

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas**

Aluno:

**Carlos Eduardo Aliatti Mantese**

Orientador:

**Prof. Carlos R. M. Rieder**

**ESTUDO DA PROGRESSÃO, DAS COMPLICAÇÕES INDUZIDAS PELA  
LEVODOPA E DO POLIMORFISMO DO TRANSPORTADOR DE DOPAMINA  
RELACIONADOS NA DOENÇA DE PARKINSON**

**PORTO ALEGRE**

**2018**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas**

Aluno:

**Carlos Eduardo Aliatti Mantese**

Orientador:

**Prof. Carlos R. M. Rieder**

**ESTUDO DA PROGRESSÃO, DAS COMPLICAÇÕES INDUZIDAS PELA  
LEVODOPA E DO POLIMORFISMO DO TRANSPORTADOR DE DOPAMINA  
RELACIONADOS NA DOENÇA DE PARKINSON**

Tese apresentada como requisito parcial  
para obtenção de Doutor em Medicina:  
Ciências Médicas da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências  
Médicas.

**PORTO ALEGRE**

**2018**

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar aos pacientes e familiares que foram fundamentais para a realização desta tese.

Ao meu orientador Dr. Carlos Rieder pelo exemplo como pesquisador e médico, que foi responsável pelo meu direcionamento para esta subespecialidade incrível.

Aos professores deste PPG e de outros que acompanharam esta jornada.

Aos mestres ao longo da minha formação como médico e como neurologista.

Aos colegas do Hospital Mãe de Deus, Dr. Charles, Dr. Alexandre, Dra. Mariana, Dr. Henrique, pela amizade e aprendizagem.

Aos residentes que sempre foram estímulo para aprendizagem.

Agradeço também ao Dr. Mauricio Friedrich pela acolhida e orientação para desenvolvimento como ser humano e neurologista.

Aos colegas da Santa Casa pela parceria e por prover campo de atuação.

Aos colegas do TelessaúdeRS por mostrarem uma face mais ampla da medicina.

Aos amigos e colegas do grupo de pesquisa por compartilharem momentos difíceis, mas estimulantes, em especial Dr. Artur, Dr. Márcio, Sabrina e Larissa.

Às equipes do PPG, GPPG e CPC pelo trabalho imensurável, que facilita esses momentos difíceis.

Ao Dr. Carlo Manenti pela amizade ao longo do tempo na medicina e neurologia.

À minha família, meu pai e mãe, pelo guia na formação e estímulo constante.

Ao meu irmão, George, e à Pri, pela vida compartilhada ao longo dos anos.

À minha esposa, Lisi, por todo amor e apoio nestes anos. Além disso, por formar nossa família.

À Giovana, que me mostrou a ausência de limite dos sentimentos. À nova integrante da família, que já é muito aguardada e amada.

## RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum. Atinge 3,3% das pessoas com mais de 64 anos. Com o envelhecimento populacional, sua prevalência deve dobrar. A doença classicamente se caracteriza por degeneração dos neurônios da *substantia nigra*, afetando principalmente a transmissão dopaminérgica. O tratamento mais eficaz na DP continua sendo a levodopa, um precursor dopaminérgico com excelente resposta motora. Entretanto, à medida que a doença progride, aparece uma série de complicações motoras e não motoras que limitam o tratamento. Para facilitar o reconhecimento destas complicações, foram criados questionários que aumentam a possibilidade de diagnóstico, abordando aspectos motores e não motores. O principal deles é um questionário de 19 itens. Ele consiste em 19 manifestações que o paciente deve assinalar, caso tenha determinado sintoma, e se ele melhora com a próxima dose da medicação. Quando existem pelo menos duas respostas positivas, o questionário tem ótima sensibilidade e especificidade.

A Doença de Parkinson tem evolução heterogênea, sendo que uma das causas atribuídas para tal é genética. Tem se estudado muitos genes da rota de dopamina por sua relação íntima com a fisiopatologia e tratamento da doença. O transportador de dopamina (DAT), que realiza a retirada da dopamina da fenda sináptica, desempenha papel fundamental nesta rota. Existe um polimorfismo VNTR com cópias de uma unidade de repetição variando de 3 a 11 com as repetições 9 e 10 sendo os alelos mais comuns. Diversos estudos correlacionaram esse polimorfismo com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade quando há 10 repetições e com a Doença de Parkinson quando há 9 repetições. Seria um candidato ideal para avaliação com relação às complicações do tratamento e progressão. Assim, avaliamos pacientes com Doença de Parkinson longitudinalmente para comparar a progressão da doença com polimorfismo do DAT e verificar as complicações associadas ao tratamento.

Inicialmente, realizamos uma revisão sistemática das propriedades clinimétricas dos questionários de *wearing off*. Esta revisão mostrou que o questionário de 9 itens tem sensibilidade de 0,87-1 e especificidade de 0,1-0,69. Já o questionário de 19 itens tem sensibilidade de 0,81-0,9 e especificidade de 0,63-0,8 com ponto de corte igual a 2 itens positivos. Realizamos a validação deste último para

português, com boa estabilidade no teste-reteste com correlação intraclasse de 0,87 (IC 95% 0,69-0,95  $p < 0,01$ ) e sensibilidade de 0,97 (IC 95% 0,94-1  $p < 0,01$ ) e especificidade de 0,71 (IC 95% 0,56-0,85  $p < 0,01$ ).

Para progressão, foi demonstrada uma associação de sexo feminino e a presença de alelo com 9 repetições como fatores de risco para progressão mais rápida. A progressão em homens medida pelo UPDRS 3 era menor em 1,277 (IC 95% 2,18-0,38  $p < 0,01$ ) e pelo UPDRS total era menor em 1,50 (IC 95% 2,92-0,11  $p = 0,031$ ). Com presença de alelo com 9 repetições, a progressão do UPDRS 3 era menor em 1,92 (IC 95% 0,04-1,01  $p = 0,0317$ ), e presente mesmo controlando para sexo. Não houve diferença na escala de discinesias ou questionário *wearing off*.

Assim, os resultados obtidos mostraram que o questionário de 19 itens é uma boa ferramenta diagnóstica, sendo validado para português. Além disso, o polimorfismo DAT está associado à progressão mais rápida da DP com 9 repetições.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson, *wearing off*, questionário, discinesias, levodopa, progressão, transportador de dopamina, polimorfismo.

## ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. It affects 3.3% of people over 64 years. With population aging, its prevalence should double. The disease is classically characterized by degeneration of *substantia nigra* neurons, mainly affecting dopaminergic transmission. The most effective treatment for PD continues to be levodopa, a dopaminergic precursor with excellent motor response. However, as the disease progresses, there is a number of motor and non-motor complications that limits the treatment. To facilitate the recognition of these complications, questionnaires were created to increase the possibility of diagnosis, addressing motor and non-motor aspects. The main one is a questionnaire of 19 items. It consists of 19 symptoms that the patients should indicate, if they feel particular symptom, and if they get better with the next dose of medication. When there are at least two positive responses, the questionnaire has optimal sensitivity and specificity.

Parkinson's disease has a heterogeneous evolution, and one of the reasons attributed for that is genetic. Many genes of the dopamine route have been studied for their intimate relationship with the pathophysiology and treatment of the disease. The dopamine transporter, with synaptic cleft reuptake, plays a key role in this route. It has a VNTR polymorphism with copies of a repeating unit ranging from 3 to 11 with repetitions 9 and 10 being the most common alleles. Several studies correlated this polymorphism with Attention Deficit Hyperactivity Disorder with 10 repetition allele and Parkinson's disease with 9 repetition alleles. It would be an ideal candidate for evaluation regarding treatment complications and progression. Thus, we evaluated patients with Parkinson's disease longitudinally to compare disease progression with DAT polymorphism and to verify treatment-related complications.

Initially we performed a systematic review of the clinimetric properties of the wearing off questionnaires. That showed that the questionnaire of 9 items has sensitivity of 0.87-1 and specificity of 0.61-0.69. The questionnaire of 19 items has a sensitivity of 0.81-0.9 and a specificity of 0.63-0.8 with a cut-off point of 2 items. We performed the validation of the latter for Portuguese, with good stability in the test-retest with intraclass correlation of 0.87 (95% CI 0.69-0.95  $p < 0.01$ ) and sensitivity of 0.97 (CI 95% 0.94-1  $p < 0.01$ ) and specificity of 0.71 (95% CI 0.56-0.85  $p < 0.01$ ).

We demonstrated a female association and presence of 9 DAT allele repetition as risk factors for faster progression. The progression in men with UPDRS 3 was

lower in 1.277 (95% CI 2.18-0.38  $p < 0.01$ ) and total UPDRS was lower in 1.50 (95% CI 2.92-0.11  $p = 0.031$ ). With the presence of allele with 9 repetitions the progression of UPDRS 3 was lower in 1.92 (ICC 95% 0.04-1.01  $p = 0.0317$ ), and present even correcting sex. There was no difference in the dyskinesia scale or wearing off questionnaire.

Thus, the results obtained showed wearing off questionnaire is a good tool for clinical and research, and it is validated to Portuguese. Also, DAT polymorphism is associated with faster PD progression with 9 repetition allele.

**Keywords:** Parkinson's disease, wearing off, questionnaire, dyskinesias, levodopa, progression, dopamine transporter, polymorphism.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estratégias para localizar e selecionar as informações .....	15
Figura 2 - Sinapse dopaminérgica e rota da dopamina.....	20



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de Doença de Parkinson da UK Parkinson's Disease Society Brain Bank .....	17
Tabela 2 - Revisão de genes DAT e DP .....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6-OHDA	6-hidroxi-dopamina
COMT	Catecol o-metiltransferase
DAT	Dopamine Transporter (Transportador de dopamina)
DBS	“Deep brain stimulator” (estimulador cerebral profundo)
DDC	Dopa descarboxilase
DIL	Discinesias induzidas por levodopa
DP	Doença de Parkinson
GBA	Glicocerebridose
GWAS	“Genome wide association studies” (estudos de associação genômica ampla)
HY	Escala de Hoehn e Yahr
IC	Intervalo de confiança
IPDM	Instabilidade postural/distúrbio da marcha
LRRK2	“Leucine-rich repeat kinase 2”
MAO	Monoamina oxidase
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina
PCR	“Polymerase chain reaction” (reação em cadeia polimerase)
PET	“Positron emission tomography” (tomografia por emissão de pósitron)
PIGD	“Postural instability/gait disorder”
REM	“Rapid eye movements”
SE	Schwab-England scale of activities of daily living
SN	Substantia nigra
SNC	Sistema nervoso central
SNCA	Alfa-sinucleína
SNP	“Single nucleotide polymorphism” (polimorfismo nucleotídeo único)
SPECT	“Single photon computerized tomography” (tomografia por emissão de próton único)
TDAH	Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade
UDysRS	Unified dyskinesia rating scale
UPDRS	Unified Parkinson’s disease rating scale
UTR	“Untranslated region”

- VNTR “Variable number of tandem repeats” (repetição em tandem de número variável)
- WO Wearing off
- WOQ19 Wearing off questionnaire 19 items (questionário de *wearing off* de 9 itens)
- WOQ9 Wearing off questionnaire 9 items (questionário de *wearing off* de 9 itens)

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Aspectos históricos, epidemiológicos e gerais .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Complicações do uso crônico de levodopa .....</b>	<b>21</b>
<b>2.3 Progressão da doença .....</b>	<b>22</b>
<b>2.4 O reconhecimento do <i>wearing off</i>.....</b>	<b>25</b>
<b>2.5 Desfechos na Doença de Parkinson .....</b>	<b>26</b>
<b>2.6 Validação de questionários.....</b>	<b>27</b>
<b>2.7 Progressão genética.....</b>	<b>27</b>
<b>2.8 Genes candidatos .....</b>	<b>28</b>
<b>2.8.1 Trabalhos anteriores do grupo com polimorfismos e manifestações clínicas</b> <b>.....</b>	<b>28</b>
<b>2.9. Transportador da dopamina (DAT) .....</b>	<b>29</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>33</b>
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>35</b>
<b>ANEXO A - Artigo 1: Clinimetrics of 9- and 19-item Wearing-off Questionnaire: a Systematic Review .....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO B - Artigo 2: Portuguese validation and accuracy on 19 items wearing off questionnaire.....</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO C - Artigo 3: Dopamine-transporter gene polymorphism and Parkinson's disease progression .....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO D - Termo de consentimento livre e esclarecido do trabalho de validação do questionário de 19 itens de <i>wearing off</i>.....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXO E - Termo de consentimento livre e esclarecido do trabalho de coorte</b>	<b>80</b>
<b>ANEXO F - Autorização de uso de escalas .....</b>	<b>82</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum. Sua prevalência aumenta com a idade e é uma importante causa de morbimortalidade com custos elevados para o sistema de saúde (DORSEY et al., 2007). Com o aumento da população acima dos 65 anos é esperado um aumento na prevalência da doença no nosso meio.

A doença classicamente se caracteriza por degeneração dos neurônios da *substantia nigra*, afetando principalmente a transmissão dopaminérgica, embora haja degeneração de várias outras áreas do sistema nervoso central (SNC). As manifestações clínicas mais comuns são tremor, rigidez e bradicinesia, porém as manifestações não motoras também são importantes causas de morbidade.

O tratamento mais eficaz na DP continua sendo a levodopa, um precursor dopaminérgico com excelente resposta motora. Além disso, outros fármacos são utilizados sozinhos ou em conjunto para otimização do tratamento. Entretanto, à medida que a doença progride, aparece uma série de complicações motoras e não motoras que limitam o tratamento. São alguns exemplos as flutuações motoras, as discinesias e as manifestações neuropsiquiátricas. As discinesias são movimentos anormais associados à levodopa. Elas pioram a qualidade de vida e a funcionalidade, levando à suspensão de alguns fármacos, a alterações importantes da posologia ou à necessidade de medicação adjuvante (AQUINO; FOX, 2015).

A flutuação motora mais comum é a perda do efeito antes da próxima dose, fenômeno conhecido como *wearing off* (WO). O reconhecimento do WO nem sempre é fácil. Muitas vezes são sintomas menores ou não motores, o que leva ao subdiagnóstico e ao subtratamento (STACY, 2010). Um questionário foi desenvolvido para melhor reconhecer esta complicação (STACY et al., 2005). O mesmo passou por ajustes em virtude de sua extensão, resultando em duas versões, a de 19 itens (STACY; HAUSER, 2007) e a de 9 itens (STACY et al., 2006). Ambos são semelhantes e consistem em o paciente assinalar se determinado sintoma está presente e se o mesmo melhora após a próxima dose do tratamento. Estes questionários receberão o aval da Movement Disorder Society como uma ferramenta recomendada para diagnóstico de WO (ANTONINI et al., 2011). Entretanto, esta revisão que avalizou o mesmo não informou para os médicos e pesquisador os dados clinimétricos dos questionários, apenas informando que havia estes dados.

A evolução da DP é muito heterogênea (POEWE, 2009). Diversos fatores prognósticos têm sido associados à mesma, mas nem sempre replicados (POST et al., 2007). Alguns são mais fortemente associados à evolução, como a idade maior no início do quadro e a instabilidade postural/distúrbio de marcha (IPDM). Em relação ao sexo, homens têm risco maior de DP. Aparentemente, a evolução é mais grave no sexo masculino, contudo, este achado não é corroborado por todos (HAAXMA et al., 2007). Parte desta evolução heterogênea é atribuída a polimorfismos genéticos (LATOURELLE et al., 2017).

O transportador de dopamina (DAT) é uma proteína de 620 aminoácidos pertencente à família de transportadores de neurotransmissores dependentes de Na<sup>+</sup>/Cl com 12 domínios de transmembrana localizados na membrana pré-sináptica dos terminais nervosos. Ele desempenha um papel fundamental na regulação da neurotransmissão da dopamina, mediando a absorção ativa da dopamina da sinapse. O gene do DAT contém um polimorfismo VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) com cópias de uma unidade de repetição em tandem de 40 pb variando de 3 a 11 com as repetições 9 e 10 sendo os alelos mais comuns. Existe correlação de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) com 10 repetições (SALATINO-OLIVEIRA et al., 2018). Aparentemente, existe associação com risco de DP (ZHAI et al., 2014). Dados contraditórios foram encontrados em relação à funcionalidade (VAN DYCK et al., 2005; VANNESS et al., 2005). Porém, existe associação do risco de DP e 9 repetições, principalmente com interação com agrotóxicos (RITZ et al., 2009). Sendo que o transporte de neurotoxinas, como MTPT, dá-se através do DAT, e a DP tem como uma das possíveis etiologias o efeito de toxinas ambientais; seria de se supor que a evolução seria diferente com diferentes alelos funcionais deste transportador. Além disso, o próprio metabolismo da dopamina seria alterado por modulação da receptação deste neurotransmissor na fenda sináptica, o que levaria a maior metabolização e estresse oxidativo intracelular (BLESA et al., 2015). Modelos animais de roedores *knock out* demonstraram que o aumento ou a diminuição da função do DAT correlaciona-se com estresse oxidativo, perda neuronal e déficits responsivos à levodopa (HALL et al., 2014; MASOUD et al., 2015). Além disso, um estudo (KAISER et al., 2003) reportou associação de 9 repetições com discinesias. Não existem estudos com relação à progressão da doença e a este polimorfismo.

Nosso grupo tem desenvolvido análise de alguns polimorfismos e suas associações com diversas complicações da Doença de Parkinson em estudos

transversais através do projeto inicial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SCHUH, 2010). Foram avaliados cerca de 200 pacientes inicialmente. Os critérios de inclusão eram Doença de Parkinson diagnosticada através dos critérios do Banco de Cérebros de Londres e uso de levodopa por pelo menos um ano. Foi encontrada associação entre polimorfismos do DAT e alucinações (SCHUMACHER-SCHUH et al., 2013). Porém, não foi encontrada associação entre polimorfismos da COMT, MAO-B e DAT com flutuações motoras ou discinesias.

Assim, nesta tese o objetivo foi estudar fatores relacionados com a progressão da DP, particularmente polimorfismos do DAT e, além disso, fatores associados às complicações induzidas por levodopa. Para tanto, foi realizada revisão sistemática dos questionários para identificação do *wearing off* e a sua tradução e validação para português.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca através do portal Medline com os seguintes termos: *Parkinson's wearing off, progression, natural history, dyskinesia, levodopa, dopamine transporter, polymorphism*. Além disso, foram feitas buscas nas referências bibliográficas. Foram encontradas mais seis referências de outras fontes e um livro.

Figura 1 - Estratégias para localizar e selecionar as informações

	Encontrados	Utilizados
1	80076	25
1+2	535	11
1+3	4847	14
1+4	216	1
1+5	8847	5
1+7	1396	6
1+8	1805	9
1+5+6	3310	4
1+3+8	59	5
1+7+8	60	29

Fonte: Elaborado pelo autor.

### 2.1 Aspectos históricos, epidemiológicos e gerais

A primeira descrição da DP foi realizada por James Parkinson em 1813, "An essay on shaking palsy". Mais tarde no século XIX, Chacot complementou informações clínicas, como bradicinesia e rigidez, difundindo esta nova entidade nosológica (OBESO et al., 2017). Achados patológicos associando a *substantia nigra* foram inicialmente descritos por Bloq e Marinesco em 1893. Friedrich Lewy descreveu os corpos de inclusão celular em pacientes parkinsonianos, que hoje levam seu nome, mas foi Tretiakoff Retiakoff que sugeriu a associação entre DP e estas inclusões. Mais tarde, Carlsson demonstrou o papel fundamental da dopamina no cérebro e Hornykiewicz encontrou depleção de dopamina no estriado de parkinsonianos. Iniciaram-se, assim, as tentativas de tratamento com dopa, um precursor da dopamina. Cotzias demonstrou o efeito de altas doses de levodopa (FAHN, 2015). Na



sequência, Yahr realizou estudo clínico com levodopa contra placebo, repetindo os bons resultados de Cotzias - assim mostrando um dos fatores cardinais da DP, a responsividade à terapia dopaminérgica (LEES et al., 2015).

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, atrás da doença de Alzheimer. Acomete cerca de 1-3% das pessoas acima de 65 anos (DE LAU; BRETELER, 2006). No Brasil, em estudo de base populacional, a prevalência de DP foi de 3,3% da população maior que 64 anos (BARBOSA et al., 2006). A prevalência aumenta com a idade. Apesar de ser mais frequente em indivíduos idosos, a mesma pode acometer pessoas jovens, principalmente nas formas monogênicas, que representam cerca de 5-10% dos casos. É esperado aumento da prevalência da doença, estimado no dobro de pacientes até 2030, associado ao envelhecimento populacional (DORSEY et al., 2007). A doença está presente em todos os grupos étnicos e classes sociais, e há uma discreta predominância no sexo masculino.

Clinicamente, a DP é manifestada por bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural (sinais clássicos da síndrome parkinsoniana). A causa mais comum de síndrome parkinsoniana é a própria Doença de Parkinson idiopática. Entretanto, o diagnóstico diferencial inclui causas secundárias como: medicamentoso, vascular, pós-encefálico e outras doenças neurodegenerativas como atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva e degeneração córtico-basal.

