A et al., 2020), a atual paciente da pesquisa, com mutação no gene GBA, iniciou a doença precoce (44 anos), apesar de não apresentar complicações motoras e nem declínio cognitivo. Na sintomatologia não-motora, apresentou hiposmia, distúrbios do sono e ansiedade. Com relação aos sintomas motores, não apresentou complicações motoras, discinesias e nem freezing de marcha; apenas o fenômeno de wearing off (WO).

O Gene LRRK2 tem forte relação com a DP, a idade média de diagnóstico nos portadores de LRRK2 > 55 anos. Dessa forma, a maioria dos pacientes (94%) com esse gene possui um início tardio da DP. Em 99% dos pacientes, foram descritos sintomas como bradicinesia e rigidez postural; em 88%, relatou-se tremor de repouso e em 65% foi constatado instabilidade postural. Além disso, outras manifestações foram encontradas, como discinesia (64%), distonia (38%), flutuações motoras (68%), declínio cognitivo (23%) e sintomas psicóticos (32%) (IWAKI et al., 2020; TRINH et al., 2018)

Por outro lado, o paciente da atual pesquisa obteve alguns resultados diferentes em relação ao estudado na literatura. Desse modo, a idade em que recebeu o diagnóstico da Doença de Parkinson foi aos 38 anos, não apresentava sintomas não-motores como hiposmia, distúrbios do sono, ansiedade e depressão. Alguns pontos em comum com o exposto pela literatura, o

paciente apresenta o fenômeno de wearing off, freezing de marcha, rigidez postural e tremor de repouso, nega discinesias.

O gene PRKN apresenta mutações que são a causa mais comum de parkinsonismo juvenil autossômico recessivo (AR) e DP recessiva de início precoce. A sintomatologia associada a esse gene é caracterizada por idade de início menor que 40 anos, baixa resposta ao tratamento dopaminérgico e desenvolvimento precoce de discinesia induzida pela levodopa (TON et al., 2020)

Por outro lado, o paciente da atual pesquisa apresentou a sintomatologia da Doença de Parkinson aos 51 anos, o que difere da literatura. Apresenta como sintomas não-motores hiposmia e distúrbios do sono. Além disso, em relação aos sintomas motores, possui o fenômeno wearing off e freezing de marcha, nega discinesias. Como avaliação global da patologia, seu escore UPDRS-III é 30, com complicações motoras, rigidez postural e tremor.

Com relação ao gene DNAJC, há associação com aberrações genéticas que levam à formação de agregados proteicos em doenças neurodegenerativas. Suas mutações se relacionam com um padrão de herança autossômica recessiva. Em geral, os pacientes possuem sintomas típicos de parkinsonismo precocemente 44,3 anos, além de terem boa resposta à terapia dopaminérgica, apesar de desenvolverem discinesias e complicações motoras. Em pacientes heterozigotos, o risco de desenvolvê-las ainda não está determinado (LI et al., 2020).

Assim como relatado na literatura, o paciente da intitulada pesquisa, com mutação no gene DNAJC6, teve início da sintomatologia aos 42 anos, além de apresentar discinesias, fenômeno de wearing off (WO), e freezing de marcha. Seu comprometimento motor na DP pelo escore UPDRS-III é de 83, seu estadiamento de Hoehn e Yahr é 2. Tal paciente apresenta uso de levodopa há 08 anos e possui dose equivalente de levodopa é 2189.

Mutações no gene ATP13A2 (PARK9) estão associados a formas autossômicas recessivas da Doença de Parkinson de instalação precoce. Esse gene é uma proteína com dez domínios transmembranares. Mutações neste gene são raras, mas apesar da pouca frequência são encontradas no estado heterozigótico de muitas populações diferentes.

O paciente da presente pesquisa possui mutação heterozigótica em gene ATP13A2 na variante c.157G>A (p.Val53Met), nascido de uma relação consanguínea entre primos. Assim como relatado na literatura, possui história familiar com outros casos de parkinsonismo relatados na família (tios). Diagnosticado com DPIP aos 46 anos. Iniciou tratamento com levodopa apresentando boa resposta.

Atualmente, os sintomas como tremor, rigidez, fadiga e distúrbios do sono progrediram, porém há boa resposta com o tratamento e flutuações dos sintomas, com o tempo OFF variável.

Não apresenta disfunção cognitiva ou sintomas demenciais: pontuou 28 no MEEM. No exame neurológico observa-se rigidez acinética e bradicinesia (escore motor UPDRS 37). Não há tremor nas extremidades. Um leve tremor é notado no lábio inferior e no queixo durante a fala.

Em geral, as mutações nesse gene podem gerar um quadro clínico de paralisia espástica de instalação precoce e, após um tempo, parkinsonismo com boa resposta à terapêutica com levodopa. Existem também casos na literatura de famílias que possuem sintomas semelhantes que apresentam três mutações diferentes no gene quer no estado homozigótico como heterozigótico (DAMÁSIO, 2020).