Na DP ocorre evolução progressiva dos sinais e sintomas. Além das manifestações motoras, existem as manifestações não motoras que contribuem para a incapacidade dos pacientes, como alterações psiquiátricas, autonômicas, gastrointestinais, alterações de marcha e sensitivas (OBESO et al., 2010). O diagnóstico da DP depende de critérios clínicos, sendo o mais utilizado o critério do Banco de Cérebros de Londres, que mostra acurácia de 83% com correlação neuropatológica (HUGHES et al., 1992). É baseado na existência da síndrome parkinsoniana, na exclusão, através de achados clínicos sugestivos, de outras doenças que cursam com parkinsonismo, e com critérios de suporte. Com critérios mais rígidos (início assimétrico, sem características atípicas ou outra possível etiologia), a acurácia vai a 93% (HUGHES et al., 1992). Em uma coorte de pacientes identificados por especialista com DP leve e menos de cinco anos de doença, 8,1% dos pacientes tiveram diagnóstico alternativo com seguimento, a maioria por ausência de resposta à levodopa (JANKOVIC et al., 2000). Recentemente, a Movement Disorder Society propôs critérios novos, com certa semelhança do ponto de vista

clínico, mas englobando graus de certeza e suporte a exames complementares (POSTUMA et al., 2015). Estudo recente comparando os dois critérios encontrou que o da Movemet Disorder Society identificou 91,7% dos pacientes identificados pelo Banco de Cérebros de Londres, sendo sugerido que os demais eram parkinsonismos atípicos não identificados por este critério (MALEK et al., 2017).

**Tabela 1 - Critérios diagnósticos de Doença de Parkinson da UK Parkinson's Disease Society Brain Bank**

<p><b>1º passo: Diagnóstico de síndrome parkinsoniana</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradicinesia</li> <li>• No mínimo 1 dos abaixo: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rigidez muscular</li> <li>▪ Tremor de repouso de 4-6 Hz</li> <li>▪ Instabilidade postural não causada por disfunção primária visual, vestibular, cerebelar ou proprioceptiva</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>2º passo: Critérios de exclusão para Doença de Parkinson</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• História de acidentes vasculares encefálicos de repetição com progressão dos sintomas parkinsonianos em degraus</li> <li>• História de traumatismos cranioencefálicos de repetição</li> <li>• História definida de encefalite</li> <li>• Crises oculógiras</li> <li>• Tratamento com neurolépticos no início dos sintomas</li> <li>• Mais de 1 familiar afetado</li> <li>• Remissão sustentada</li> <li>• Acometimento apenas unilateral após 3 anos do início</li> <li>• Paralisia supranuclear do olhar</li> <li>• Sinais cerebelares</li> <li>• Acometimento grave do sistema autonômico precocemente</li> <li>• Demência grave com distúrbios de memória, linguagem e praxia precocemente</li> <li>• Sinal de Babinski</li> <li>• Presença de tumor encefálico ou hidrocefalia comunicante em exame de neuroimagem</li> <li>• Resposta negativa a altas doses de levodopa na ausência de má absorção</li> <li>• Exposição a MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina)</li> </ul>
<p><b>3º passo: critérios de apoio para o diagnóstico de Doença de Parkinson</b></p> <p>3 ou mais são necessários, em conjunto com o 1º passo, para o diagnóstico definitivo de Doença de Parkinson:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Início unilateral</li> <li>• Presença de tremor de repouso</li> <li>• Doença progressiva</li> <li>• Assimetria persistente, afetando mais o lado inicialmente acometido</li> <li>• Resposta excelente (70-100%) à levodopa</li> <li>• Coreia grave induzida por levodopa</li> <li>• Resposta à levodopa por 5 anos ou mais</li> <li>• Curso clínico de 10 anos ou mais</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Hughes et al., 1992.

A Doença de Parkinson é associada à degeneração de neurônios dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta*. São observadas inclusões citoplasmáticas eosinofílicas, os corpúsculos de Lewy, no tronco cerebral. Braak fez um amplo estudo anatomopatológico sobre a distribuição dos corpos de Lewy e propôs um modelo de evolução patológica. De acordo com este modelo, há vários estágios da doença, preservando um gradiente caudo-rostral de progressão da degeneração celular. A morte neuronal não apenas é mais intensa, como parece ocorrer primeiro na *substantia nigra pars compacta*, diferentemente do acúmulo de corpos de Lewy, que se inicia no bulbo olfatório e nas partes caudais do tronco, o que corrobora a observação de que a anosmia e os distúrbios do sono possam representar uma Doença de Parkinson “pré-clínica”. Com o avanço da doença, os corpos de Lewy são encontrados disseminados por todo o encéfalo, incluindo o córtex cerebral, o que explica o quadro demencial frequentemente sobreposto nos estágios finais (BRAAK et al., 2003).

Não se sabe a etiologia de maior parte dos casos de DP. Já foram propostos os mais diferentes mecanismos. Um dos primeiros identificados foi o parkinsonismo pós-encefálico, que sugere agente infeccioso. Desde a descoberta de que MPTP causa quadro de parkinsonismo, fatores neurotóxicos são considerados. Os pesticidas são fatores ambientais associados à doença. O MPTP, inclusive, tem estrutura química semelhante ao pesticida Paraquat. Já o tabagismo e a cafeína são fatores considerados protetores (OBESO et al., 2017). Alguns achados também sugerem que dieta rica em antioxidantes parece ser protetora para DP (YANG et al., 2017). O traumatismo cranioencefálico é outro fator de risco (JAFARI et al., 2013). O sexo masculino também é fator de risco para DP – cerca de duas vezes maior (GEORGIEV et al., 2017).

Além da DP idiopática, existem formas genéticas da DP (5-10% dos casos de DP). Alguns genes causam parkinsonismo de modo monogenético. Alguns, com quadro típico de DP, outros com outras manifestações clínicas associadas. Entre as formas genéticas, algumas são herdadas de modo autossômico dominante, sendo as principais o *PARK1* e o *PARK8*. O primeiro *locus* descrito em 1997 por Polymeropoulos foi do *PARK1*, que causa mutação no gene da alfa-sinucleína (*SNCA*), principal composto nos corpúsculos de Lewy. O *PARK8*, a forma mais frequente autossômica dominante, causa mutação no gene Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (*LRRK2*), que codifica a proteína *dandarina*. Além disso, existem as formas autossômicas

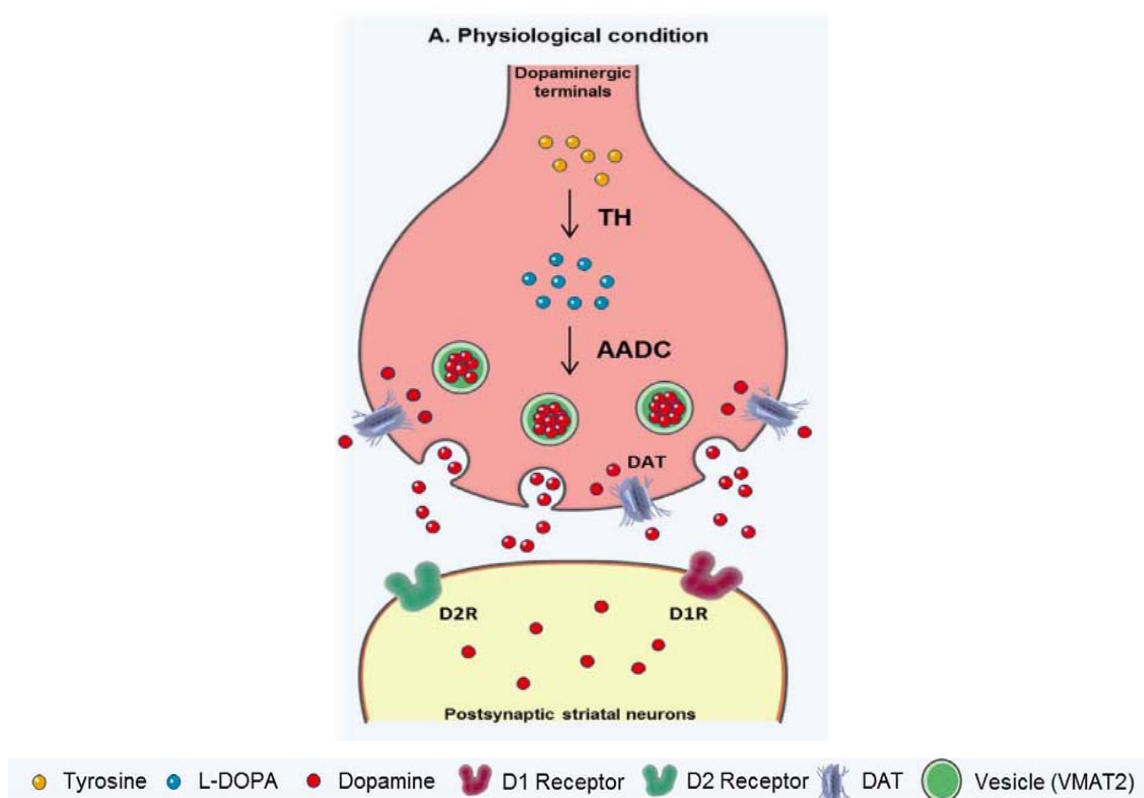
recessivas, principalmente causadas por *PARK2*, *PARK6*, *PARK7*. O gene da *PARK2* codifica a parkina, proteína envolvida na sinalização celular. O *PARK6*, no gene que codifica a PTEN-Induced Kinase 1 (PINK1), que codifica uma cinase mitocondrial. E o *PARK7*, que codifica Daisuke-Junko-1 (DJ-1). (SPATOLA; WIDER, 2014). Além disso, existem diversos *loci* de risco, principalmente alfa-sinucleína e glucocerebrosidase (*GBA*). Os pacientes heterozigotos *GBA* têm risco cerca de cinco vezes maior de DP (HOULDEN; SINGLETON, 2012). Com as novas tecnologias de varredura genômica (GWAS – Genome Wide Association Studies), mais de 24 *loci* foram identificados e muitos continuam sendo (CHANG et al., 2017). Diante de tantos fatores que influenciam a doença, é de se supor que todos interagem em certo ponto para causar a neurodegeneração da *substantia nigra* (LILL, 2016).

As manifestações clínicas motoras são esperadas cerca de 6-10 anos após o início da degeneração neuronal, quando há perda de 50-60% dos neurônios e 70-80% da transmissão dopaminérgica. Isto é esperado por mecanismos de compensação e reserva funcional (SCHAPIRA; OBESO, 2006). Isto significa que quando o diagnóstico é feito, já ocorreu dano dopaminérgico importante, sendo uma das justificativas da falha de terapias neuroprotetoras (HORDOWER et al., 2013). Algumas manifestações, chamadas de DP prodrômica, ocorrem antes de se poder chegar ao diagnóstico. A alteração do olfato é característica, bem como distúrbios comportamentais do sono REM, constipação, depressão, entre outros.

Sendo a deficiência de dopamina um fator cardinal para a doença, na década de 60 foi testado o uso de levodopa, um precursor da dopamina em pacientes com Doença de Parkinson e outros parkinsonismos. Esta substância associada ao inibidor de sua conversão periférica mostrou excelente resposta sobre os sintomas motores. Na fase inicial, existe uma melhora importante da capacidade funcional. Inclusive a resposta favorável à levodopa é um dos critérios de suporte para o diagnóstico da doença. Entretanto, com o passar do tempo, os indivíduos com DP têm uma piora dos sintomas motores, necessitando de doses crescentes de levodopa. Além disso, com o avançar da doença surgem complicações relacionadas ao uso crônico da levodopa – principalmente as flutuações motoras com os fenômenos de *wearing off* (término do efeito da medicação antes da próxima dose), as discinesias (movimentos anormais involuntários) e alucinações. A levodopa é ingerida por via oral e absorvida no intestino delgado por transportador específico. Os inibidores da conversão periférica da levodopa (benserazida ou carbidopa) impedem sua transformação periférica onde não

atuaria nos sítios necessários e causaria efeitos colaterais (hipotensão, náuseas e vômitos). A levodopa atravessa a barreira hematoencefálica e então é transportada para neurônios dopaminérgicos, onde é transformada em dopamina pela enzima dopa descarboxilase (DDC), pela rota usual da tirosina. Na sequência, é transportada para dentro das vesículas sinápticas pelo transportador de monoamina vesicular (VMAT), sendo então liberada na fenda sináptica onde atua nos diferentes receptores de dopamina. A mesma é reabsorvida por transportadores de dopamina ou metabolizada pela COMT e MAO (NUTT, 2008).

**Figura 2 - Sinapse dopaminérgica e rota da dopamina**



Fonte: BLESA et al., 2017.<sup>1</sup>

Não existe um tratamento curativo ou modificador do curso da doença. Todos os tratamentos disponíveis são sintomáticos, principalmente levodopa (precursor da

<sup>1</sup> Figura 2: Sinapse dopaminérgica e rota da dopamina (BLESA et al., 2017) em condições fisiológicas. Mostra a transformação da tirosina (bolinha amarela) em L-DOPA (bolinha azul) e posteriormente em dopamina (bolinha vermelha) e sua liberação na fenda sináptica, onde atua em receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, e é recaptada pelo DAT. TH: Tirosina hidroxilase. AADC: Dopa descarboxilase. DAT: Transportador Dopamina. D1R: Receptor dopamina tipo D1. D2R: Receptor dopamina tipo D2.

dopamina administrado com inibidor da conversão periférica), agonistas dopaminérgicos, inibidores da COMT (enzima responsável por metabolizar dopamina), amantadina e, em casos selecionados, abordagem cirúrgica (DBS – Deep Brain Stimulated). No início da doença, a resposta ao tratamento é adequada, com bom controle de sintomas motores e capacidade funcional adequada. Entretanto, com o passar do tempo a doença evolui, surgindo complicações da mesma e relacionadas ao próprio tratamento.

## 2.2 Complicações do uso crônico de levodopa

As complicações motoras do uso crônico de levodopa são as flutuações motoras com *wearing off*, *no-on*, *delay-on* e *on-off* e as discinesias induzidas por levodopa (AQUINO; FOX, 2015).

O fenômeno de *wearing off* (WO) é descrito como a piora dos sintomas antes da próxima dose de medicação. Ele é atribuído à degeneração das terminações nigroestriatais com perda de capacidade de estocar dopamina (STACY, 2010). Afeta cerca de 60% dos pacientes após 5 anos de doença. O tratamento consiste em posologia mais frequente, aumento de dose, adição de inibidores da COMT, agonistas dopaminérgicos e eventualmente DBS. A identificação do fenômeno muitas vezes não é percebida numa consulta regular, pois sintomas podem ser sutis e menos evidentes. A identificação do WO é de fundamental importância para otimização do tratamento, pois o mesmo está associado à piora na qualidade de vida, mobilidade, atividade diária e estima.

Os fenômenos *delay-on* e *no-on* são, respectivamente, o atraso e a não resposta à dose de levodopa. À medida que a doença avança, tornam-se mais problemáticos. Podem ser causados por dose insuficiente de estímulo dopaminérgico, uso de levodopa com refeição ou atraso no esvaziamento gástrico.

As discinesias induzidas por levodopa (DIL) são complicações bem reconhecidas e inclusive conferem aumento de especificidade para diagnóstico da Doença de Parkinson, fazendo parte de critérios de suporte da doença (HUGHES et al., 1992). São um fenômeno complexo e pouco compreendido ainda. Existem as discinesias de pico de dose, onde a farmacocinética da levodopa explica os movimentos hiperkinéticos. Existem ainda as discinesias bifásicas, onde as manifestações clínicas correspondem ao ascenso e descenso da concentração de

levodopa, ou seja, antes e após o pico de dose. Além disso, existe a distonia do período *off*, sendo intrusões hipercinéticas em paciente predominantemente hipocinético. O mecanismo, apesar de complexo, parece estar relacionado à liberação pulsátil, não fisiológica, de dopamina, e à supressão sináptica de um estriado denervado (HUOT et al., 2013).

A prevalência da DIL ao longo da doença varia entre 30% e 80%, de acordo com os critérios utilizados para a verificação do fenômeno e com a população em estudo (FABBRINI et al., 2007). Estas complicações alteram a qualidade de vida do paciente com DP, aumentam custos do tratamento e são um desafio ao médico assistente, uma vez que este deverá lançar mão do uso de outros medicamentos e esquemas posológicos complexos (DODEL et al., 2001). A discinesia usualmente é considerada um marcador de boa resposta à levodopa, já que aqueles que apresentam resposta ótima no início do tratamento são os que apresentam maior probabilidade de apresentá-la. Alguns fatores clínicos predispõem um paciente com Doença de Parkinson a apresentar DIL, entre eles: sexo feminino, início precoce da doença, tempo de tratamento com levodopa, tempo de doença, gravidade da doença quando da instituição da terapêutica e dose cumulativa de levodopa. A discinesia possui opções de manejo limitadas. Na tentativa de retardar o seu aparecimento, os agonistas dopaminérgicos podem ser utilizados em monoterapia na fase inicial. Quando surgem as discinesias, as estratégias de manejo são diminuir o aporte de reposição dopaminérgica via levodopa com a substituição da mesma por agonistas dopaminérgicos, porém com menor efeito sobre os sintomas parkinsonianos, e o uso da amantadina, um antiviral com ação antiglutamatérgica que apresenta efeito antidiscinético comprovado (WOLF et al. 2010). Estudo mostrou que suspensão da amantadina piora as discinesias (ORY-MAGNE et al., 2014). Além disso, a clozapina e o DBS podem auxiliar o manejo.

### **2.3 Progressão da doença**

A degeneração progressiva de estruturas cerebrais acometidas faz com que as manifestações clínicas piorem com o tempo. À medida que se disseminam para outras regiões cerebrais, diferentes manifestações podem ocorrer. No modelo de Braak, a demência aparece nos estágios mais avançados, com a presença de corpos de Lewy no córtex cerebral. No entanto, a DP é heterogênea; assim, diferentes pacientes têm

diferentes manifestações e diferentes formas de progressão. A maioria dos estudos leva em conta a progressão baseada em aspectos motores e funcionalidade, através do UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), escala utilizada para quantificar a doença (será abordada em detalhes nas sessões seguintes) e da escala de Hoehn e Yard (HY), escala utilizada para estágios da doença. Muitos estudos de progressão são estudos transversais que utilizam diferença de determinado desfecho e corrigem para tempo, atribuindo a isto a progressão.

É importante identificar a progressão e fatores associados, não apenas para prognóstico de pacientes individuais, mas também pensando em ensaios clínicos. Na maioria dos estudos clínicos o desfecho principal de avaliação é a escala UPDRS. Até hoje, todos os ensaios clínicos utilizados para evitar progressão da doença falharam, tendo restado apenas o efeito sintomático. Parte disto pode ser atribuída à heterogeneidade da evolução (ATHAUDA; FOLTYNIE, 2016). Além disso, muito é atribuído ao diagnóstico clínico relativamente tardio, assim se tem buscado identificar fases mais precoces da doença em fase prodrômica (STOCCHI; OLANOW, 2013).

Alguns estudos sobre HY na era pré-levodopa mostram que se leva de 5,5 a 7 anos até se atingir o estágio 3. Estudos na era da levodopa têm achados inconsistentes e mais amplos, de 5,5 a 19 anos para o mesmo desfecho – achados amplos atribuídos a diferentes coortes e diferentes manifestações (POEWE, 2009).

Em relação à progressão de características motoras cardinais, não existem dados objetivos validados da época prévia à introdução da levodopa. Através do grupo de controle de ensaios clínicos randomizados comparados com placebo, a estimativa de piora anual UPDRS motor (parte da escala UPDRS que pontua exame físico padronizado) é de 4 a 9 pontos por ano. Entretanto, aparentemente a piora UPDRS pode ser maior nos estágios iniciais (POEWE; MAHLKNECHT, 2009). Evans, em coorte naturalística baseada na comunidade, encontrou progressão de 2,24 pontos/ano no UPDRS parte 3 e 1,72 pontos/ano no UPDRS parte 2 (EVANS et al., 2011).

Diante da heterogeneidade da própria doença e das metodologias aplicadas em relação a critérios de inclusão, amostras e desfechos, existe importante dúvida sobre quais fatores afetam o prognóstico e a própria evolução, pois alguns são identificados, mas não são corroborados. Em revisão sistemática de 2007, que estabeleceu a divisão em incapacidade e prejuízo motor, foram encontradas como fatores de risco para uma pior progressão a idade maior no início do quadro e a forma



rígido-acinético. Além disso, com evidência limitada, encontrou-se associação de depressão, simetria na primeira avaliação e escore de bradicinesia com uma maior incapacidade. Para prejuízo motor, foi encontrada evidência limitada com menores escores UPDRS, demência e Schwan e England (escala de funcionalidade) menor que 70 (POST et al., 2007).

A doença pode ser dividida em subtipos: instabilidade postural/distúrbio de marcha (IPDM), tremor-dominante, e indeterminado, através de pontuação baseada em UPDRS. Isto é calculado através da média de pontuações de tremor comparada à média de pontuações em instabilidade e acinesia. Este modelo proposto por Jankovich em 2001 mostrou que o subtipo IPDM teve evolução mais rápida (JANKOVICH; KAPADIA, 2001). Este subtipo evoluiria 77% mais rápido pelo UPDRS. Este achado foi corroborado por alguns outros estudos (FERESHTEHNEJAD et al., 2017). Entretanto, o próprio modelo tem sido criticado, pois estudo recente mostrou que 18% dos pacientes classificados com tremor dominante e 39% com IPDM foram reclassificados em um ano, em amostra de paciente com diagnóstico de menos de dois anos (SIMUNE et al., 2016).

A idade de início também influencia a taxa de progressão da doença. Os pacientes com início precoce tendem a apresentar uma progressão mais lenta dos sintomas (ALVES et al., 2005; JANKOVIC; KAPADIA, 2001), com uma duração maior de doença até o óbito. Um dos poucos achados homogêneos e consistentes nos diversos estudos sobre prognóstico na DP é a importância da idade de início e idade cronológica para o desfecho de mortalidade. As observações clínicas de que os pacientes com início mais precoce da doença evoluem de forma mais lenta foram corroboradas pelo achado de evolução mais lenta também na deterioração do sistema dopaminérgico em exames de PET, com o tempo de degeneração pré-sintomática estimado em 20 anos nos pacientes mais jovens e em 10 anos nos pacientes com início mais tardio (DE LA FUENTE-FERNÁNDEZ ET AL., 2011).

O sexo masculino tem sido associado à progressão maior, além de ter risco maior de doença e idade de início menor. Haaxma, em 2007, acompanhou por um ano parkinsonianos e não achou diferença entre UPDRS neste ano, assim como UPDRS inicial, porém mulheres desenvolviam DP cerca de dois anos depois que homens, em média, e parte era associada ao tempo de vida fértil. Em estudos transversais (LUBOMSKI et al., 2014), encontrou UPDRS inicial maior para homens. Em estudo transversal, Baba (2005) não encontrou diferença. Além disso, homens parecem

progredir mais rapidamente para demência (CHOLERTON et al., 2018) ou prejuízo cognitivo (LIU et al., 2017).

#### **2.4 O reconhecimento do *wearing off***

O padrão-ouro para diagnóstico do WO é a avaliação clínica. Por vezes, o mesmo pode não ser reconhecido por sintomas sutis ou não motores. Isto, como mencionado, pode levar ao subtratamento da doença e piora na qualidade de vida dos pacientes. Foram criados questionários que aumentam a possibilidade de diagnóstico, abordando aspectos motores e não motores. Inicialmente foi criado o questionário de 32 itens, que consiste em 32 manifestações possíveis, e o paciente deve assinalar quais melhoravam com tratamento após tomar medicação (STACY et al., 2005). Ele identificou mais pacientes do que a pergunta 36 do UPDRS (pergunta relacionada ao fenômeno do WO) e a avaliação clínica. Como havia evidência de fadiga pelo número de perguntas, foi proposto um questionário com 19 itens (WOQ19), que se mostrou melhor que o UPDRS em identificar pacientes, numa análise do estudo original de 32 itens com modelo matemático para identificar os 19 itens mais importantes (STACY; HAUSER, 2007). A validação para espanhol deste questionário mostrou uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 80% quando 2 sintomas de WO estavam presentes (MARTINEZ-MARTIN et al., 2008). Acurácia semelhante foi encontrada na validação para italiano (ABBRUZZESE et al., 2012). O questionário de 9 itens (WOQ9) foi proposto para uma avaliação mais breve, consistindo nas principais manifestações de WO, baseado no questionário original (STACY et al., 2006). Foi avaliado mostrando sensibilidade maior que 80%, porém baixa especificidade (STACY et al., 2008). Uma das críticas do estudo é que o padrão-ouro utilizado é a avaliação clínica, onde o WO poderia ser subdiagnosticado. Uma recente força-tarefa da Movement Disorder Society realizou revisão do tema, sendo recomendados os questionários WOQ19 e WOQ9 (ANTONINI et al., 2011). Nenhum deles foi validado para português, entretanto, eles foram utilizados. O questionário de 19 itens foi utilizado pelo clínico para avaliar WO diretamente. Identificou mais pacientes com WO do que consulta regular com médicos residentes (MELO et al., 2010). Já o de 9 itens teve tradução prévia, e com validação de face. Manteve boa sensibilidade com baixa especificidade (SANTOS et al., 2014).

## 2.5 Desfechos na Doença de Parkinson

A avaliação dos desfechos na Doença de Parkinson é ampla, pela complexidade da doença, uma vez que existem fatores motores e não motores que influenciam a qualidade de vida dos pacientes, além de que dentro destes há diferentes fenômenos que ocorrem, caracterizando uma doença multissistêmica. Assim, a abordagem aos desfechos é complexa (SAMPAIO et al., 2012).

As complicações da doença e seu tratamento podem ser avaliados de modo categórico (presente ou ausente), onde o padrão-ouro geralmente é a avaliação de neurologista experiente. Algumas ocorrências têm critérios definidos, como a demência na Doença de Parkinson (EMRE et al., 2007); outros dependem da opinião do médico em reconhecer o desfecho. Entretanto, alguns dos desfechos têm escalas, de modo a medir a situação.

A escala de Hoehn and Yahr (HY) foi descrita em 1967 (HOEHN; YAHR, 1967) e desde então fornece uma estimativa do estadiamento da doença de 1 a 5, tido como padrão-ouro do estadiamento. Basicamente, ela pontua de modo progressivo doença unilateral, bilateral, instabilidade postural, com alteração grave da marcha, mas ainda deambulando sem auxílio e finalmente acamado/cadeirante. A escala foi modificada nos anos 1990 para ensaios clínicos, com a adição de 0,5 pontos (GOETZ et al., 2004). Ainda é muito utilizada, tanto para alguns desfechos de progressão quanto para descrição epidemiológica das amostras.

A escala UPDRS e sua versão mais moderna UPDRS-MDS, criada pela Movement Disorder Society, validada para português em trabalho de que nosso grupo participou (não publicado), são as escalas mais utilizadas para quantificar a gravidade da doença. Ambas têm quatro partes, com dados históricos e exame físico no momento da avaliação, a primeira relacionada a cognição e humor, a segunda a atividades de vida diária, a terceira a exame motor no momento e a quarta parte a complicações da doença. Conforme o desfecho de interesse, pode-se utilizar as subpontuações em determinadas áreas. No estudo Amandisk (ORY-MAGNE et al., 2014) foram somados 2 itens da parte 4 relacionados a discinesias como desfecho principal.

Para as discinesias, existem diversas escalas para quantificar o problema. As mais antigas e com mais testagem (e, portanto, as recomendadas) são Rush Dyskinesia Rating Scale e AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale)

(COLOSIMO et al., 2010). Recentemente, uma comissão de especialistas criou a escala UdysRS (GOETZ et al., 2008), também validada para português em trabalho de que nosso grupo participou (não publicado). A mesma abrange dados de história e de exame físico. Esta escala foi a que mostrou maior tamanho de efeito com relação ao uso de tratamento farmacológico para discinesias (GOETZ et al., 2013).

Existem questionários que podem auxiliar alguns diagnósticos, como questionário de sintomas não motores ou *wearing off*, entretanto, não se sabe se o questionário seria mais sensível que o próprio exame clínico (STACY et al., 2008). De qualquer modo, o padrão-ouro segue sendo a avaliação de neurologista.

Além disso, existem diários em que o paciente quantifica tempo em cada estado (*off*, discinesias, discinesias incapacitantes). Também pode ser utilizado para quantificar, apesar de requerer participação ativa do indivíduo e conhecimento relativamente grande de sua condição.

Assim sendo, existe uma gama de desfechos possíveis que fazem parte da complexidade da Doença de Parkinson, dependendo do enfoque a ser dado. Nos ensaios clínicos, estudos em que desfecho é fundamental, utiliza-se diferença UPDRS, tempo em *on*, incidência de discinesias, entre outros.

## 2.6 Validação de questionários

Todo instrumento utilizado para medir ou identificar alguma situação necessita ser testado para tanto. No caso de instrumentos em outra língua, os mesmos devem ser traduzidos e validados para aquela população e suas características sociais, culturais, linguísticas e biológicas. Beaton, em 2000, publicou um *guideline* para a validação transcultural de questionários. Basicamente, consiste na tradução e tradução reversa com revisão constante e pré-teste. Isto originará versão final. Após a tradução, é necessário avaliar-se confiabilidade e validade: validade de conteúdo, validade aparente, confiabilidade teste-reteste, validade de construto, validade de critério e consistência interna.

## 2.7 Progressão genética

Uma das características da DP é sua progressão, inclusive fazendo parte dos critérios de suporte para seu diagnóstico. Com o passar do tempo, a degeneração

neuronal leva a mais comprometimento motor, menor resposta ao tratamento, complicações do tratamento, como as discinesias e flutuações motoras, além de sintomas não motores como alucinações ou demência, todos contribuindo para piora da qualidade de vida e funcionalidade. Entretanto, existe grande heterogeneidade na progressão da doença entre os pacientes. Alguns fatores que podem influenciar a progressão são conhecidos, como subtipo com instabilidade postural (JANKOVIC; KAPADIA, 2001), ou idade de início e apresentação inicial mais grave (MARRAS et al., 2002), mas recentemente foram descritos fatores genéticos também. Indivíduos com algumas mutações do gene *GBA* têm progressão do estágio de doença, medidos com HY, mais rápida (DAVIS et al., 2016), além de probabilidade maior de desenvolver psicose e demência (OEDA et al., 2015). Alguns polimorfismos do gene *LRRK2* são associados a uma piora dos escores motores da escala UPDRS após 4,5 anos do diagnóstico (OOSTERVELD et al., 2015). Recentemente, foi demonstrado que variação genética de polimorfismos seria responsável por 2,9% da variabilidade (LATOURELLE et al., 2017).

## **2.8 Genes candidatos**

Sendo a doença com progressão heterogênea e parcialmente desconhecida, supõe-se que em parte a evolução e suas complicações se devam a fatores ambientais e genéticos. Em virtude de existirem muitas complicações envolvendo o tratamento dopaminérgico e sendo o papel da dopamina cardinal na doença, torna-se visível o envolvimento de polimorfismos dos genes da rota dopaminérgica e de suas conexões com outros neurotransmissores. Assim, conforme descrito na seção posterior, nosso grupo tem trabalhado para identificar marcadores de risco nestes pacientes (SCHUH, 2014).

### **2.8.1 Trabalhos anteriores do grupo com polimorfismos e manifestações clínicas**

Nosso grupo tem desenvolvido análise de alguns polimorfismos e sua associação com diversas complicações da Doença de Parkinson, em estudos transversais, através do projeto inicial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre 06154 (SCHUH, 2010). Foram avaliados cerca de 240 pacientes inicialmente. Os critérios de inclusão eram Doença de Parkinson diagnóstica através dos critérios do Banco de

Cérebros de Londres e uso de levodopa pelo menos por um ano. Foi encontrada associação entre polimorfismos do transportador de dopamina e alucinações (SCHUMACHER-SCHUH et al., 2013). Porém, não foi encontrada associação entre polimorfismos da COMT e MAO-B com flutuações motoras ou DAT. Em parte, isto poderia ser atribuído à amostra pequena ou mesmo aos testes utilizados. Recentemente, foi publicado estudo que associou polimorfismos do gene *Homer1* (envolvido na transmissão glutamatérgica) com menor incidência de discinesias e alucinações (SCHUMACHER-SCHUH et al., 2014). Além disso, foi encontrada associação de polimorfismos do receptor de dopamina e discinesias (RIECK et al., 2012). Não foram encontradas associações com *wearing off*. Em relação a polimorfismos do gene receptor adenosina A2, foi encontrada tendência à associação de discinesias (RIECK et al., 2015). Foi encontrada associação entre polimorfismo do gene BDNF e declínio cognitivo (ALTMANN et al., 2015).

## 2.9. Transportador da dopamina (DAT)

O DAT é uma proteína de 620 aminoácidos pertencente à família de transportadores de neurotransmissores dependentes de Na<sup>+</sup>/Cl com 12 domínios de transmembrana localizados na membrana pré-sináptica dos terminais nervosos. Ele desempenha um papel fundamental na regulação da neurotransmissão da dopamina mediando a absorção ativa da dopamina da sinapse. O gene está localizado em cromossomos 5 (5p15,3) consistindo de 15 exons e tem 60 kb. O 3' UTR contém um VNTR com cópias de uma unidade de repetição em tandem de 40 pb variando de 3 a 11 com as repetições 9 e 10 sendo os alelos mais comuns. Diversos estudos correlacionaram este polimorfismo com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade com 10 repetições (SALATINO-OLIVEIRA et al., 2018). Dados contraditórios foram encontrados em relação à funcionalidade. Estudos de neuroimagem mostram maior atividade de DAT com 9 repetições (VAN DYCK et al., 2005), além de expressão gênica maior (MILLER; MADRAS, 2002). Porém, outros encontraram maior funcionalidade com 10 repetições (VANNESS et al., 2005). Aparentemente, é polimorfismo funcional, porém com dados contraditórios. Além disso, foi encontrada associação de algumas repetições e chance de DP em alguns estudos (LE COUTEUR et al., 1997; KIM et al., 2000), porém outros não (LEIGHTON et al., 1997; MERCIER, 1999). Recente metanálise mostrou que a repetição de 10

alelos é protetora em algumas populações (ZHAI et al., 2014). Ritz (2009) mostrou associação entre interação de genes de risco para DP e agrotóxicos, sendo um deles o polimorfismo de 9 repetições.

Não existem estudos com relação à progressão da doença e a estes polimorfismos. Pelo menos dois estudos verificaram a ocorrência de discinesias. Um deles (KAISER et al., 2003) reportou associação de 9 repetições com discinesias. Outro (CONTIN et al., 2004) reportou ausência de diferença de discinesias e função dopaminérgica avaliada com SPECT [123I]-FP-CIT no desafio de levodopa com relação a 9 ou 10 repetições. Já Moreau (2015) mostrou resposta maior ao desafio de levodopa com homozigose para 10 repetições.

O transportador de dopamina tem função importante para retirar dopamina da fenda sináptica, porém algumas toxinas são carregadas para dentro da célula através dele, como o MPTP. Assim, o efeito da dopamina na fenda sináptica depende do DAT. Além disso, potenciais neurotoxinas também podem ser captadas por ele. Considerando a hipótese da etiologia da DP ser por toxinas ambientais (RITZ et al., 2009), este seria um marcador de risco. Além disso, as toxinas poderiam estar implicadas numa progressão maior da doença. Ou mesmo uma maior recaptção de dopamina poderia induzir o estresse oxidativo através da metabolização no citoplasma (BLESA et al., 2015). Em modelo genético *knock out*, foi demonstrado que a expressão reduzida DAT diminuía os efeitos da idade no sistema dopaminérgico (HALL et al., 2014). Animais com expressão aumentada do DAT mostraram mais estresse oxidativo, perda neuronal, sensibilidade MTPT e déficits motores responsivos à levodopa (MASOUD et al., 2015).

**Tabela 2 - Revisão de genes DAT e DP**

Autor, Ano	Amostra	Etnia	Polimorfismo DAT	Desenho	Desfecho	Resultado
Geissler, 2017	5333 DP / 12019 controles	Europeus	rs27072 (T/C)	Caso-controle	Chance de DP	Sem associação
Lu, 2016	521 DP / 502	Chineses	VNTR / rs3836790	Caso-controle	Chance de DP	Sem associação
Kaplan, 2014	352 DP (224 Ashkenazi)	Israelenses	VNTR / entre outros SNP rs393795	Caso-controle	Discinesia	VNTR sem associação
Schumacher-Schuh, 2013	196 DP	Brasileiros	VNTR / rs28363170	Transversal	DEL / alucinação	Alelo C aumenta

						chance 2.6 (1,1-5,7). DEL 20% menor com alelo 9
Vallelunga, 2012	89 DP	Italianos	VNTR	Caso-controle	Desregulação dopaminérgica	Sem associação
Gu, 2010	176 DP / 354 controles	Chineses	VNTR	Caso-controle	Chance de DP	Sem associação
Benitez, 2010	104 DP / 136 controles	Colombianos	VNTR	Caso-controle	Chance de DP	Sem associação
Ritz et al., 2009	324 DP / 334 controles	Estadunidenses	VNTR s2652510 rs2550956	Caso-controle com exposição agrotóxica	Chance de DP	9//9 alelos: chance aumentada de DP potencializada por exposição a agrotóxicos
Singh, 2008	70 DP / 100 controles	Indianos	Éxon 9 (1215A/G)	Caso-controle	Chance de DP	Sem associação
Kelada, 2006	293 DP / 395 controle	Estadunidenses	VNTR / entre outros	Caso-controle com exposição agrotóxica	Chance de DP	Alelos de risco aumentam chance de DP por exposição a agrotóxicos 5,66 (1,73-18,53)
Juyal, 2006	487 DP / 474 controles em 2 coortes independentes	Indianos	VNTR	Caso-controle	Chance de doença	Sem associação clara (tendência em uma das coortes)
Kelada, 2005	261 DP / 376 controles	Estadunidenses	VNTR 4970T>C 4963A>G 4901G>A 3185G>A 2743T>C 2702T>C 2701G>A 2603T>C 2299A>T 2296C>T	Caso-controle	Chance de DP	9 alelos aumenta chance de doença – risco: 1,45 (1,04-2,03)
Wang, 2004	90 DP	Chineses	VNTR	Caso-controle	Alucinação (n 45)	Sem associação
Kaiser, 2003	183 DP	Alemães	VNTR	Transversal	Discinesias / Psicose / WO	9 alelos aumenta chance de discinesia (RR 1,66) e psicose (RR 1,569)
Lin, 2003	193 DP / 254 controles	Taiwan	VNTR	Caso-controle	Chance de DP	Em homens 10/10 alelos – protetor. OR 0,48 (0,25-0,93)



Goudreu, 2002	319 DP / 196 controles	Estadunidenses (ascendência europeia na maioria)	VNTR	Caso-controle	Chance de DP	Sem associação
Lin, 2002	102 DP / 174 controles	Chineses	Éxon 9 (1215A/G)	Caso-controle	Chance de DP	Sem associação
Nishimira, 2000	236 DP / 220 controles	Japoneses	Éxon 9 (1215A/G)	Caso-controle	Chance de doença	(1215A/G) protetor, principalmente em pacientes com início precoce
Kimura, 2001	204 DP / 300 controles	Japoneses	Éxon 9 (1215A/G) VNTR	Caso-controle	Chance de doença	Sem associação
Kim, 2000	116 DP / 128 controles	Coreanos	VNTR	Caso-controle	Chance de doença	Associação 11 alelos com DP. OR 2,5 (1,1-5,7)
Morino, 2000	172 DP / 132 controles	Japoneses	Éxon 9 (1215A/G) sem substituição AA Éxon 15 (1898T/C) sem substituição AA	Caso-controle	Chance de doença	Associado a menos chance de DP 1215 A/G
Mercier, 1999	75 DP / 78 controles	Franceses	VNTR	Caso-controle		Sem associação, relação, chance ou idade de início
Nichol, 1999	176 DP / 176 controles e 30 DP familiar / 30 controles	Europeus	VNTR	Caso-controle		Sem associação
Leighton, 1997	203 DP / 230 controles	Chineses / Hong Kong	VNTR	Caso-controle		Sem associação
Le Couteur, 1997	100 DP / 200 controles	Australianos	VNTR	Caso-controle		Associação de 11 alelos com DP. OR 10,2 (1,2-87,9)
Planté-Bordeneuve, 1997	18 DP familiar / 60 DP / 60 controles	Franceses e Ingleses	VNTR	Caso-controle		Sem associação
Higuchi, 1995	70 DP / 70 controles	Japoneses	VNTR	Caso-controle		Sem associação

Fonte: Elaborado pelo autor.<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Uma revisão sistemática foi realizada na biblioteca Medline/Pubmed até 28/02/2018. Os termos “dopamine”, “transporter”, “polymorphism” e “parkinson” foram utilizados na busca. Além disso, foram revisadas as referências bibliográficas dos artigos.

### 3. OBJETIVOS

#### Principais:

- Validar questionário de *wearing off* para o português.
- Avaliar a progressão da DP com relação aos polimorfismos do DAT, realizando a segunda avaliação de pacientes já em estudo genético.

#### Secundários:

- Realizar revisão sistemática das propriedades clinimétricas dos questionários de *wearing off*.
- Avaliar os pacientes com polimorfismo DAT com relação à escala de discinesia UdysRS.
- Avaliar os pacientes com polimorfismo DAT com relação WOQ19.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese de doutorado foi realizada com fins de mostrar complicações e progressão da Doença de Parkinson, feita a partir de um grupo de pacientes que já havia sido avaliado e que já havia realizado genotipagem. Em virtude de perdas importantes ao longo do tempo e grande espaço entre avaliações, muitos dos pacientes inicialmente avaliados estavam indisponíveis. Assim, optamos por realizar uma coorte histórica, selecionando os que estavam disponíveis. Além disso, utilizamos métodos mais sensíveis para identificar polimorfismos potencialmente influenciadores em alguns desfechos. Para tanto, realizamos uma minuciosa revisão das ferramentas disponíveis.