O paciente da atual pesquisa, sexo masculino, 56 anos, apresentou nos testes genéticos mutações nesses dois genes discutidos, TH (variante c.817C>T) e VPS13C (variante c.615\_617del (p.Tyr205), ambos heterozigóticos e de significado incerto. Os sintomas se iniciaram aos 46 anos de idade, possui o fenômeno wearing off (OFF), discinesias, freezing de marcha e tremores.

Além disso, apresenta como manifestações não motoras hiposmia e ansiedade. Possui histórico familiar de 1º grau de DP. Tais resultados corroboram o que a literatura discute, uma vez que houve apresentação da doença de modo precoce, além do comprometimento motor, discinesias e sintomas psiquiátricos. (SCHORMAIR et al., 2018) (FOSSBAKK et al., 2014)

O estudo em questão traçou um perfil descritivo dos pacientes diagnosticados com DPIP em um ambulatório especializado no nordeste do Brasil, além de traçar possíveis relações das variáveis colhidas. Com base nos resultados, pode-se estabelecer uma relação entre a genética e a história familiar do paciente, visto que 4 dos 6 pacientes que obtiveram positividade genética apresentavam história familiar positiva. O presente estudo não trouxe relação entre a exposição a pesticidas e outros tóxicos com o desenvolvimento de DP em idade de diagnóstico mais precoce. O presente estudo não obteve correspondência da relação idade de diagnóstico mais precoce e carga genética positiva, uma possível explicação para isso pode estar relacionada à limitação com relação a quantidade de pacientes globalmente coletados, visto que a amostra total coletada pode comprometer o estabelecimento de uma prevalência populacional total.

Esse estudo possui diversos pontos fortes. Primeiro, um grupo acadêmico que possui como sede de estudo um centro especializado, o primeiro ambulatório no Piauí, em distúrbios do movimento, sendo articulado com profissionais de outros setores e trabalhado com uma visão multiprofissional da doença de Parkinson. Segundo, o estudo se deu com pacientes acompanhados por neurologista, neurocirurgião, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e psicólogos voltados para a DP. Terceiro, foram utilizadas escalas validadas para identificar a existência de distúrbios neuropsiquiátricos, envolvendo a ansiedade, a depressão e a ideação suicida. Quarto,

o apoio da Invitae Brasil para o financiamento dos testes genéticos e análise das amostras coletadas. Esse apoio tornou o trabalho inédito no estado do Piauí e pioneiro no país.

Por outro lado, também houveram limitações no estudo devido estreitamento do período de coleta por parte da empresa que financiou os Kits genéticos, foram realizados mutirões para coletar maior número de pacientes em tempo hábil, limitando o tamanho da amostra. Ademais, uma possível limitação da pesquisa foi o fato de ter excluído pacientes não alfabetizados, o que impossibilitou uma comparação acerca da percepção dos sintomas clínicos e o tempo transcorrido até o diagnóstico, fator discutido por Pankratz et al., 2006. Outrossim, a natureza transversal dos dados deste estudo e à perda de seguimento com o avançar da idade devem ser considerados, entretanto não invalidam os achados obtidos. Futuras pesquisas acerca da análise genética de pacientes com DPIP poderão considerar o perfil traçado dos pacientes que obtiveram positividade genética com os dados clínicos e sociodemográficos, reafirmando ou contrapondo como fatores de risco para seu estabelecimento.

### **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem à empresa Invitae Brasil por fornecerem subsídios necessários para o desenvolvimento da pesquisa e colaborarem com o conhecimento científico.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, G. M. et al. Autosomal dominant Parkinson's disease: Incidence of mutations in LRRK2, SNCA, VPS35 and GBA genes in Brazil. **Neuroscience Letters**. 2016; v.635; p. 67-70.
- AGUILERA, M. P. C.; VASCONCELOS, C. C. F. Doença de Parkinson Precoce: Revisão bibliográfica. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. 2020; v.12(5), p.91-136
- AMARAL, C. E. D. M. et al. GBA mutations p. N370S and p. L444P are associated with Parkinson's disease in patients from Northern Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**. 2019; v.77(2); p.73-79.
- BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. **Eur J Neurol**. 2020; v.27(1); p.27-42.
- BALTAZAR, M.T. et.al. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases-A mechanistic approach. **Toxicol Lett**. 2014; v. 230(2); p. 85-103.
- BEKRIS, L.M.; MATA, I.F.; ZABETIAN, C.P. The Genetics of Parkinson Disease. **J Geriatr Psychiatry Neurol**. 2010; v.23(4); p. 228-242.
- CABREIRA, V.; MASSANO, J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. **Acta Med Port**. 2019; v32(10); p.661-670.
- CAMPBELL, W. W. D. J. **O exame neurológico**. 7<sup>o</sup>ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2014.
- CAMPÊLO, C. L. et al. Variants in SNCA gene are associated with Parkinson's disease risk and cognitive symptoms in a Brazilian sample. **Frontiers in aging neuroscience**. 2017; v.9; p.198.
- CAREY, G. et al. Neuroimagem da ansiedade na doença de Parkinson: uma revisão sistemática. **Distúrbios do Movimento**. 2020; v36(2); p. 327-339.
- CARVALHO, B. M. B. Biomarcadores da Doença de Parkinson: uma meta-análise. **Revista de Ciências da Saúde**. 2021; v22(2); p. 23-34.
- CHEN, Y. et al. Avaliando o papel de SNCA, LRRK2 e GBA em pacientes chineses com doença de Parkinson de início precoce. **Distúrbios do Movimento**. 2020; v35(11); p. 2046-2055
- CHOU, K L. Diagnóstico e diagnóstico diferencial da doença de Parkinson. **UpToDate**, 2022.
- DAMÁSIO, M. **Doença de Parkinson: Genética e Farmacocinética**. Dissertação, Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade do Algarve, 2020.
- DENG, H.; WANG, P.; JANKOVIC, J. The genetics of Parkinson disease. **Ageing Res Rev**. 2018; v. 42; p.72-85.