1) As ferramentas de questionário de WO são armas que podem auxiliar o clínico ou pesquisar. A WOQ9 carece de especificidade, mas pode servir como triagem. A WOQ19 é um instrumento melhor, quando utilizado com ponto de corte de 2 itens. Alguns dados clinimétricos faltam na literatura, assim, algumas conclusões podem ser menos apreciadas, como a responsividade. O WOQ19 tem apenas um estudo, enquanto o WOQ9 não tem nenhum. Além disso, a estabilidade foi testada apenas em WOQ19 através de teste-reteste, numa análise de quantidade de itens positivos e não de itens individualmente estáveis.

2) A versão em português manteve as propriedades esperadas, com boa sensibilidade e especificidade. Além disso, fomos o primeiro grupo a analisar a estabilidade de modo individual nos itens.

3) O polimorfismo DAT com 9 repetições está associado à progressão mais rápida da DP, com medição através de UPDRS. Possivelmente, o mecanismo se dê através de captação de neurotoxina ou metabolização da dopamina citosólica em maior quantidade nos indivíduos com alelos de 9 repetições. Este dado deve ser corroborado em outra amostra.

4) Não encontramos associação entre discinesia medida pela escala UdysRS e polimorfismo do DAT estudado. Aparentemente, as medidas são semelhantes.

5) Avaliações anteriores do grupo mostraram ausência de associação entre polimorfismo do DAT e WO com amostra maior. Mesmo aplicando o questionário de modo quantitativo, o mesmo parece similar entre os grupos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBRUZZESE, G. et al. Linguistic, psychometric validation and diagnostic ability assessment of an Italian version of a 19-item wearing-off questionnaire for wearing-off detection in Parkinson's disease. **Neurol Sci**, v. 33, n. 6, p. 1319-1327, 2012.
- ALTMANN, V.; SCHUMACHER-SCHUH, A.F.; RIECK, M.; CALLEGARI-JACQUES, S.M.; RIEDER, C.R.; HUTZ, M.H. Val66Met BDNF polymorphism is associated with Parkinson's disease cognitive impairment. **Neurosci Lett**, v. 615, p. 88-91, 2015.
- ALVES, G.; WENTZEL-LARSEN, T.; AARSLAND, D.; LARSEN, J.P. Progression of motor impairment and disability in Parkinson's disease: a population-based study. **Neurology**, v. 65, n. 9, p. 1436-1441, 8 nov. 2005.
- ANTONINI, A.; MARTINEZ-MARTIN, P.; CHAUDHURI, R.K.; MERELLO, M.; HAUSER, R.; KATZENSCHLAGER, R. Wearing-off scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. **Mov Disord**, v. 26, n.12, p. 2169-2175, 2011.
- AQUINO, C.C.; FOX, S.H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. **Mov Disord**, v. 30, n. 1, p. 80-89, 2015.
- ATHAUDA, D.; FOLTYNIE, T. Challenges in detecting disease modification in Parkinson's disease clinical trials. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 32, p. 1-11, 2016.
- BABA, Y.; PUTZKE, J.D.; WHALEY, N.R.; WSZOLEK, Z.K; UITTI, R.J. Gender and the Parkinson's disease phenotype. **J Neurol**, v. 252, n. 10, p. 1201-1205, out. 2005.
- BARBOSA, M.T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a communitybased survey in Brazil (the Bambuí study). **Mov Disord**, v. 21, p. 6, p. 800-808, 2006.
- BEATON, D.E.; BOMBARDIER, C.; GUILLEMIN, F.; FERRAZ, M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. **Spine**, v. 25, n. 24, p. 3186-3191, 2000.
- BENITEZ, B.A.; FORERO, D.A.; ARBOLEDA, G.H.; GRANADOS, L.A.; YUNIS, J.J.; FERNANDEZ, W.; ARBOLEDA, H. Exploration of genetic susceptibility factors for Parkinson's disease in a South American sample. **J Genet**, v. 89, n. 2, p. 229-232, 2010.
- BLESA, J.; TRIGO-DAMAS, I.; DILEONE, M.; DEL REY, N.L.; HERNANDEZ, L.F.; OBESO, J.A. Compensatory mechanisms in Parkinson's disease: circuits adaptations and role in disease modification. **Exp Neurol**, v. 298, Pt B, p. 148-161, dez. 2017.
- BLESA, J.; TRIGO-DAMAS, I.; QUIROGA-VARELA, A.; JACKSON-LEWIS, V.R. Oxidative stress and Parkinson's disease. **Front Neuroanat**, v. 8, p. 9-91, 2015.

BRAAK, H.; DEL TREDICI, K.; RÜB, U.; DE VOS, R.A.; JANSEN STEUR, E.N.; BRAAK, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 24, n. 2, p. 197-211, 2003.

CHANG, D. et al. A metaanalysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. **Nat Genet**, v. 49, n. 10, p. 1511-1516, 2017.

CHOLERTON, B. et al. Sex differences in progression to mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 50, p. 29-36, 2018.

COLOSIMO, C. et al. Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's Disease: critique and recommendations. **Mov Disord**, v. 25, n. 9, p. 1131-1142, 2010.

CONTIN, M. et al. Dopamine transporter gene polymorphism, spect imaging, and levodopa response in patients with Parkinson's disease. **Clin Neuropharmacol**, v. 27, n. 3, p. 111-5, 2004.

DAVIS, M.Y. et al. Association of GBA mutations and the E326K polymorphism with motor and cognitive progression in Parkinson's disease. **JAMA Neurol**, v. 73, n. 10, p. 1217-1224, 2016.

DE LA FUENTE-FERNÁNDEZ, R. et al. Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. **Ann Neurol**, v. 69, n. 5, p. 803-810, 2011.

DE LAU, L.M.; BRETHER, M.M. Epidemiology of Parkinson's disease. **Lancet Neurol**, v. 5, n. 6, p. 525-535, 2006.

DODEL, R.C.; BERGER, K.; OERTEL, W.H. Health-related quality of life and healthcare utilization in patients with Parkinson's disease: impact of motor fluctuations and dyskinesias. **PharmacoEconomics**, v. 19, n. 10, p. 1013-1038, 2001.

DORSEY, E.R. et al. Projected number of people with Parkinson's disease in the most populous nations, 2005 through 2030. **Neurology**, v. 68, n. 5, p. 384-386, 2007.

EMRE, M. et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 22, n. 12, p. 1689-1707, 2007.

EVANS, J.R.; MASON, S.L.; WILLIAMS-GRAY, C.H.; FOLTYNIE, T.; BRAYNE, C.; ROBBINS, T.W.; BARKER, R.A. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 82, n. 10, p. 1112-1118, 2011.

FABBRINI, G.; BROTHIE, J.M.; GRANDAS, F.; NOMOTO, M.; GOETZ, C.G. Levodopa-induced dyskinesias. **Mov Disord**, v. 22, n. 10, p. 1379-1389, 2007.

FAHN, S. The medical treatment of Parkinson's disease from James Parkinson to George Cotzias. **Mov Disord**, v. 30, n. 1, p. 4-18, 2015.

FERESHTEHNEJAD, S.M.; ZEIGHAMI, Y.; DAGHER, A.; POSTUMA, R.B. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. **Brain**, v. 140, n. 7, p. 1959-1976, 1 jul. 2017.

GEISSLER, J.M. et al. No genetic association between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and Parkinson's disease in nine ADHD candidate SNPs. **Atten Defic Hyperact Disord**, v. 9, n. 2, p. 121-127, jun. 2017.

GEORGIEV, D.; HAMBERG K.; HARIZ, M.; FORSGREN, L.; HARIZ, G.M. Gender differences in Parkinson's disease: a clinical perspective. **Acta Neurol Scand**, v. 136, n. 6, 2017.

GOETZ, C.G. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. **Mov Disord**, v. 19, n. 9, p. 1020-1028, 2004.

GOETZ, C.G. et al. Which dyskinesia scale best detects treatment response? **Mov Disord**, v. 28, n. 3, p. 341-346, 2013.

GOETZ, C.G.; NUTT, J.G.; STEBBINS, G.T. The unified dyskinesias rating scale: presentation and clinimetric profile. **Mov Disord**, v. 23, n. 16, p. 2398-2403, 2008.

GOUDREAU, J.L.; MARAGANORE, D.M.; FARRER, M.J.; LESNICK, T.G.; SINGLETON, A.B.; BOWER, J.H.; HARDY, J.A.; ROCCA, W.A. Case-control study of dopamine transporter-1, monoamine oxidase-B, and catechol-O-methyl transferase polymorphisms in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 17, n. 6, p. 1305-1311, 2002.

GU, Z.; FENG, X.; DONG, X.; CHAN, P. Smoking, genes encoding dopamine pathway and risk for Parkinson's disease. **Neurosci Lett**, v. 482, n. 1, p. 31-34, 20 set. 2010.

HAAXMA, C.A. et al. Gender differences in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 78, n. 8, p. 819-824, 2007.

HALL, F.S.; ITOKAWA, K.; SCHMITT, A.; MOESSNER, R.; SORA, I.; LESCH, K.P.; UHL, G.R. Decreased vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) and dopamine transporter (DAT) function in knockout mice affects dopaminergic systems. **Neuropharmacology**, v. 76, Pt A, p. 146-155, 2014.

HIGUCHI, S.; MURAMATSU, T.; ARAI, H.; HAYASHIDA, M.; SASAKI, H.; TROJANOWSKI, J.Q. Polymorphisms of dopamine receptor and transporter genes and Parkinson's disease. **J Neural Transm Park Dis Dement Sect**, v. 10, n. 2-3, p. 107-113, 1995.

HOEHN, M.M.; YAHR, M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, v. 17, n. 5, p. 427-442, 1967.

HOULDEN, H.; SINGLETON, A.B. The genetics and neuropathology of Parkinson's disease. **Acta Neuropathol**, v. 124, n. 3, p. 325-338, 2012.

HUGHES, A.J.; BEN-SHLOMO, Y.; DANIEL, S.E.; LEES, A.J. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. **Neurology**, v. 42, n. 6, p. 1142-1146, 1992.

HUGHES, A.J.; DANIEL, S.E.; KILFORD, L.; LEES, A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181-184, 1992.

HUOT, P. et al. The pharmacology of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. **Pharmacol Rev**, v. 65, n. 1, p. 171-222, 2013.

JAFARI, S.; ETMINAN, M.; AMINZADEH, F.; SAMII, A. Head injury and risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Mov Disord**, vol. 28, n. 9, p. 1222-1229, 2013.

JANKOVIC, J.; KAPADIA, A.S. Functional decline in Parkinson's disease. **Arch Neurol**, v. 58, n. 10, p. 1611-1615, out. 2001.

JANKOVIC, J.; RAJPUT, A.H.; MCDERMOTT, M.P.; PERL, D.P. The evolution of diagnosis in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. **Arch Neurol**, v. 57, n. 3, p. 369-372, 2000.

JUYAL, R.C.; DAS, M.; PUNIA, S.; BEHARI, M.; NAINWAL, G.; SINGH, S.; SWAMINATH, P.V.; GOVINDAPPA, S.T.; JAYARAM, S.; MUTHANE, U.B.; THELMA, B.K. Genetic susceptibility to Parkinson's disease among South and North Indians: I. Role of polymorphisms in dopamine receptor and transporter genes and association of DRD4 120-bp duplication marker. **Neurogenetics**, v. 7, n. 4, p. 223-229, 2006.

KAISER, R.; HOFER, A.; GRAPENGIESSER, A.; GASSER, T.; KUPSCH, A.; ROOTS, I.; BROCKMÖLLER, J. L-dopa- induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. **Neurology**, v. 60, n. 11, p. 1750-1755, 2003.

KAPLAN, N. et al. Sequence variants in SLC6A3, DRD2, and BDNF genes and time to levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. **J Mol Neurosci**, v. 53, n. 2, p. 183-188, 2014.

KELADA, S.N. et al. 5' and 3' region variability in the dopamine transporter gene (SLC6A3), pesticide exposure and Parkinson's disease risk: a hypothesis-generating study. **Hum Mol Genet**, v. 15, n. 20, p. 3055-3062, 15 out. 2006.

KELADA, S.N. et al. Dopamine transporter (SLC6A3) 5' region haplotypes significantly affect transcriptional activity in vitro but are not associated with Parkinson's disease. **Pharmacogenet Genomics**, v. 15, n. 9, p. 659-668, 2005.

KIM, J.W.; KIM, D.H.; KIM, S.H.; CHA, J.K. Association of the dopamine transporter gene with Parkinson's disease in Korean patients. **J Korean Med Sci**, v. 15, n. 4, p. 449-451, 2000.

KIMURA, M.; MATSUSHITA, S.; ARAI, H.; TAKEDA, A.; HIGUCHI, S. No evidence of association between a dopamine transporter gene polymorphism (1215A/G) and Parkinson's disease. **Ann Neurol**, v. 49, n. 2, p. 276-277, 2001.

KORDOWER, J.H. et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. **Brain**, v. 136, Pt 8, p. 2419-2431, 2013.

LATOURELLE, J.C.; BESTE, M.T.; HADZI, T.C.; MILLER, R.E.; OPPENHEIM, J.N.; VALKO, M.P.; WUEST, D.M.; CHURCH, B.W.; KHALIL, I.G.; HAYETE, B.; VENUTO, C.S. Large-scale identification of clinical and genetic predictors of motor progression in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal cohort study and validation. **Lancet Neurol**, v. 16, n. 11, p. 908-916, nov. 2017.

LE COUTEUR, D.G.; LEIGHTON, P.W.; MCCANN, S.J.; POND, S.M. Association of a polymorphism in the dopamine-transporter gene with Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 12, n. 5, p. 760-763, 1997.

LEES, A.J.; TOLOSA, E.; OLANOW, C.W. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. **Mov Disord**, v. 30, n. 1, p. 19-36, 2015.

LEIGHTON, P.W.; LE COUTEUR, D.G.; PANG, C.C.; MCCANN, S.J.; CHAN, D.; LAW, L.K.; KAY, R.; POND, S.M.; WOO, J. The dopamine transporter gene and Parkinson's disease in a Chinese population. **Neurology**, v. 49, n. 6, p. 1577-1579, 1997.

LILL, C.M. Genetics of Parkinson's disease. **Mol Cell Probes**, v. 30, n. 6, p. 386-396, 2016.

LIN, C.N.; LIU, H.C.; TSAI, S.J.; LIU, T.Y.; HONG, C.J. Association study for Parkinson's disease and a dopamine transporter gene polymorphism(1215A/G). **Eur Neurol**, v. 48, n. 4, p. 207-209, 2002.

LIN, J.J.; YUEH, K.C.; CHANG, D.C.; CHANG, C.Y.; YEH, Y.H.; LIN, S.Z. The homozygote 10- copy genotype of variable number tandem repeat dopamine transporter gene may confer protection against Parkinson's disease for male, but not to female patients. **J Neurol Sci**, v. 209, n. 1-2, p. 87-92, 15 maio 2003.

LIU, G. et al. Prediction of cognition in Parkinson's disease with a clinical-genetic score: a longitudinal analysis of nine cohorts. **Lancet Neurol**, v. 16, n. 8, p. 620-629, 2017.

LU, Q.; SONG, Z.; DENG, X.; XIONG, W.; XU, H.; ZHANG, Z.; LU, H.; DENG, H. SLC6A3 rs28363170 and rs3836790 variants in Han Chinese patients with sporadic Parkinson's disease. **Neurosci Lett**, v. 629, p. 48-51, 2016.

LUBOMSKI, M.; RUSHWORTH, R.L.; LEE, W.; BERTRAM, K.L.; WILLIAMS, D.R. Sex differences in Parkinson's disease. **J Clin Neurosci**, v. 21, n. 9, p. 1503-1506, 2014.



MALEK, N. et al. Utility of the new Movement Disorder Society clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease applied retrospectively in a large cohort study of recent onset cases. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 40, p. 40-46, 2017.

MARRAS, C.; ROCHON, P.; LANG, A.E. Predicting motor decline and disability in Parkinson disease: a systematic review. **Arch Neurol**, v. 59, n. 11, p. 1724-1728, 2002.

MARTINEZ-MARTIN, P.; TOLOSA, E.; HERNANDEZ, B.; BADIA, X. Validation of the "QUICK" questionnaire – a tool for diagnosis of "wearing-off" in patients with Parkinson's disease. **Mov Disorder**, v. 23, n. 6, p. 830-836, 2008.

MASOUD, S.T. et al. Increased expression of the dopamine transporter leads to loss of dopamine neurons, oxidative stress and L-DOPA reversible motor deficits. **Neurobiol Dis**, v. 74, p. 66-75, fev. 2015.

MELO, L.M.; CHIEN, H.F.; BARBOSA, E.R. Identification of wearing-off manifestations (reduction of L evodopa effect) in Parkinson's disease using specific questionnaire and comparison of the results with routine ambulatory evaluations. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 68, n. 4, p. 506-510, 2010.

MERCIER, G.; TURPIN, J.C.; LUCOTTE, G. Variable number tandem repeat dopamine transporter gene polymorphism and Parkinson's disease: no association found. **J Neurol**, v. 246, n. 1, p. 45-47, jan. 1999.

MILLER, G.M.; MADRAS, B.K. Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. **Mol Psychiatry**, v. 7, n. 1, p. 44-55, 2002.

MOREAU, C. et al. Polymorphism of the dopamine transporter type 1 gene modifies the treatment response in Parkinson's disease. **Brain**, v. 138, Pt 5, p. 1271-1283, maio 2015.

MORINO, H.; KAWARAI, T.; IZUMI, Y.; KAZUTA, T.; ODA, M.; KOMURE, O.; UDAKA, F.; KAMEYAMA, M.; NAKAMURA, S.; KAWAKAMI, H. A single nucleotide polymorphism of dopamine transporter gene is associated with Parkinson's disease. **Ann Neurol**, v. 47, n. 4, p. 528-531, 2000.

NICHOLL, D.J. et al. A study of five candidate genes in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. European Study Group on Atypical Parkinsonism. **Neurology**, v. 53, n. 7, p. 1415-1421, 1999.

NISHIMURA, M.; KAJI, R.; OHTA, M.; MIZUTA, I.; KUNO, S. Association between dopamine transporter gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease in Japan. **Mov Disord**, v. 17, n. 4, p. 831-832, jul. 2002.

NUTT, J.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. **Mov Disord**, v. 23, supl. 3, p. S580-584, 2008.

OBESO, J.A. et al. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. **Nature Medicine**, v. 16, n. 6, p. 653-661, 2010.

OBESO, J.A. et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. **Mov Disord**, v. 32, n. 9, p. 1264-1310, 2017.

OEDA, T.; UMEMURA, A.; MORI, Y.; TOMITA, S.; KOHSAKA, M.; PARK, K.; INOUE, K.; FUJIMURA, H.; HASEGAWA, H.; SUGIYAMA, H.; SAWADA, H. Impact of glucocerebrosidase mutations on motor and nonmotor complications in Parkinson's disease. **Neurobiol Aging**, v. 36, n. 12, p. 3306-3313, 2015.

OOSTERVELD, L.P.; ALLEN, J.C. JR; NG, E.Y.; SEAH, S.H.; TAY, K.Y.; AU, W.L.; TAN, E.K.; TAN, L.C. Greater motor progression in patients with Parkinson's disease who carry LRRK2 risk variants. **Neurology**, v. 85, n. 12, p. 1039-1042, 2015.

ORY-MAGNE, F. et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson's disease: the AMANDYSK trial. **Neurology**, v. 82, n. 4, p. 300-307, 2014.

PLANTÉ-BORDENEUVE, V.; TAUSSIG, D.; THOMAS, F.; SAID, G.; WOOD, N.W.; MARSDEN, C.D.; HARDING, A.E. Evaluation of four candidate genes encoding proteins of the dopamine pathway in familial and sporadic Parkinson's disease: evidence for association of a DRD2 allele. **Neurology**, v. 48, n. 6, p. 1589-1593, jun. 1997.

POEWE, W. Clinical measures of progression in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 24, suppl. 2, p. S671-S676, 2009.

POEWE, W.; MAHLKNECHT, P. The clinical progression of Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 15, suppl. 4, p. S28-32, 2009.

POLYMEROPOULOS, M.H. et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. **Science**, v. 276, n. 5321, p. 2045-2047, 1997.

POST, B.; MERKUS, M.P.; DE HAAN, R.J.; SPEELMAN, J.D.; CARPA STUDY GROUP. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. **Mov Disord**, v. 22, n. 13, p. 1839-1851, 2007.

POSTUMA, R.B. et al. MDS clinical diagnostic criteria of Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 30, n. 12, p. 1591-1560, 2015.

RIECK M. et al. DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients. **Pharmacogenomics**, v. 13, n. 15, p. 1701-1710, 2012.

RIECK M. et al. Is there a role for ADORA2A polymorphisms in levodopa- induced dyskinesia in Parkinson's disease patients? **Pharmacogenomics**, v. 16, n. 6, p. 573-582, 2015.

RITZ, B.R.; MANTHRIPRAGADA, A.D.; COSTELLO, S.; LINCOLN, S.J.; FARRER, M.J.; COCKBURN, M.; BRONSTEIN, J. Dopamine transporter genetic variants and pesticides in Parkinson's disease. **Environ Health Perspect**, v. 117, n. 6, p. 964-969, 2009.

ROSSI, A.; BERGER, K.; CHEN, H.; LESLIE, D.; MAILMAN, R.B.; HUANG, X. Projection of the prevalence of Parkinson's disease in the coming decades: revisited. **Mov Disord**, v. 33, n. 1, p. 156-159, 2018.

SALATINO-OLIVEIRA, A.; ROHDE, L.A.; HUTZ, M.H. The dopamine transporter role in psychiatric phenotypes. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 177, n. 2, p. 211-231, 2018.

SAMPAIO, C.; GOETZ, C.G.; SCHRAGRISTINA, A. **Rating scales in Parkinson's disease**. Oxford University Press; 2012.

SANTOS, J.G.; CHIEN, H.F.; BARBOSA, E.R. Specificity and sensibility of 9-Items Wearing-off Questionnaire in Brazilian Parkinson's disease patient sample. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 72, n. 11, p. 867-873, 2014.

SCHAPIRA, A.H.; OBESO, J.I. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? **Annals of Neurology**, v. 59, n. 3, p. 559-562, 2006.

SCHUH, A.S. **Estudo de fatores clínicos e genéticos associados à variabilidade da resposta farmacológica à terapia dopaminérgica na Doença de Parkinson**. 2014. Tese (Doutorado programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular.) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

SCHUH, A.S. **Farmacogenética da levodopa na doença de Parkinson: estudo de polimorfismo nos genes da COMT, MAO-B e DAT**. 2010. Dissertação (Mestrado programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

SCHUMACHER-SCHUH, A.F. et al. Polymorphisms in the dopamine transporter gene are associated with visual hallucinations and levodopa equivalent dose in Brazilians with Parkinson's disease. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 16, n. 6, p. 1251-1258, 2013.

SCHUMACHER-SCHUH, A.F. et al. Association of common genetic variants of HOMER1 gene with levodopa adverse effects in Parkinson's disease patients. **Pharmacogenomics J**, v. 14, n. 3, p. 289-294, 2014.

SIMUNI, T. et al. How stable are Parkinson's disease subtypes in de novo patients: analysis of the PPMI cohort? **Parkinsonism Relat Disord**, v. 28, p. 62-67, 2016.

SINGH, M.; KHAN, A.J.; SHAH, P.P.; SHUKLA, R.; KHANNA, V.K.; PARMAR, D. Polymorphism in environment responsive genes and association with Parkinson's disease. **Mol Cell Biochem**, v. 312, n. 1-2, p. 131-138, 2008.

SPATOLA, M.; WIDER, C. Genetics of Parkinson's disease: the yield. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 20, suppl. 1, p. S35-S38, jan. 2014.

STACY, M.; BOWRON, A.; GUTTMAN, M.; HAUSER, R.; HUGHES, K.; LARSEN, J.P. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. **Mov Disord**, v. 20, n. 6, p. 726-733, 2005.

STACY, M. et al. End-of-dose wearing off in Parkinson's disease: a 9-question survey assessment. **Clin Neuropharmacol**, v. 29, n. 6, p. 312-321, 2006.

STACY, M.; HAUSER, R. Development of a patient questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 114, n. 2, p. 211-217, 2007.

STACY, M.; MURPHY, J.M.; GREELEY, D.R.; STEWART, R.M.; MURCK, H.; MENG, X. The sensitivity and specificity of the 9-item Wearing-off Questionnaire. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 14, n. 3, 205-212, 2008.

STACY, M. The wearing-off phenomenon and the use of questionnaires to facilitate its recognition in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 117, n. 7, p. 837-846, 2010.

STOCCHI, F.; OLANOW, C.W. Obstacles to the development of a neuroprotective therapy for Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 28, n. 1, p. 3-7, 2013.

VALLELUNGA, A.; FLAIBANI, R.; FORMENTO-DOJOT, P.; BIUNDO, R.; FACCHINI, S.; ANTONINI, A. Role of genetic polymorphisms of the dopaminergic system in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 18, n. 4, p. 397-399, maio 2005.

VAN DYCK, C.H.; MALISON, R.T.; JACOBSEN, L.K.; SEIBYL, J.P.; STALEY, J.K.; LARUELLE, M.; BALDWIN, R.M.; INNIS, R.B.; GELERNTER, J. Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of the SLC6A3 gene. **J Nucl Med**, v. 46, n. 5, p. 745-751, maio 2005.

VANNESS, S.H.; OWENS, M.J.; KILTS, C.D. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. **BMC Genet**, v. 6, p. 55, 2005.

WANG, J.; ZHAO, C.; CHEN, B.; LIU, Z.L. Polymorphisms of dopamine receptor and transporter genes and hallucinations in Parkinson's disease. **Neurosci Lett**, v. 355, n. 3, p. 193-196, 2004.

WOLF, E. et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. **Mov Disorder**, v. 25, n. 10, p. 1357-1363, 2010.

YANG, F.; WOLK, A.; HÅKANSSON, N.; PEDERSEN, N.L.; WIRDEFELDT, K. Dietary antioxidants and risk of Parkinson's disease in two populationbased cohorts. **Mov Disord**, v. 32, n. 11, p. 1631-1636, 2017.

ZHAI, D.; LI, S.; ZHAO, Y.; LIN, Z. SLC6A3 is a risk factor for Parkinson's disease: a meta- analysis of sixteen years' studies. **Neurosci Lett.** v. 564, p. 99-104, 2014.

## ANEXO A - Artigo 1: Clinimetrics of 9- and 19-item Wearing-off Questionnaire: a Systematic Review<sup>1</sup>

Carlos E. Mantese<sup>1,2</sup>

Artur Schumacher-Schuh<sup>1</sup>

Carlos R. M. Rieder<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Mãe de Deus Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>4</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

### Abstract

The treatment of Parkinson's disease (PD) with dopaminergic therapy improves functionality and quality of life. However, as the disease progress, the wearing-off phenomenon develops, which necessitates complex posology adjustment or adjuvant therapy. This phenomenon may not be well-recognized, especially if it is mild or involves non-motor symptoms. Questionnaires were developed to improve the recognition of the wearing-off phenomenon. The questionnaires consist of a list of symptoms that patients must check if they have and if the symptoms improve with medication. A recent review by the Movement Disorder Society suggested the 19-item (WOQ-19) and 9-item (WOQ-9) questionnaires as screening tools for the wearing-off phenomenon. However, there has not been a systematic review to assess the questionnaires clinimetrics properties, such as sensitivity, specificity, test-retest reliability, and responsiveness. We conducted an extensive search for studies using these two tools. We identified 3 studies using WOQ-19 and 5 studies using WOQ-9. Both questionnaires seem to have good sensitivity (0.81-1). WOQ-19 has variable specificity (0.39-0.8), depending on the number of positive items, while WOQ-9 lacks specificity (0.1-0.69). Only one study using WOQ-19 reported test-retest, and only two

---

<sup>1</sup> MANTESE, Carlos E.; SCHUMACHER-SCHUH, Artur; RIEDER, Carlos R. M. Clinimetrics of the 9- and 19-Item Wearing-Off Questionnaire: A Systematic Review. **Parkinson's Disease**, v. 2018, Article ID 5308491, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2018/5308491>>. Acesso em: 9 jun. 2018.

studies reported responsiveness. Thus, this report describes the first independent systematic review to exam quantitatively the clinimetrics properties of these two questionnaires.

## 1. Introduction

The treatment of Parkinson's disease (PD) with dopaminergic therapy improves functionality and quality of life. However, as the disease progresses, it causes motor and nonmotor fluctuations [1]. The well-described wearing-off (WO) phenomenon is the shortening effect of levodopa, which can be managed with dosage adjustment or adjuvant therapy, such as Catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors [2]. Clinical evaluation has been the gold standard for diagnosing this condition. However, the WO phenomenon may not be well-recognized, mainly if it is mild or involves non-motor symptoms. Several scholars argue that recognition of WO phenomenon could change the way that it is managed and improve patient functionality [3].

To improve the recognition of WO phenomenon, a 32-item questionnaire (WOQ-32) was developed [3]. The questionnaire consists of a checklist of symptoms that patients must identify, and they must note if these symptoms improve with medication. For practical reasons, using the same research, this questionnaire was adapted to a 19-item questionnaire (WOQ-19), which had the same properties [4]. Later, a 9-item questionnaire (WOQ-9) was developed [5], containing the most valuable questions and it was successfully tested [6]. The WOQ-9 has been used for a number of clinical studies, translated into several languages, and adapted with several different clinimetric properties [7]. A recent review by the Movement Disorder Society set both the WOQ-19 and WOQ-9 as recommended tools for screening for WO phenomenon [8]. However, this review did not address quantitatively the clinimetrics properties in Parkinson's disease patients compared to clinical evaluation.

Thus, we conducted a systematic review and analysis of the clinimetrics properties of both the WOQ-19 and WOQ-9 questionnaires, such as sensitivity and specificity, predictive positive value (PPV), negative predictive value (NPV), stability with test-retest and responsiveness.

## 2. Methods

We follow the PRISMA statement.

The inclusion criterion was studies using WOQ-9 or WOQ-19 in PD patients to diagnosis WO compared to the gold standard, clinical evaluation. The studies must examine sensitivity and specificity, or they must include data that we could calculate them. Also, we include studies using one of the questionnaires if they employed data regarding test-retest or responsiveness. Formal validation was not required [9], but at least a translation and face validation for the given language was applied. Reviews, abstracts and conference meetings were excluded. Responsiveness was calculated following Cohen's effect size [10]

The search was conducted in Medline, Embase, and Web of Sciences between 01/06/2017 and 22/12/17. The terms were ((Parkinson's OR Parkinson's disease) AND (wearing off OR wearing-off OR motor fluctuation) AND (questionnaire)). There was also a bibliography review for the select articles and reviews already published. The articles were independently select by title for abstract reading by two reviewers (AS and CM). In case of disagreement, the articles were discussed by another author (CR). Later, a number of articles were selected for full reading based on abstract information.

## 3. Results

As shown in Figure 1, we observed 404 articles based on the title after excluding duplicates. We reviewed 194 abstracts and 43 full-text articles after excluding 4 abstracts. Ultimately, we selected 3 articles about WOQ-19 [11,12, 13] and 5 articles about WOQ-9 [6, 14,15,16,17] for sensitivity and specificity, 1 for WOQ-19 test-retest [18], and 2 for responsiveness, 1 for WOQ-9 [19], and 1 for WOQ-19 [20]. Of note, we did not include the original WOQ-19 description [4] because it was an adaptation of WOQ-32, as was WOQ-9 [5]. In addition to these articles, we exclude 17 more because they did not use the target questionnaires, among these 17 two more from the same 32-item questionnaire [3,21], and 15 from other means of assessment [22-36]. One article was not used because it lacked any type of language validation [37], and two articles presented post hoc analyses of the same populations outlined in others articles that we include [38,39]. Nine articles did not present clinimetric properties [40-48], and among them, two provided data we could calculate only PPV [41,43]. One was a review



[7]. One paper [18] included for test-retest was not included for sensitivity and specificity because it used the same population as another article [13].

We did not identify any articles that were not included in the search from original libraries.

In WOQ-19, there are 3 trials selected (Table 1). One of them used 1 item cut-off [12], while the others [11, 13] used 2-item cut-off. The sensitivity ranged from 0.81 to 0.90, and specificity was 0.39-0.80. PPV was 0.62-0.88 and NPV was 0.64-0.84. The wide range of specificity seems secondary to one study that used 1-item cut-off. This trial does not exhibit better aggregate sensitivity but have shown worse specificity.

In WOQ-9 (Table 2), all studies had 1-item cutoff. Sensibility was 0.87-1, specificity was 0.10-0.69, PPV was 0.48-0.86 and NPV was 0.71-1. All studies showed excellent sensitivity but lacked specificity.

Test-retest stability was assessed in one paper [18], two weeks apart from each test, which showed an intraclass correlation of number of positive items of 0.858. It was applied to stable patients; however it was not mention the clinical stability or the type of intraclass correlation.

For responsiveness, two studies were analyzed [19, 20]. Both were clinical trials with COMT inhibitors. One of them [19] used WOQ-9, and reported improvement in most items in proportion of patients with improvements; however it was not provided data to calculate effect size. The other one [20] trial, Cohen's effect size was 0,5.

#### **4. Discussion**

This report describes the first systematic review of quantitative clinimetrics properties of WOQ-19 and WOQ-9. Systematic reviews are fundamental to summarize important data for research and clinical practices. Additionally, this report describes is the first independent review of the clinimetrics properties of these questionnaires.

The WOQ-19 seems to have good accuracy, which is an excellent tool in both research and clinical practice, when a 2-item cutoff is used. However, most of the trials used WOQ-9, which has excellent sensitivity but poor specificity. Thus, the WOQ-9 could be used as a screening tool to identify certain at-risk individuals, but it would need a clinical evaluation to confirm the diagnosis, as several trials have done [42, 46]. Stacy [7] has argued that office visits could fail to recognize WO, and its position as the gold-standard of care may need reevaluation [6]. This hypothesis seems difficult to

prove. Moreover, most clinical trial for Parkinson's disease treatment use wearing-off outcomes diaries or UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) wearing-off sub-items. Raciti [49] showed UPDRS has 0.87 sensitivity and 0.43 specificity compared to clinical evaluation, which make it similar to WOQ-9 and considerably worse than WOQ-19.

The variability in WOQ-19 can be explained by several reasons. In WOQ-19, one clinical trial used the 1-item cutoff and therefore lost specificity. In a ROC curve plotted by Martinez-Martin [11], the questionnaire showed better accuracy when the 2-item cutoff was used. As in WOQ-9, the 1-item cutoff seems to have the same lack of specificity. Fukae [17] showed that when the 2-item cutoff is used, the WOQ-9's specificity improves (from 0.39 to 0.72), and loses a little sensitivity (from 0.94 to 0.87). Additionally, each study involved different languages, and the final result depended on, in part, the properties of each specific validation. Moreover, the gold-standard could be different depending on the physician's expertise (i.e., if they are a movement disorder specialist or an in-training neurologist). Finally, while most clinical trials excluded patients who could not complete the questionnaires, certain differences in educational, cultural and social backgrounds could explain a portion of the variability in the questionnaires.

Of note, we did not identify information regarding questionnaire reliability or validity other than criteria validity. Furthermore, only one article on WOQ-19 examined test-retest through intraclass correlation of number of positive items, and it did not mention the type, consistency or agreement. The second is preferred [50]. Even not mention the clinical stability, two weeks apart from each test seems enough time in Parkinson's disease to avoid recall bias and ensure clinical stability. We have not found any paper with kappa agreement from individual question. Being a questionnaire with dichotomous responses the use of kappa would seems appropriated. We did not identify any reports of test-retest for WOQ-9. Responsiveness was obtained from two clinical trials for WOQ-19 comparing add-on therapy with Entacapone (a COMT inhibitor). This therapy is used to treat WO phenomenon, and both showed an improvement of questionnaire in basis of number positive items. However, one trial we have no data to calculate the effect size [18]. The other one [19] showed effect size of 0,5, what means a moderate effect.

The lack of data regarding reliability and even validation by means other than criteria validation might be observed because the original study used WOQ-32, and

later, the WOQ-19 and WOQ-9 were developed, and even those questionnaires were not tested for those properties by the developers. Additionally, we did not include conference meetings or abstracts, which can account for the loss of certain data (even so, we did not identify those data in the libraries we searched). This information is important to clinics and researchers because it might influence how they use questionnaires. A questionnaire with poor test-retest performance is not reliable to use, and the results can change with no change in clinical status.

We excluded several important articles, such as Stacy's [3] description of the WOQ-32 questionnaire and its transformation into the WOQ-19 [4] and WOQ-9 [5]. However, this article involves data from a different questionnaire, which was later transformed into the WOQ-19 and WOQ-9 item questionnaires. Several articles were post hoc analyses of primary data, which we had already included. One study did not have any type of validation and did not meet our inclusion criteria. Most of the excluded trials were with no comparator; therefore, we could not address clinimetrics properties.

## **5. Conclusions**

We conducted the first systematic review of WOQ-19 and WOQ-9, an important tool for screening and diagnosing WO. The lack of certain data suggests caution when using the WOQ-9. However, the WOQ-19 exhibits reliability and was validated to use as a diagnostic tool. Moreover, we suggest that authors report complete properties when they are publishing papers validating their methods.

## **Acknowledgments**

Brazilian Government research grant agencies CNPq. Rieder CRM is supported by CNPq (#311970/2014-1).

## **Conflict of interest disclosure**

The author(s) declare(s) that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

## References

- [1] Aquino C. C., Fox S. H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. **Movement Disorders**. 2015;30(1):80-89. doi: 10.1002/mds.26125.
- [2] Pahwa R., Lyons K. E. Levodopa-related wearing-off in Parkinson's disease: identification and management. **Current Medical Research and Opinion**. 2009;25(4):841-849. doi: 10.1185/03007990902779319.
- [3] Stacy M., Bowron A., Guttman M., et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. **Movement Disorders**. 2005;20(6):726-733. doi: 10.1002/mds.20383.
- [4] Stacy M., Hauser R. Development of a patient questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**. 2007;114(2):211-217. doi: 10.1007/s00702-006-0554-y.
- [5] Stacy M., Hauser R., Oertel W., et al. End-of-dose wearing off in Parkinson's disease: a 9-question survey assessment. **Clinical Neuropharmacology**. 2006;29(6):312-321. doi: 10.1097/01.wnf.0000232277.68501.08.
- [6] Stacy M. A., Murphy J. M., Greeley D. R., et al. The sensitivity and specificity of the 9-item wearing-off questionnaire. **Parkinsonism and Related Disorders**. 2008;14(3):205-212. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.07.013.
- [7] Stacy M. The wearing-off phenomenon and the use of questionnaires to facilitate its recognition in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**. 2010;117(7):837-846. doi: 10.1007/s00702-010-0424-5.
- [8] Antonini A., Martinez-Martin P., Chaudhuri R. K., et al. Wearing-off scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. **Movement Disorders**. 2011;26(12):2169-2175. doi: 10.1002/mds.23875.
- [9] Beaton D. E., Bombardier C., Guillemin F., Ferraz M. B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. **SPINE**. 2000;25(24):3186-3191. doi: 10.1097/00007632-200012150-00014.
- [10] Norman G. R., Wyrwich K. W., Patrick D. L. The mathematical relationship among different forms of responsiveness coefficients. **Quality of Life Research**. 2007;16(5):815-822. doi: 10.1007/s11136-007-9180-x.
- [11] Martinez-Martin P., Tolosa E., Hernandez B., Badia X. Validation of the "QUICK" questionnaire—a tool for diagnosis of "Wearing-Off" in patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**. 2008;23(6):830-836. doi: 10.1002/mds.21944.
- [12] Seki M., Takahashi K., Uematsu D., et al. Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson's disease: a Japanese multicenter study.

**Parkinsonism and Related Disorders.** 2013;19(1):104-108. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.08.004.

[13] Stocchi F., Antonini A., Barone P., et al. Early detection of wearing off in Parkinson's disease: the DEEP study. **Parkinsonism and Related Disorders.** 2014;20(2):204-211. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.10.027.

[14] Chan A., Cheung Y. F., Au Yeung M., et al. A validation study of the Chinese wearing off questionnaire 9-symptom for Parkinson's disease. **Clinical Neurology and Neurosurgery.** 2011;113(7):538-540. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.03.007.

[15] Bareš M., Rektorová I., Jech R., et al. Does WOQ-9 help to recognize symptoms of non-motor wearing-off in Parkinson's disease? **Journal of Neural Transmission.** 2012;119(3):373-380. doi: 10.1007/s00702-011-0683-9.

[16] Santos J. G., Chien H. F., Barbosa E. R. Specificity and sensibility of 9-items wearing-off questionnaire in Brazilian Parkinson's disease patient sample. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria.** 2014;72(11):867-873. doi: 10.1590/0004-282x20140166.

[17] Fukae J., Higuchi M., Yanamoto S., et al. Utility of the Japanese version of the 9-item wearing-off questionnaire. **Clinical Neurology and Neurosurgery.** 2015;134:110-115. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.04.021.

[18] Abbruzzese G., Antonini A., Barone P., et al. Linguistic, psychometric validation and diagnostic ability assessment of an Italian version of a 19-item wearing-off questionnaire for wearing-off detection in Parkinson's disease. **Neurological Sciences.** 2012;33(6):1319-1327. doi: 10.1007/s10072-012-0943-y.

[19] Eggert K., Skogar O., Amar K., et al. Direct switch from levodopa/benserazide or levodopa/carbidopa to levodopa/carbidopa/entacapone in Parkinson's disease patients with wearing-off: efficacy, safety and feasibility-an open-label, 6-week study. **Journal of Neural Transmission.** 2010;117(3):333-342. doi: 10.1007/s00702-009-0344-4.

[20] Tolosa E., Hernández B., Linazasoro G., et al. Efficacy of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in patients with early Parkinson's disease experiencing mild wearing-off: a randomised, double-blind trial. **Journal of Neural Transmission.** 2014;121(4):357-366. doi: 10.1007/s00702-013-1114-x.