FOSSBAKK, A. et al. Estudos funcionais de variantes sem sentido da tirosina hidroxilase revelam padrões distintos de defeitos moleculares na distonia responsiva à dopa. **Hum Mutat.** 2014; v35(7); p. 880-890.

GAGLIARDI, R.; TAKAYANAGUI, O. M. **Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia.** 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

GREUEL, A. et al. Variantes de GBA na doença de Parkinson: fenótipos clínicos, metabólicos e de neuroimagem multimodal. **Distúrbios do movimento.** 2020; v. 35(12); p. 2201-2210.

HILL, M. A. et al. Uma mutação rara no PTPRA contribui para o desenvolvimento da doença de Parkinson em uma família australiana multi-incidente?. **PLoS One.** 2022; v 17(7).

IWAKI, H. et al. A penetrância da doença de Parkinson em portadores de LRRK2 p.G2019S é modificada por uma pontuação de risco poligênico. **Distúrbios do Movimento.** 2020; v35(5); p. 774-780.

KIM, J. J. et al. O navegador de variantes de DNA da doença de Parkinson. **Distúrbios do Movimento.** 2021; v. 36(5); p. 1250-1258.

KLEIN, C.; HATTORI, N.; MARRAS, C. MDS Gene: closing data gaps in genotype-phenotype correlations of monogenic Parkinson's disease. **Journal of Parkinson's disease.** 2018; v8(S1); p. S25-S30.

LERCHE, S. et al. Carga poligênica: início precoce da doença, mas progressão longitudinal semelhante na doença de Parkinson. **Distúrbios do Movimento.** 2018 v33(8), p. 1349-1353.

LI, C. et al. Análise de mutação da família DNAJC para doença de Parkinson de início precoce em uma coorte chinesa. 2020; v35(11); p.2068-2076

LIN, C. et al. Um estudo clínico e genético do parkinsonismo familiar e de início precoce em taiwan: uma abordagem integrada que combina análise de dosagem genética e sequenciamento de próxima geração. **Distúrbios do Movimento.** 2019; v34(4); p. 506-515.

LIU, E. A. et al. Fbxo2 mediates clearance of damage lysosomes and modifies neurodegeneration in the Niemann-Pick C brain. **JCI insight.** 2020; v.5(20).

LÜCKING, C. B. et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. **N Engl J Med.** 2000; v342(21); p. 1560-1567.

MARRAS, C. et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force. **Mov Disord.** 2017; v32; p.724-725

MASSANO, J. Doença de Parkinson: atualização Clínica. **Acta Med Port.** 2011; v24(S4), p. 827-834.

SEKEFF- SALLEM, F.A.; REIS BARBOSA, E. Diagnostic pitfalls in Parkinson's disease: case report. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** 2007; v65(65), p. 348-351.

SHORMAIR, B. *et al.* O sequenciamento do exoma diagnóstico na doença de Parkinson de início precoce confirma o VPS13C como uma causa rara da doença de Parkinson autossômica recessiva. **Clin Genet.** 2018; v.93(3), p. 603-612.

TON, N. D. *et al.* Variantes raras e novas dos genes PRKN e PINK1 em pacientes vietnamitas com doença de Parkinson de início precoce. **Mol Genet Genomic Med.** 2020; v8(10).

TRINH, J. *et al.* Relações genótipo-fenótipo para os genes da doença de Parkinson SNCA, LRRK2, VPS35: revisão sistemática MDSGene. **Distúrbios do Movimento.** 2018; v33(12); p 1857-1870.

TUFAIL, M.; HASSAN, L. A influência da Consanguinidade e da Medicação no Desenvolvimento da Doença de Parkinson. **Demência e Distúrbios Cognitivos Geriátricos.** 2020; v49(4), p. 390-393.

WALLACE, D. M. *et al.* Avaliação Prática e Manejo da Insônia na Doença de Parkinson: Uma Revisão. **Distúrbios do Movimento Prática Clínica.** 2020; v7(3) p. 250-266.

WEINTRAUB, D.; MAMIKONYAN, E.A neuropsiquiatria da doença de Parkinson. **The American Journal of Geriatric Psychiatry.** 2019; v27(9), p. 998-1018.

WITTKE, C. *et al.* Genotype–Phenotype Relations for the Atypical Parkinsonism Genes: MDS Gene Systematic Review. **Movement Disorders.** 2021; v36(7), p. 1499-1510.