[21] Azulay J.-P., Durif F., Rogez R., et al. Étude Précoce: évaluation d'un autoquestionnaire de déspistage et prise en charge précoces des fluctuations dans la maladie de Parkinson. **Revue Neurologique.** 2008;164(4):354-362. doi: 10.1016/j.neurol.2008.01.003.

[22] Hattori N., Fujimoto K., Kondo T. Patient perspectives on Parkinson's disease therapy in Japan and the United States: results of two patient surveys. **Patient Related Outcome Measure.** 2012;3:31-38. doi: 10.2147/prom.s29443. [PMC free article]

- [23] Santens P., de Noordhout A. M. Detection of motor and non-motor symptoms of end-of dose wearing-off in Parkinson's disease using a dedicated questionnaire: a Belgian multicenter survey. **Acta Neurologica Belgica**. 2006;106(3):137-141.
- [24] Martinez-Martin P., Hernandez B. Q10 study group. The Q10 questionnaire for detection of wearing-off phenomena in Parkinson's disease. **Parkinsonism Related Disorder**. 2012;18(4):382-385. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.12.011.
- [25] Schapira A., Fox S., Hauser R., et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. **JAMA Neurology**. 2017;74(2):216-224. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4467.
- [26] Cheon S., Park M., Kim W., et al. Non-motor off symptoms in Parkinson's disease. **Journal of Korean Medical Science**. 2009;24(2):311-314. doi: 10.3346/jkms.2009.24.2.311.
- [27] Hauser R., Panisset M., Abbruzzese G., et al. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. **Movement Disorders**. 2009;24(4):541-550. doi: 10.1002/mds.22343.
- [28] Boiko A., Batysheva T., Minaeva N., et al. Use of the new levodopa agent Stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) in the treatment of Parkinson's disease in out-patient clinical practice (the START-M open trial). **Neuroscience and Behavioral Physiology**. 2008;38(9):933-936. doi: 10.1007/s11055-008-9085-3.
- [29] Jog M., Panisset M., Suchowersky O., Réhel B., Schechter R. Naturalistic evaluation of entacapone in patients with signs and symptoms of L-dopa wearing-off. **Current Medical Research and Opinion**. 2008;24(11):3207-3215. doi: 10.1185/03007990802430518.
- [30] Ondo W., Sethi K., Kricorian G. Selegiline orally disintegrating tablets in patients with Parkinson's disease and "wearing off" symptoms. **Clinical Neuropharmacology**. 2007;30(5):295-300. doi: 10.1097/wnf.0b013e3180616570.
- [31] Deuschl G., Vaitkus A., Fox G., et al. Efficacy and tolerability of Entacapone versus cabergoline in parkinsonian patients suffering from wearing-off. **Movement Disorders**. 2007;22(11):1550-1555. doi: 10.1002/mds.21473.
- [32] Brooks D., Agid Y., Eggert K., et al. Treatment of end-of-dose wearing-off in Parkinson's disease: stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) and levodopa/DDCI given in combination with comtess/comtan (entacapone) provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditional levodopa/DDCI treatment. **European Neurology**. 2005;53(4):197-202. doi: 10.1159/000086479.
- [33] Kondo T., Mizuno Y. A long-term study of istradefylline safety and efficacy in patients with Parkinson's disease. **Clinical Neuropharmacology**. 2015;38(2):41-46. doi: 10.1097/wnf.0000000000000073.

- [34] Hao H., Shao M., An J., et al. Association of catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase B gene polymorphisms with motor complications in Parkinson's disease in a Chinese population. **Parkinson & Related disorders**. 2014;20(10):1041-1045. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.06.021.
- [35] Kum W. F., Gao J., Durairajan S. S., et al. Risk factors in development of motor complications in Chinese patients with idiopathic Parkinson's disease. **Journal of Clinical Neuroscience**. 2009;16(8):1034-1037. doi: 10.1016/j.jocn.2008.10.015.
- [36] Sun Q., Wang T., Jiang T. F., et al. Effect of a leucine-rich repeat kinase 2 variant on motor and non-motor symptoms in Chinese Parkinson's disease patients. **Aging and Disease**. 2016;7(3):230-236.
- [37] Melo L. M., Chien H. F., Barbosa E. R. Identification of wearing-off manifestations (reduction of levodopa effect) in Parkinson's disease using specific questionnaire and comparison of the results with routine ambulatory evaluations. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. 2010;68(4):506-510. doi: 10.1590/s0004-282x2010000400007.
- [38] Stacy M. A., Murck H., Kroenke K. Responsiveness of motor and nonmotor symptoms of Parkinson's disease to dopaminergic therapy. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**. 2010;34(1):57-61. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.09.023.
- [39] Colombo D., Abbruzzese G., Antonini A., et al. The "gender factor" in wearing-off among patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of DEEP study. **Scientific World Journal**. 2015;2015:10. doi: 10.1155/2015/787451.787451
- [40] Martínez-Martín P., Tolosa E., Hernández B., Badia X. The patient card questionnaire to identify wearing-off in Parkinson's disease. **Clinical Neuropharmacology**. 2007;30(5):266-275. doi: 10.1097/wnf.0b013e3180413da7.
- [41] Altavista M. C., Cassetta E., Brusa L., et al. Wearing-off detection in clinical practice: the wearing off real practice key (WORK-PD) study in Parkinson's disease. **Parkinsonism Related Disorders**. 2015;21(2):95-100. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.11.002.
- [42] Silburn P. A., Mellick G. D., Vieira B. I., et al. Utility of a patient survey in identifying fluctuations in early stage Parkinson's disease. **Journal of Clinical Neuroscience**. 2008;15(11):1235-1239. doi: 10.1016/j.jocn.2007.09.018.
- [43] Chen W., Xiao Q., Shao M., et al. Prevalence of wearing-off and dyskinesia among the patients with Parkinson's disease on levodopa therapy: a multi-center registry survey in mainland China. **Translational Neurodegeneration**. 2014;3(1):1-8. doi: 10.1186/2047-9158-3-26.
- [44] Chen H., Fang J., Li F., Gao L., Feng T. Risk factors and safe dosage of levodopa for wearing-off phenomenon in Chinese patients with Parkinson's disease. **Neurological Sciences**. 2015;36(7):1217-1223. doi: 10.1007/s10072-015-2078-4.

- [45] Picillo M., Palladino R., Moccia M., et al. Gender and non motor fluctuations in Parkinson's disease: a prospective study. **Parkinsonism and Related Disorder**. 2016;27:89-92. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.04.001.
- [46] Pistacchi M., Gioulis M., Sanson F., Marsala S. Wearing off: a complex phenomenon often poorly recognized in Parkinson's disease. A study with the WOQ-19 questionnaire. **Neurology India**. 2017;65(6):1271-1279. doi: 10.4103/0028-3886.217959.
- [47] Wu H., Dong F., Wang Y., et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism: modulation of wearing-off susceptibility in a Chinese cohort of Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorder**. 2014;20(10):1094-1096. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.07.011.
- [48] Rahne K. E., Tagesson C., Nyholm D. Motor fluctuations and Helicobacter pylori in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2013;260(12):2974-2980. doi: 10.1007/s00415-013-7089-6.
- [49] Raciti L., Nicoletti A., Mostile G., et al. Validation of the UPDRS section IV for detection of motor fluctuations in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorder**. 2016;27:98-101. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.008.
- [50] Terwee C. B., Bot S. D., de Boer M. R., et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. **Journal of Clinical Epidemiology**. 2007;60(1):34-42. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.03.012.



Figure 1: Flow diagram for data extraction

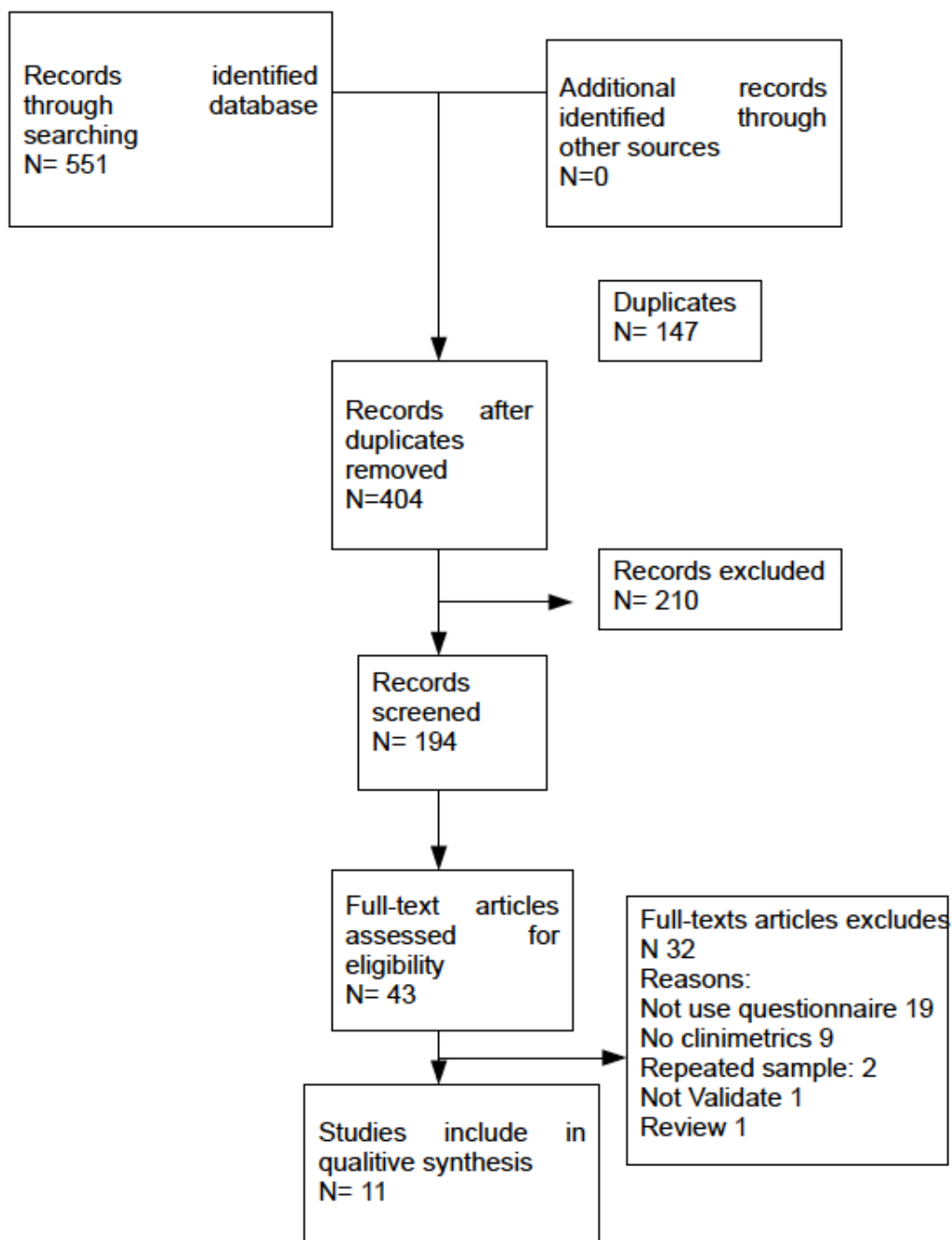


Table 1: WOQ19

Author	Year	N	Cut-Off	Sn	Sp	PPV	NPV
Martinez-Martin [11]	2008	222	2	0.88	0.8	0.88	0.79
Seki [12]	2013	464	1	0.81	0.39	0.62	0.64
Stocchi [13]	2014	617	2	0.90	0.63	0.76	0.84

Sn: Sensitivity. Sp = Specificity. PPV = Positive predictive value. NPV = Negative predictive value.

**Table 2: WOQ9**

Author	Year	N	Cut-Off	Sn	Sp	PPV	NPV
Stacy [6]	2008	216	1	0.96	0.40	0.48	0.94
Chan [14]	2011	101	1	0.87	0.69	0.86	0.71
Bares [15]	2012	563	1	0.98	0.27	0.72	0.91
Santos [16]	2014	60	1	1	0.10	0.54	1
Fukae [17]	2015	180	1	0.94	0.39	0.66	0.83

Sn = Sensitivity. Sp = Specificity. PPV = Positive predictive value. NPV = Negative predictive value.

## ANEXO B - Artigo 2: Portuguese validation and accuracy on 19 items wearing off questionnaire<sup>1</sup>

Carlos E. Mantese<sup>1,2</sup>

Marcio Medeiros<sup>1</sup>

Artur Schumacher-Schuh<sup>1</sup>

Carlos R. M. Rieder<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Mãe de Deus Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

### Abstract

The treatment of Parkinson's disease with dopaminergic therapy improves functionality and quality of life. However, as the disease progress, wearing-off phenomenon develops, which takes to complex posology adjustment or adjuvant therapy. Sometimes, it is not well recognized, mainly if it is mild or involves non-motor symptoms. To improve the recognition of this phenomenon, a 19 items questionnaire was developed. It consists of 19 symptoms and patients must check if they have and if it improves with medication. A recent review of movement disorder society set it as the recommended tool for screening for wearing-off. We translated and validated the questionnaire to Brazilian Portuguese. Also, we calculated the sensitivity and specificity in 156 Parkinson's disease patients. Sensitivity was 0,975 (IC 95% 0.892-1), specificity was 0,714 (0.565-0.863), and accuracy was 0.873 (IC 95% 0,791-0.954). The test showed excellent diagnostic properties and could be used to diagnose this condition.

Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disorder, with no curative treatment. At the begging it can have a fair medical treatment with dopaminergic therapy which improves functionality and quality of life [1]. As the

---

<sup>1</sup> Submetido na Clinical Neurology and Neurosurgery.

disease progresses, some complications of the treatment can be very disturbing, like wearing off (WO). It is the shortening of the medicine effect, which leads to complex medication posology or adjuvant therapies [2]. It is associated with worsen in life quality and functionality. Sometimes, it is not easily recognized, if the symptoms are mild or non-motor.

To improve the recognition of this phenomenon, a 32 item questionnaire was developed [3]. It consists of some symptoms and patients must check if they have them and if they improve with medication. For practical reasons, using the same research it was adapted to 19 items (WOQ-19), which should have the same properties [4]. It has been used in clinical studies and it has been validated to several languages with some different clinimetric properties [5]. A recent review of the Movement Disorder Society set WOQ-19 as the recommended tool for screening for wearing off [6]. Our group had performed a systematic review which showed a sensitivity of 0.8-0.88 and specificity of 0.68-0.8 when 2 items cut-off was used [in press], compared to clinical evaluation, the gold-standard. This questionnaire was used in a sample of Brazilian patients, with similar properties; however it was a plain translation, with no proper validation [7].

So, we aim to validate the questionnaire to Portuguese following Beaton guideline [8], and access the clinimetric properties of questionnaire.

### **Material and methods**

The work has 2 parts, the language, cultural and social translation, and clinimetric properties testing.

### **Population**

One-hundred-fifty-six PD patients were selected from movement disorder unit in Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a public teaching hospital, in Porto Alegre, Brazil. All patients had been diagnosed with PD by UK Brain Bank criteria [9], and had to be on dopaminergic therapy. The patient or caregivers had to be able to fill the questionnaire.

### **Sample Size**

A sample size of 20 patients was estimated for the test-retest step, with a confidence interval 95%, for an expected correlation 0,858 (+/- 0,119) [10]. We

calculated a sample of 156 patients for sensitivity 88% and specificity 80%, for a prevalence expected of 60%, with 10% precision.

### **Language, cultural and social translation**

The questionnaire was translated from English to Brazilian Portuguese by two medical professionals fluent in English. This version was translated back to English by two translators with no medical background. The composition was compared and analyzed by the authors and translators regarding the equivalence in semantic, idiomatic, experimental and conceptual, resulting in a final version. It was applied to 20 PD patients for test for semantic and conceptual validation, as they were inquired about meaning, concept, and feelings. In case of incongruence, it would be reanalyzed.

### **Clinimetric properties**

The questionnaire was explained by the physician before clinical appointment and patients were asked to fill it. Epidemiological and clinical data were collected, with a neurologic evaluation and the Mini mental state examination [11] and the Movement Disorder Society Unified Parkinson's disease rating scale [12]. Levodopa equivalent dose was calculated as described by Tomlinson [13]. All patients were examined by one of the two authors, CEM or MM, both neurologists with special interest in Movement Disorder.

Twenty patients were evaluated by test-retest paradigm 2 weeks apart, through intraclass correlation coefficient (ICC) and kappa, to assess reliability. We used the Cronbach alpha for internal consistency in those patients, expecting a value greater than 0.75.

To sensibility and specificity we compared the questionnaire results with clinical evaluation as gold-standard.

### **Statistical analysis**

A descriptive analysis of all variables was conducted, expressed as mean and standard deviation (SD) or interquartile range (IQR). It was compared the WO clinical assessment positive and negative patients. Also, the number of positive items cut-off for better sensibility and specificity was analyzed. Moreover, we compared the difference between the patients with a positive and a negative questionnaire. We calculated the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value

and a ROC curve with area under the curve (AUC). The Shapiro-Wilk normality test was applied to determine the homogeneity of variance. T-Test was used for parametric and Mann-Whitney U for non-parametric variables, Chi-square for proportion.

The project was approved by Hospital de Clínicas ethical committee (N. 1405-20). The project was approved by Duke University and Dr. Stacy, the questionnaire developer. For statistical analysis SPSS 18 package was used. This study followed the STARD guideline [14].

## **Results**

Language, cultural and social translation.

After initial translation and back-translation the item “Numbness” had discordance. To clarify this issue, we consulted the Italian and Spanish version [10; 15], languages more similar to Portuguese, and added “Numbness in a part of the body”. All 20 initial patients seem to understand the questionnaire.

## **Clinimetrics**

One hundred fifty six PD patients were included. Demographics and clinical data are reported in table 1. Mean age was 64.7 ( $\pm 10.2$ ), 51% were male, disease duration of 12.4 ( $\pm 5.3$ ) years. Total MDS-UPDRS was 78.22 ( $\pm 35.3$ ). The median of the positive answers was 5 (3-5) for the entire questionnaire, 4 (2-6) for motor questions, and 1 (0-2) for non-motor questions.

The test-retest paradigm was applied to 20 patients. The ICC, when considering the number of positive items, was 0,877 (IC 95% 0,690-0,951,  $p < 0.001$ ). The kappa agreement for individual items, comparing the two moments, was equal to 0.604 (IC 95% 0.044-0.69,  $p < 0.001$ ).

For internal consistency we obtained a Cronbach alpha of 0,815, above the minimum we had set 0.75.

As showed in Figure 1, the questionnaire turned out in 128 WO positives patients and 28 WO negatives patients. Clinical evaluation showed 121 WO patients and 35 WO negative patients. The median positive answer in clinical WO patients were 6(4-9) and clinical non WO patients 1 (0-3)  $p < 0.001$ .

Table 2 shows the sensitivity and specificity by number of positive items; 2 positive items has the better accuracy. The sensitivity was 0,975 (IC95% 0.947-1), specificity was 0,714 (0.565-0.863), and positive predictive value (PPV) 0.921 (IC95%

0.875-0.968) and negative predictive value 0.892 (IC95% 0.778-1), as showed in figure 1. A ROC curve was plotted with an AUC of 0,873 (IC 95% 0,791-0,954).

Table 3 shows differences between patients with positive (2 or more items) and negative questionnaire. MDS-UPDRS part IV was higher in WO groups 7.51 ( $\pm$  3.65) x 0.68 ( $\pm$  3.88) and levodopa equivalent dose 1227.66 ( $\pm$  475.76) x 1006.83 ( $\pm$  600.45), as expected.

## Discussion

WOQ19 questionnaire is an important tool for clinical and research evaluation in PD. However, a proper validation to Portuguese was missing. We replicated Abbruzzese [10] findings on stability, with ICC, and, as we know, this is the only study to use the kappa correlation.

The linguistic validation followed Beaton's guideline [8], and there have been no deviations. There was a previous study in Portuguese [7], however it missed any kind of validation.

The questionnaire showed reliability, with excellent ICC, similar to the Italian version [10]. Also, we used kappa for categorical correlation, resulting in moderate correlation. As we know, it is the first study to apply kappa. The Cronbach alpha showed a good internal consistency.

As expected, the questionnaire showed a difference between MDS-UPDRS part IV, which measures the levodopa complications, and levodopa equivalent dose, which is associated with WO [16]. When we plotted a ROC curve it showed 2 items seemed to have the best accuracy. The same result was demonstrated by other authors [10, 17]. Also, the 9 items questionnaire, which is a shorten version of this questionnaire, is used, the one item cutoff loses specificity [18].

We have some limitations, as specificity interval confidence was wide, in part because we have few patients without WO. As WO is associated with longer disease [19], our patients had longer disease compared to others who validated in other languages [10, 20]. It might be because our sample comes from a tertiary teaching hospital. Also, we did not have many patients in begging of disease onset, what must have caution when applying the Portuguese version to this population, since we had only 2 patients with H&Y less than 2. Also, even being a questionnaire, we explain to patients before they fill it. Bares [21], when applying the WOQ-9 stated, it can have

some misunderstanding about questionnaire, so it was recommended to explain to patients.

In conclusion we validated the WOQ-19 to Portuguese. It was demonstrated to be reliable and valid, and can be considered an excellent tool for diagnosing wearing off.

- [1] C.C. Aquino, and S.H. Fox. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. **Movement Disorder**, vol. 30, no. 1, pp. 80-89, 2015.
- [2] R. Pahwa, and K.E. Lyons. Levodopa-related wearing-off in Parkinson's disease: identification and management. **Current Medical Research and Opinion**, vol 25, no. 4, pp. 841-849, 2009.
- [3] M. Stacy, A. Bowron, M. Guttman, et al. Identification of Motor and Nonmotor Wearing-Off in Parkinson's disease: Comparison of a Patient Questionnaire versus a Clinician Assessment. **Movement Disorders**, vol. 20, no. 6, pp. 726-733, 2005.
- [4] M. Stacy, and R. Hauser. Development of a Patient Questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, vol. 114, no. 2, pp. 211-217, 2007.
- [5] M. Stacy. The wearing-off phenomenon and the use of questionnaires to facilitate its recognition in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, vol. 117, no. 7, pp. 837-846, 2010.
- [6] A. Antonini, P. Martinez-Martin, R. K. Chaudhuri, et al. Wearing-Off Scales in Parkinson's disease: Critique and Recommendations. **Movement Disorder**, vol. 26, no. 12, pp. 2169-2175, 2011.
- [7] L.M. Melo, H.F. Chien, and E.R. Barbosa. Identification of wearing-off manifestations (reduction of levodopa effect) in Parkinson's disease using specific questionnaire and comparison of the results with routine ambulatory evaluations. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, vol. 68, no. 4, pp. 506-510, 2010.
- [8] D.E. Beaton, C. Bombardier, F. Guillemin, and Marcos Bosi Ferraz. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. **SPINE**, vol. 25, no. 24, pp. 3186-3191, 2000.
- [9] A.J. Hughes, S.E. Daniel, L. Kilford, and A.J. Lees. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, vol. 55, pp. 181-184, 1992.
- [10] G. Abbruzzese, A. Antonini, P. Barone, et al. Linguistic, psychometric validation and diagnostic ability assessment of an Italian version of a 19-item wearing-off questionnaire for wearing-off detection in Parkinson's disease. **Neurological Sciences**, vol. 33, no. 6, pp. 1319-1327, 2012.



- [11] S.M. Bruck, R. Nitrin, P. Caramelli, and P.H. Bertolucci, I.H. Okamoto. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, vol. 61, no. 3B, pp. 777-781, 2003.
- [12] C.G. Goetz, B.C. Tilley, S.R. Shaftman, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results. **Movement Disorders**, vol. 23, no. 15, pp. 2129-2170, 2008.
- [13] C.L. Tomlinson, R. Stowe, S. Patel, et al. Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, vol. 25, no. 15, pp. 2649-2685, 2010.
- [14] P.M. Bossuyt, J.B. Reitsma, D.E. Bruns, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. **BMJ**, vol. 351, pp. 1-9, 2015.
- [15] P. Martínez-Martín, E. Tolosa, B. Hernández, and X. Badia, The Patient Card questionnaire to identify wearing-off in Parkinson's disease. **Clinical Neuropharmacology**, vol. 30, no. 5, pp. 266-275, 2007.
- [16] C.W. Olanow, K. Kieburtz, O. Rascol et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. **Movement Disorder**, vol. 28, no. 8, pp. 1064-1071, 2013.
- [17] P. Martinez-Martin, E. Tolosa, B. Hernandez, and and X. Badia. Validation of the "QUICK" Questionnaire - A Tool for Diagnosis of "Wearing-Off" in Patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, vol. 23, no. 6, pp. 830-836, 2008.
- [18] M.A. Stacy, J.M. Murphy, D.R. Greeley, et al. The sensitivity and specificity of the 9-item Wearing-off Questionnaire. **Parkinsonism and Related Disorders**, vol. 14, no. 3, pp. 205-212, 2008.
- [19] R. Hauser, M.P. McDermott, and S. Messing. Factors Associated With the Development of Motor Fluctuations and Dyskinesias in Parkinson's disease. **Archives of Neurology**, vol. 63, no. 12, pp. 1756-1760, 2006.
- [20] M. Seki, K. Takahashi, D. Uematsu, et al. Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson's disease: A Japanese multicenter study. **Parkinsonism and Related Disorders**, vol. 19, no. 1, pp. 104-108, 2013.
- [21] M. Bareš, I. Rektorová, R. Jech, et al. Does WOQ-9 help to recognize symptoms of non-motor wearing-off in Parkinson's disease? **Journal of Neural Transmission**, vol. 119, no. 3, pp. 373-380, 2012.

Table 1

	TOTAL N=156 (100%)	WO by clinical assessment N=121 (77.6%)	No WO by clinical assessment N=35 (22.4%)	
Age: Mean ( $\pm$ SD), years	64.75 (10.21)	63.5 (10.34)	68.78 (8.73)	p=0,008
Male: N (%)	80 (51.3%)	66 (54.5%)	14 (40%)	
Age begin disease: Mean ( $\pm$ SD), years	52.28 (10.36)	50.98 (10.42)	56.75 (8.91)	p=0,003
Disease duration: Mean ( $\pm$ SD), years	12.47 (5.39)	12.60 (5.40)	12.02 (5.4)	
LVD equivalente: Mean ( $\pm$ SD), mg	1188.02 (505.46)	1236.31 (484.75)	1021.09 (546.26)	p=0.026
DBS (yes): N (%)	23 (17.2%)	15 (12.3%)	8 (22.8%)	
MDS-UPDRS				
Part 1: Mean ( $\pm$ SD)	13.03 (7.88)	12.75 (7.71)	13.97 (8.45)	
Part 2: Mean ( $\pm$ SD)	19.49 (11.19)	19.33 (10.25)	20.06 (14.14)	
Part 3: Mean ( $\pm$ SD)	39.06 (20.82)	37.99 (20.07)	42.74 (23.17)	
Part 4: Mean ( $\pm$ SD)	6.64 (4.12)	7.86 (3.36)	2.43 (3.76)	<0.001
Total: Mean ( $\pm$ SD)	78.22 (35.30)	77.93 (33.18)	79.2 (42.37)	
HY				p=0.004
HY 1: N (%)	1 (0.6)	0 (0%)	1 (2.8%)	
HY 1.5: N (%)	1 (0.6)	0 (0%)	1 (2.8%)	
HY 2: N (%)	57 (36.5%)	47 (38.8%)	10 (28.5%)	
HY 2.5: N (%)	21 (13.4%)	20 (16.5%)	1 (2.8%)	
HY 3: N (%)	36 (23.0%)	29 (23.9%)	7 (20%)	
HY 4: N (%)	24 (15.3)	17 (14.0%)	7 (20%)	
HY 5: N (%)	16 (10.2)	8 (6.6%)	8 (22.8%)	
MEEM: Mean ( $\pm$ SD)	24.38 (4.84)	24.54 (4.46)	23.83 (6.01)	
Questionnaire 2 items: N (%)	128 (82%)	118 (97.5%)	10 (28.5%)	p<0.001
Items: Median (IQR)	5 (3-5)	6 (4-9)	1 (0-3)	P<0.001
Motor: Median (IQR)	4 (2-6)	5 (3-7)	1 (0-2)	P<0.001
Non motor: Median (IQR)	1 (0-2)	1 (0-3)	0 (0-1)	P<0.001

MDS-UPDRS = Movement disorder society Unified Parkinson's disease rating scale. HY = Hoehn and Yahr Scale. MMSE = Mini mental state examination. SD = Standard deviation. IQR = Interquartile range.

**Table 2**

Number positive items	Sn	Sp
0	1	0
1	0.983	0.457
2	0.975	0.714
3	0.901	0.743
4	0.810	0.80
5	0.678	0.857
6	0.545	0.857

Sn = Sensitivity. Sp = Specificity.

**Table 3**

	WOQ-19 (2 or more positive items)	WOQ-19 (1 or less positive items)	
Equivalent dose: Mean ( $\pm$ ), mg	1227.66 (475.76)	1006.83 (600.45)	p=0.036
MDS-UPDRS 1: Mean ( $\pm$ SD)	12.41 (7.61)	15.86 (8.56)	p=0.035
MDS-UPDRS 2: Mean ( $\pm$ SD)	18.84 (10.20)	22.46 (14.80)	
MDS-UPDRS 3: Mean ( $\pm$ SD)	36.84 (19.19)	49.18 (25.07)	p=0.016
MDS-UPDRS 4: Mean ( $\pm$ SD)	7.51 (3.65)	2.68 (3.88)	p<0.001
MDS-UPDRS total: Mean ( $\pm$ SD)	75.6 (32.38)	90.18 (45.18)	

WOQ-19 = Wearing off questionnaire 19 items. MDS-UPDRS = Movement Disorder Society Unified Parkinson's disease rating scale.

### **ANEXO C - Artigo 3: Dopamine-transporter gene polymorphism and Parkinson's disease progression**

Carlos E. Mantese<sup>1,2</sup>

Artur Schumacher-Schuh<sup>1</sup>

Vivian Altmann<sup>1,3,4</sup>

Mara Hutz<sup>1,3,4</sup>

Carlos R. M. Rieder<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Mãe de Deus Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>4</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

#### **Abstract**

Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disorder, with no curative treatment. It has a heterogeneous progression with many factors involved, like age of onset, clinical subtypes, gender, disease duration and basal UPDRS. Also, some genetics factors have been shown to influence the progression. Dopamine transporter gene (DAT) has several polymorphisms. One of them, VNTR is associated with PD risk and dopamine transporter expression. We evaluated the presence of 9 allele repetition on PD progression. We assess 64 patients in 7.16 ( $\pm 2.05$ ) years apart thorough UPDRS. The female gender and presence of 9 allele repetition was associated with more intense progression. This is the first study on DAT on disease progression. Also, few studies have showed female faster progression.

Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disorder, with no curative treatment. At the beginning it can have a fair medical treatment with dopaminergic therapy which improves functionality and quality of life [1]. As the disease progresses the control of symptoms are harder to achieve. The progression is heterogeneous; some characteristics can influence it, like age of onset, clinical subtypes, gender, disease duration and basal UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), but some are not replicated in different trials [2]. Some genetics factors also have been showed to play a role in this complex evolution [3]. As the disease progresses, some complication of the treatment can be very disturbing, like levodopa induced dyskinesias (DIL) and wearing off (WO). After 5 years 30-80% develops DIL. Both conditions lead to complex medication posology or adjuvant therapies, and it is associated with worsen in life quality and functionality [4,5]

The progression has been measured with different methods. One of the main is UPDRS [6]. The scale is compound of 4 parts, part 1 being on evaluation of mentation, behavior, and mood, part 2 self-evaluation of the activities of daily life part 3 clinician-scored monitored motor evaluation, and part 4 complications of therapy. The third part is also used as a measure of disease progression. More recently a new more comprehensive scale was developed [7]. For dyskinesia there are several scales, recently a new one was developed, UDysRS (Unified Dyskinesia Rating Scale) [8]. It has showed to have the better effect size related to treatment [9]. WO sometimes are unrecognized [10], so a questionnaire was developed [11] to improve its recognition. Recently validated to portuguese (data not published yet). The 19 items questionnaire (WOQ19) consists of some symptoms and patients must check if they have and if it improves with medication.

The dopamine transporter (DAT1) is a plasma membrane protein that controls dopaminergic neurotransmission by reuptake of released dopamine into presynaptic neurons. A gene mapped to chromosome 5p15 encodes this transporter; the most studied polymorphism in this locus is a 40 bp variable number of tandem repeats (VNTR; rs28363170) in the 3' untranslated region (UTR). This polymorphism was associated with a variety of neuropsychiatric conditions [12], including PD [13]. In younger individuals, the nine repeat (9R) allele was associated with higher DAT1 expression in the striatum, but this seems to decrease faster with ageing, leading to a probably lower DAT1 expression in older populations with this genotype [14, 15,16] homozygous for the 9R allele was associated with PD risk [17] whereas homozygous

for the 10 repeat (10R) allele was associated with PD protection in males [18]. There have not been studies on influence of the DAT1 polymorphism on PD progression.

Polymorphisms in the DAT gene might affect the reuptake of dopamine in the synaptic cleft, but the influence of this variability on progression in PD patients is still poorly investigated. Therefore, the goal of this study was to determine the contribution of DAT gene polymorphisms (rs28363170) on PD progression through UPDRS. Also, we compare two tools to dyskinesia and WO measure between them.

### **Material and methods**

A cohort of Brazilian PD patients were recruited and evaluated at the Movement Disorder Clinics at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, from 2006 to 2011, in previous works (19). Sixty-four of them were still alive available to new clinical exam. Diagnosis of idiopathic PD was made in accordance with UK Parkinson's disease Society Brain Bank criteria (20) and revised by one of us (C. R.), an experienced neurologist in movement disorders. The inclusion criterion for this study was a prescribed dose of at least 200 mg levodopa equivalent dose for at least 1 yr. Levodopa equivalent dose was defined by the equation that included dopamine agonists and COMT inhibitors as previously described (21). Patients with atypical manifestations or secondary Parkinsonism were excluded.

The hospital ethics committee approved the study and all participants gave written informed consent to participate.

### **Clinical evaluation**

Patients and their caregivers underwent a structured interview for collecting clinical and demographic data. Information was also obtained from medical records. A trained physician applied the four parts of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS; [22], the Hoehn & Yahr Scale [23], the Schwab & England Activities of Daily Living Scale [24] and the Mini Mental State Examination [25], UDysRS [8], wearing off questionnaire ( 11)

### **Genotyping**

Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples by a salting out method. The DAT 3' UTR VNTR (rs28363170) genotypes were determined as previously reported [26].

## Statistical Analyses

Allele frequencies were estimated by gene counting. Potential confounders were evaluated using  $\chi^2$  test for categorical variables and t test or Wilcoxon-Mann-Whitney U test for continuous variables with and without normal distribution respectively. Potential confounders to be entered in models were defined based on conceptual analyses of the literature and/or by means of a statistical definition. We split the group into at least one 9 repetitions allele or absent 9 allele.

Since UPDRS is a continuous variable, it allows for the fitting UPDRS curves. Specific items of interest had to be treated as discrete variables, since those item varied between zero and 1 or 4 points depends on which part. Linear mixed-effects models were used to compare the rate of change in these motor scores between patients with PD who were carriers “9” allele. In order to fit the growth curves, a random coefficients model was adjusted. This model fits curves for each subject, and the parameters of the individual curves are used to estimate group curves. Models were adjusted to the following explanatory variables: gender, age at onset, baseline UPDRS, clinical subtype, and the last two combined. Each model resulted in a mean adjusted line, represented by a graphic, showing UPDRS progression. Adjusted lines represented the whole group or its subgroups,

UdyRS difference was tested with generalized linear model, using gender, disease duration, age at beginning, equivalent dose, and amantadine use. Only amantadine use enter had significant association. WOQ19 difference was tested with generalized linear model, using gender and disease duration. No one had significant association.

These models were done using library msm [27] of R 2.7.2 [28].

All other analyses were performed using SPSS version 18 software and a significance level of 5% was set in all analyses with two-tailed tests.

## Results

Sixty-four patients were included in our cohort. The epidemiological data is shown in Table 1. The mean baseline age was 61.03 ( $\pm 9.25$ ), the age at the begging of symptoms 52.87 ( $\pm 10.48$ ). The initial UPDRS3 was 27.27 ( $\pm 17.20$ ), and UPDRS total 46.98 ( $\pm 24.57$ ). Initial median H&Y was 2 (2-3). The DAT genotypes are shown in table 2, being 10\10 and 9\10 the most prevalent.

In figure 3 are the main results. The mean UPDRS3 progression was 2.18 (IC 95% 1.66-2.67)/year and UPDRS total 3.82 (IC 95% 3.02-4.5)/year. There was a gender difference, male UPDRS 3 progression was -1.277 (IC95% -2.18 - -0.38,  $p=0.00397$ ) and updrs total was -1.50 (IC 95% -2.92 - -0.11,  $p=0,031$ ). When the presence of 9 allele repetition was analyzed, the absent of 9 allele repetition had a UPDRS 3 progression -1.92 (ICC 95% -0.04- -1.01  $p=0.0317$ ). Even when comparing by gender. In women the presence of 9 allele had progression 3.48 (se  $\pm 0.42$ ) and the absent 2.47 (se  $\pm 0.37$ ). In men the presence of 9 allele had progression 2.33 (se  $\pm 0.42$ ) and the absent 1.32 (se  $\pm 0.40$ ). When testing UPDRS total women the presence of 9 allele had progression 5.65 (se  $\pm 0.67$ ) and the absent 3.98 (se  $\pm 0.59$ ). In men the presence of 9 allele had progression 4.18 (se  $\pm 0.68$ ) and the absent 2.51 (se  $\pm 0.65$ ).

In relation with UdyRS, there were no difference between both polymorphism ( $P=0,70$ ). The presence 9 repetition allele had 12,25 ( $\pm 17,60$ ) and the absent 15,16 ( $\pm 20,05$ ). In relation to WOQ19, no difference between the median of positive answers were noted ( $p=0.71$ ). The presence 9 repetition allele had 4.78 ( $\pm 3.95$ ) and the absent 4.65 ( $\pm 3.54$ ).

## Discussion

Being a heterogeneous disease, the progression is determined by many factors. Some of them seem to be genetic. We reported the VNTR polymorphism as being an important marker of disease progression by UPDRS 3, with progression about 30% faster with 9 allele repetition. Also, UPDRS total progresses in the same proportion. It is the first study to show the association of VNTR polymorphism with progression in PD

DAT plays a pivotal role in dopamine function, it reuptakes dopamine from synaptic cleft. DAT provides the principal mechanism of clearing extracellular dopamine and terminating neurotransmission. DAT also is responsible for recycling neurotransmitter back to dopaminergic cell, allowing it to be reused [29]. Its 9 allele polymorphism is associated with PD risk, and it is majored with toxin exposure [17]. It suggested 9 allele repetition facilitates neurotoxin uptake inside the neurons by DAT. If one supposes PD as a multifactorial disease with some environmental toxins, its progression also would be affected by more active uptake. In literature there is big variability about the influence of polymorphisms in dopaminergic functions. Some have showed 9 allele polymorphism to have a greater expression and functionality [15,30],



but not all [31,32]. It could increase the dopamine oxidative stress through cytosolic metabolism [33]. In genetic animal model reduced expression of DAT was associated with lessening the aging effects [34]. While animals with DAT overexpression were associated with oxidative stress, neuronal loss and MPTP sensitivity and levodopa responsiveness motor deficits [35]. All together the final pathway would increase the neuronal death and disease progression. A data which is in line with this hypothesis is one study showed association of dyskinesia and 9 allele repetition (36). Since dyskinesia is a time-dependent complication of dopaminergic therapy, it supports the neurodegeneration. However, we did not found any difference in UDysRS and WOQ19 between this polymorphism. Even though, both might have more complex mechanism than only neurodegeneration.

Another import result is the gender difference. It is well known male is a risk factor to Parkinson's disease [37]. However, some few studies look at the progression [38, 39], mainly with transversal data. Here we reported female are more accelerated than male subjects. In a review Picillo showed it seems to begin in a more benign profile, however, some complications seems to happen more often in women, like DIL and WO [40]. However, the progression is still under debate.

So we conducted the first evidence for DAT polymorphism is implicated in PD progression. It is consistent with UPDRS motor and UPDRS total. Also, we highlight the gender differences in PD progression.

[1] Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. **Movement Disorder** 2015;30(1)80-9.

[2] Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD. CARPA Study Group. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. **Mov Disord** 2007 Oct 15;22(13):1839-51.

[3] Latourelle JC, Beste MT, Hadzi TC, Miller RE, Oppenheim JN, Valko MP, Wuest DM, Church BW, Khalil IG, Hayete B, Venuto CS. Large-scale identification of clinical and genetic predictors of motor progression in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal cohort study and validation. **Lancet Neurol** 2017 Nov;16(11):908-16.

[4] Manson A, Stirpe P, Schrag A. Levodopa-induced-dyskinesias clinical features, incidence, risk factors, management and impacton quality of life. **J Parkinsons Dis** 2012;2(3):189-98.

- [5] Pahwa R, Lyons KE. Levodopa-related wearing-off in Parkinson's disease: identification and management. **Current Medical Research and Opinion** 2009;25(4):841-9.
- [6] Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. **Mov Disord** 2003 Jul;18(7):738-50.
- [7] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. **Mov Disord** 2008 Nov 15;23(15):2129-70.
- [8] Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT. The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile. **Mov Disord** 2008 Dec 15;23(16):2398-403.
- [9] Goetz CG, Stebbins GT, Chung KA, Hauser RA, Miyasaki JM, Nicholas AP, Poewe W, Seppi K, Rascol O, Stacy MA, Nutt JG, Tanner CM, Urkowitz A, Jaglin JA, Ge S. Which dyskinesia scale best detects treatment response? **Mov Disord** 2013 Mar;28(3):341-6.
- [10] Stacy M. The wearing-off phenomenon and the use of questionnaires to facilitate its recognition in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission** 2010;117(7):837-46.
- [11] Stacy M, Hauser R. Development of a Patient Questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission** 2007;114(2):211-7.
- [12] Salatino-Oliveira A1, Rohde LA2,3, Hutz MH1. The dopamine transporter role in psychiatric phenotypes. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet** 2018 Mar;177(2):211-31.
- [13] Zhai D, Li S, Zhao Y, Lin Z. SLC6A3 is a risk factor for Parkinson's disease: a meta-analysis of sixteen years' studies. **Neurosci Lett** 2014Apr 3;564:99-104.
- [14] Bannon MJ, Whitty CJ. Age-related and regional differences in dopamine transporter mRNA expression in human midbrain. **Neurology** 1997 Apr;48(4):969-77.
- [15] van Dyck CH, Malison RT, Jacobsen LK, Seibyl JP, Staley JK, Laruelle M, Baldwin RM, Innis RB, Gelernter J. Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of the SLC6A3 gene. **J Nucl Med** 2005 May;46(5):745-51.

- [16] Shumay E, Chen J, Fowler JS, Volkow ND. Genotype and ancestry modulate brain's DAT availability in healthy humans. **PLoS One** 2011;6(8):e22754.
- [17] Ritz BR, Manthripragada AD, Costello S, Lincoln SJ, Farrer MJ, Cockburn M, Bronstein J. Dopamine transporter genetic variants and pesticides in Parkinson's disease. **Environ Health Perspect** 2009 Jun;117(6):964-9.
- [18] Lin JJ, Yueh KC, Chang DC, Chang CY, Yeh YH, Lin SZ. The homozygote 10-copy genotype of variable number tandem repeat dopamine transporter gene may confer protection against Parkinson's disease for male, but not to female patients. **J Neurol Sci** 2003 May 15;209(1-2):87-92.
- [19] Schumacher-Schuh AF, Francisconi C, Altmann V, Monte TL, Callegari-Jacques SM, Rieder CR, Hutz MH. Polymorphisms in the dopamine transporter gene are associated with visual hallucinations and levodopa equivalent dose in Brazilians with Parkinson's disease. **Int J Neuropsychopharmacol** 2013 Jul;16(6):1251-8.
- [20] Hughes AJ1, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1992 Mar;55(3):181-4.
- [21] Hobson DE1, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson's disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. **JAMA** 2002 Jan 23-30;287(4):455-6.
- [22] Martínez-Martín P1, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gómez JB, Martínez-Sarriés J, Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. **Mov Disord** 1994 Jan;9(1):76-83.
- [23] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. **Mov Disord** 2004 Sep;19(9):1020-8.
- [24] Schwab RS, England AC Jr. Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's disease. Edinburgh: E. & S. Livingstone Ltd; 1969. p. 152-7.
- [25] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res** 1975 Nov;12(3):189-98.
- [26] Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Attention-deficit hyperactivity disorder: a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. **Am J Med Genet** 2001 Jul 8;105(5):471-8.

- [27] Jackson C. msm: Multi-state Markov and hidden Markov models in continuous time. R package version 2.9.0. 2009. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=msm> [Accessed 8th June 2005].
- [28] R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria; 2008. ISBN 3-900051-07-0. Available from: <http://www.r-project.org> [Accessed 8th June 2005].
- [29] Ciliax BJ, Heilman C, Demchyshyn LL, Pristupa ZB, Ince E, Hersch SM, Niznik HB, Levey AI. The dopamine transporter: immunochemical characterization and localization in brain. **J Neurosci** 1995;15(3 Pt 1):1714-23.
- [30] Miller GM1, Madras BK. Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. **Mol Psychiatry** 2002;7(1):44-55.
- [31] VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. **BMC Genet** 2005 27;6:55.
- [32] Fuke S1, Suo S, Takahashi N, Koike H, Sasagawa N, Ishiura S. The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression. **Pharmacogenomics J.** 2001;1(2):152-6.
- [33] Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR. Oxidative stress and Parkinson's disease. **Front Neuroanat** 2015;8:9-91.
- [34] Hall FS, Itokawa K, Schmitt A, Moessner R, Sora I, Lesch KP, Uhl GR. Decreased vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) and dopamine transporter (DAT) function in knockout mice affects aging of dopaminergic systems. **Neuropharmacology** 2014 Jan;76 Pt A:146-55.
- [35] Masoud ST, Vecchio LM, Bergeron Y, Hossain MM, Nguyen LT, Bermejo MK, Kile B, Sotnikova TD, Siesser WB, Gainetdinov RR, Wightman RM, Caron MG, Richardson JR, Miller GW, Ramsey AJ, Cyr M, Salahpour A. Increased expression of the dopamine transporter leads to loss of dopamine neurons, oxidative stress and L-DOPA reversible motor deficits. **Neurobiol Dis** 2015 Feb;74:66-75.
- [36] Kaiser R, Hofer A, Grapengiesser A, Gasser T, Kupsch A, Roots I, Brockmüller J. L-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. **Neurology** 2003;60(11):1750-5.
- [37] Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, Forsgren L, Hariz GM. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. **Acta Neurol Scand** 2017;136(6):570-84.
- [38] Lubomski M, Louise Rushworth R, Lee W, Bertram KL, Williams DR. Sex differences in Parkinson's disease. **J Clin Neurosci** 2014;21(9):1503-6.

[39] Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, et al. Gender differences in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2007;78:819-24.

[40] Picillo M, Nicoletti A2, Fetoni V3, Garavaglia B4, Barone P5, Pellecchia MT5. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. **J Neurol** 2017;264(8):1583-607.

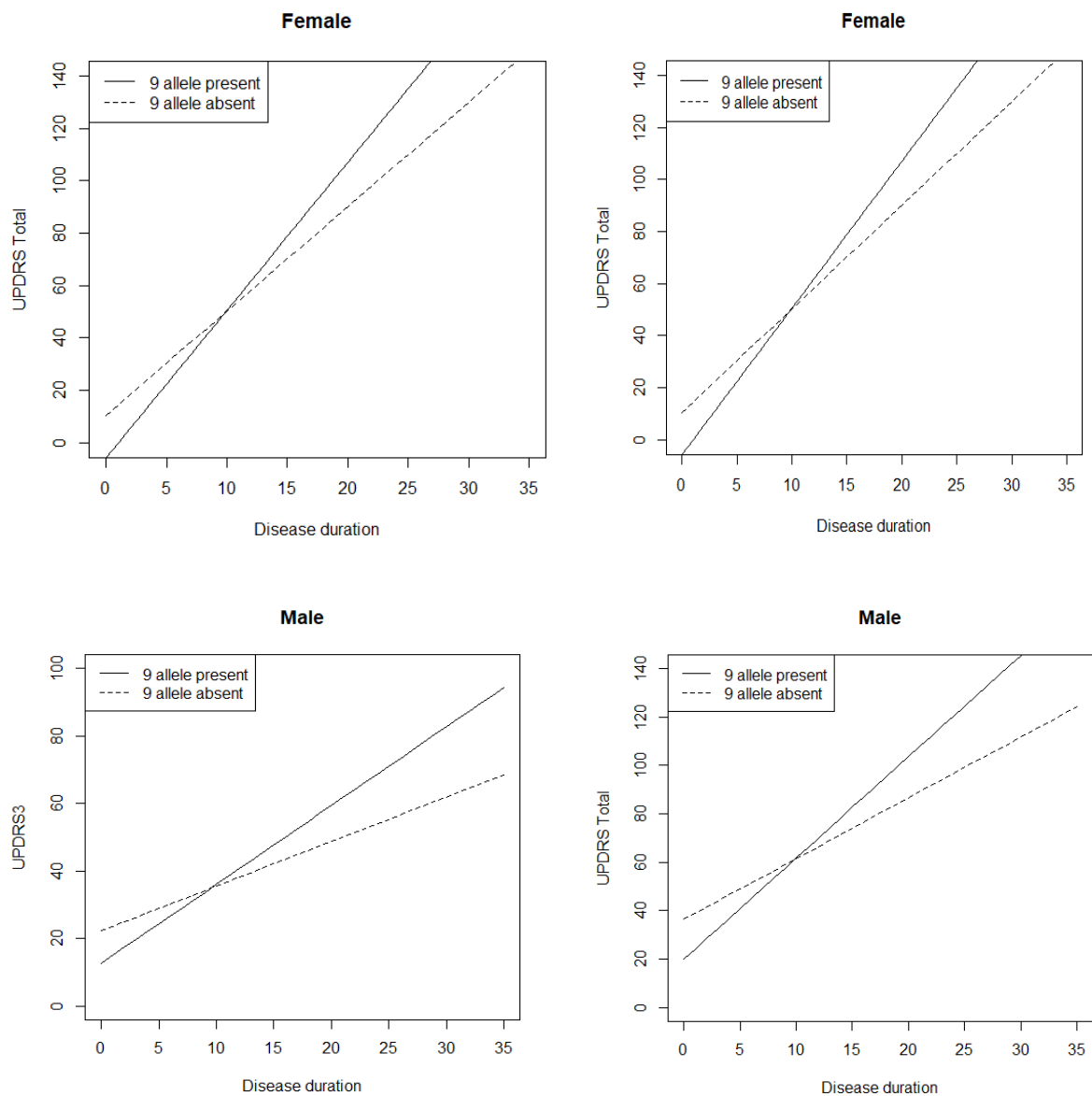
**Table 1**

	Baseline	Follow
Male: N (%)	30 (46.9%)	30 (46.9%)
Age at beginning ( $\pm$ SD), years	52.87 (10.48)	52.87 (10.48)
Age at clinical exam ( $\pm$ SD), years	61.03 (9.25)	68.19 (10.47)
Time between evaluation ( $\pm$ SD), years	7.16 (2.05)	7.16 (2.05)
H&Y median/interquartile	2 (2-3)	3 (2.5-4.75)
DBS (%)	0	14 (21.9%)
Subtype at baseline		
PIGD: N (%)	35 (54.7%)	-
Indeterminate: N (%)	9 (14.1%)	-
TD: N (%)	20 (31.3%)	-
UPDRS1: Mean ( $\pm$ SD)	2.36 (1.82)	3.75 (3.41)
UPDRS2: Mean ( $\pm$ SD)	12.81 (7.10)	22.14 (11.29)
UPDRS3: Mean ( $\pm$ SD)	27.27 (17.20)	46.53 (20.82)
UPDRS4: Mean ( $\pm$ SD)	4.55 (3.02)	6.52 (4.08)
UPDRSTOT: Mean ( $\pm$ SD)	46.98 (24.57)	78.94 (32.52)

Table 2

VNTR	N
10\10	34 (53.1%)
10\11	1 (1.5%)
10\6	2 (3.1%)
9\10	23 (35.9%)
9\9	3 (4.6%)
9\8	1 (1.5%)

Figure 1



## **ANEXO D - Termo de consentimento livre e esclarecido do trabalho de validação do questionário de 19 itens de *wearing off***

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Projeto de pesquisa:** Tradução, adaptação cultural, validação e acurácia do questionário de 19 itens de *wearing off*.

Você, ou a pessoa pela qual você é responsável, está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa “Tradução, adaptação cultural, validação e acurácia do questionário de 19 itens de *wearing off*”.

A Doença de Parkinson tem diferentes formas de apresentação e evolução ao longo do tempo. A resposta de cada paciente aos remédios mais usados, como a levodopa, é bastante variável de pessoa para pessoa e pode desenvolver complicações com seu uso ao longo do tempo. Uma das complicações mais importantes com o tratamento é o *wearing off*, que é a piora dos sintomas antes da próxima dose de medicação. Isto pode levar a uma piora importante na qualidade de vida dos pacientes, sendo seu reconhecimento importante.

Se você concordar com a participação, o estudo envolverá pacientes em atendimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e consistirá em uma avaliação clínica na consulta, com realização de um exame físico neurológico e na aplicação de um questionário para avaliar sintomas de *wearing off*, além de algumas escalas que quantificam a doença. Também será realizada uma avaliação utilizando instrumentos que avaliam a memória e sintomas depressivos. Toda a consulta levará em torno de 45 minutos.

Os pesquisadores se comprometem a manter a confidencialidade dos dados de identificação pessoal dos participantes e os resultados serão divulgados de maneira agrupada, sem identificação dos indivíduos que participam do estudo. É permitida a desistência em qualquer fase da avaliação, sem qualquer prejuízo ao tratamento que o participante esteja recebendo ou venha a receber na instituição. Não são conhecidos riscos pela participação no estudo, pois o mesmo envolve questões de rotina clínica, porém poderá haver desconforto tanto pelo tempo como por mostrar possíveis dificuldades associadas à doença. A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, mas poderá gerar novos conhecimentos sobre o tema,

que poderão ser utilizados para estudos futuros. A participação não envolve qualquer retorno financeiro, assim como não terá nenhum custo para o participante.

O pesquisador responsável é o Dr. Carlos Roberto Rieder, do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pesquisadores podem ser contatados no Serviço de Neurologia, no 2º andar do HCPA, sala 2040, ou através dos telefones 3359-8182 e 3359-8520. O Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecer dúvidas em relação ao estudo, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone 3359-7640, das 8h às 17h, de segunda a sexta.

Este termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Declaro ter sido suficientemente informado sobre o estudo e a participação no mesmo, conforme descrito acima.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

Ass.: \_\_\_\_\_

( ) paciente      ( ) familiar responsável - nome: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador:

Ass.: \_\_\_\_\_



## **ANEXO E - Termo de consentimento livre e esclarecido do trabalho de coorte**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Projeto de pesquisa:** Estudo de coorte na evolução e complicações na Doença de Parkinson

Você, ou a pessoa pela qual você é responsável, está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa “Estudo de coorte na evolução e complicações na Doença de Parkinson”, pois já participou de estudo prévio do grupo “Farmacogética na Doença de Parkinson”.

A Doença de Parkinson tem diferentes formas de apresentação e evolução ao longo do tempo. A resposta de cada paciente aos remédios mais usados, como a levodopa, é bastante variável de pessoa para pessoa. Ela pode desenvolver complicações com o tratamento ao longo do tempo. Entre as complicações mais importantes existem as discinesias, que são movimentos involuntários geralmente associados à medicação, flutuações motoras (perda do efeito da medicação, encurtamento do tempo em que a medicação funciona), alucinações (ver ou ouvir coisas que não existem). Isto pode levar a uma piora importante na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, a progressão da doença e a presença destas complicações não são uniformes, dependendo de muitos fatores. Uma das possíveis explicações para isto seriam fatores genéticos do próprio indivíduo.

Uma vez que você, ou a pessoa por quem você é responsável, já participou do estudo prévio (“Farmacogética na Doença de Parkinson”) onde teve avaliação clínica e coleta de sangue para identificar genes, gostaríamos de ter uma reavaliação clínica para comparar com dados do estudo prévio e dos genes envolvidos, assim teremos melhor entendimento da progressão da doença e de suas complicações.

Se você concordar com a participação, o estudo envolverá pacientes em atendimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e consistirá em uma avaliação clínica na consulta, com realização de um exame físico neurológico e na aplicação de escalas para avaliar o comprometimento da Doença de Parkinson e das discinesias, além de algumas escalas de qualidade de vida e autonomia. Toda a consulta levará em torno de 45 minutos.

Os pesquisadores se comprometem a manter a confidencialidade dos dados

de identificação pessoal dos participantes e os resultados serão divulgados de maneira agrupada, sem identificação dos indivíduos que participam do estudo. É permitida a desistência em qualquer fase da avaliação, sem qualquer prejuízo ao tratamento que o participante esteja recebendo ou venha a receber na instituição. Não são conhecidos riscos pela participação no estudo, pois o mesmo envolve questões de rotina clínica, porém poderá haver desconforto pelo tempo. A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, mas poderá gerar novos conhecimentos sobre o tema, que poderão ser utilizados para estudos futuros. A participação não envolve qualquer retorno financeiro, assim como não terá nenhum custo para o participante.

O pesquisador responsável é o Dr. Carlos Roberto Rieder, do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pesquisadores podem ser contatados no Serviço de Neurologia, no 2º andar do HCPA, sala 2040, ou através dos telefones 3359-8182 e 3359-8520. O Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecer dúvidas em relação ao estudo, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone 3359-7640, das 8h às 17h, de segunda a sexta.

Este termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Declaro ter sido suficientemente informado sobre o estudo e a participação no mesmo, conforme descrito acima.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

Ass.: \_\_\_\_\_

( ) paciente            ( ) familiar responsável - nome: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador:

Ass.: \_\_\_\_\_

## ANEXO F - Autorização de uso de escalas

Advance.  
Improve.  
Educate.  
Collaborate.

[www.movementdisorders.org](http://www.movementdisorders.org)

March 8, 2018

**Officers (2017-2019)**

**President**

Christopher Goetz  
Chicago, IL, USA

**President-Elect**

Claudia Trenkwalder  
Kassel, Germany

**Secretary**

Susan Fox  
Toronto, ON, Canada

**Secretary-Elect**

Bastiaan Bloem  
Nijmegen, Netherlands

**Treasurer**

Victor Fung  
Sydney, Australia

**Treasurer-Elect**

Lois CS Tan  
Singapore

**Past-President**

Oscar S. Gershanik  
Buenos Aires, Argentina

**International Executive  
Committee (2017-2019)**

Charles Adler  
Scottsdale, AZ, USA

Daniela Berg  
Fribingen, Germany

Shengdi Chen  
Shanghai, China

Carlos Cosentino  
Lima, Peru

Joaquim Ferreira  
Faro, Portugal

Jeffrey Kordower  
Chicago, IL, USA

Mayela Rodriguez-Violante  
Mexico City, Mexico

D. James Surmeier  
Chicago, IL, USA

Pille Taba  
Tartu, Estonia

Ryosuke Takahashi  
Kyoto, Japan



International Parkinson and  
Movement Disorder Society

Carolos Eduardo Aliatti Mantese  
Universidade Federal Rio Grande do Sul  
Hospital de Clinicas de Porto Alegre – Serviço de Neurologia  
R. Ramiro Barcelos 2350  
Porto Alegre, Rio Grande do Sul  
Brazil 90035903  
T: (51) 33598182  
[mantese@gmail.com](mailto:mantese@gmail.com)

**Re: Authorization to Use Materials Owned by the International Parkinson and  
Movement Disorder Society (MDS)**

Dear Dr. Mantese,

Thank you for your interest in the MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) and the Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS). MDS grants you permission for use of the MDS-UPDRS and UDysRS in Portuguese within your study entitled, "Cohort Study on Evolution and Complications on Parkinson's Disease", in which Dr. Carlos Rieder serves as the Primary Investigator. This study is identified by the protocol number: 16-0290. As an unfunded study, there is no associated fee for this use.

By submitting your request to MDS, you agreed to the following:

I understand that all of the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) Rating Scales may only be used for the purposes described above. I also understand that reproduction, translation, modification, sale, or distribution of any portion of the MDS Rating Scales is strictly prohibited and, specifically, that the MDS Rating Scales may not be incorporated into clinical trials, training or certification programs or materials, software programs, or otherwise except through use of the Permissions Request form and payment of applicable fees.

Please do not hesitate to contact me with any questions or concerns.

Sincerely,

Shazia Ali  
Director of Scientific Programs  
International Parkinson and Movement Disorder Society  
[info@movementdisorders.org](mailto:info@movementdisorders.org)



Carlos Mantese &lt;mantese@gmail.com&gt;

---

**Wearing off questionnaire**

---

Dennis Thomas, Ph.D. &lt;dennis.thomas@duke.edu&gt;

Mon, May 12, 2014 at 3:48 PM

To: Carlos Mantese &lt;mantese@gmail.com&gt;, "Mark Stacy, M.D." &lt;mark.stacy@duke.edu&gt;

Cc: "Dennis Thomas, Ph.D." &lt;dennis.thomas@duke.edu&gt;

Dear Carlos,

Duke is willing to grant permission for you to translate the WOQ into Brazilian Portuguese if you agree to the following:

Duke would own the copyright to the translation. Duke would be free to use this translation for any purpose (including commercial purposes) with accouting to your group. Duke would provide you with a non-exclusive license to use the translation for your own research. Such license would not grant you the right to provide others with a copy of or permission to use this translation.

We would also like to see the protocol that you are using for the translation and include Dr. Stacy in any discussions regarding translation questions or other interpretation of the instrument.

If these terms are acceptable to you, you may proceed directly with Dr. Stacy on the next steps.

Best regards,

Dennis

Dennis Thomas, Ph.D.  
Associate Director  
Office of Licensing & Ventures  
Duke University

Physical Address:  
2812 Erwin Road, Suite 306  
Durham, NC 27705  
919.681.7580  
919.684.8867 fax  
[dennis.thomas@duke.edu](mailto:dennis.thomas@duke.edu)  
<http://olv.duke.edu> <<http://olv.duke.edu>>

Mailing Address:  
Campus Box 90083  
Durham, NC 27708

The information contained in this email is privileged and confidential. It is intended solely for the use of the individual or institution to whom it is addressed. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that any disclosure, distribution or copying of this communication is prohibited. If you have received this transmission in error, please notify us at once by forwarding the message back to the sender and deleting it from your system. Thank you.