

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Instituto de Biociências
Departamento de Genética

**POLIMORFISMOS NO GENE DO RECEPTOR DE DOPAMINA D2
NA DOENÇA DE PARKINSON**

MARIANA RIECK

Trabalho de Conclusão de Curso

Orientadora: Dr.^a Mara H. Hutz

Porto Alegre, dezembro de 2010

Este trabalho foi desenvolvido no laboratório de Genética Humana do Departamento de Genética do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e foi subvencionado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP).

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

ANKK1: *Ankyrin repeat and kinase domain containing 1*

Del: Deleção

DRD2: Receptor de Dopamina tipo 2

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ins: Inserção

Mg: miligramas

mRNA: Ácido Ribonucléico mensageiro

NF- κ B: *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

pb: pares de bases

SNC: Sistema Nervoso Central

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Polimorfismos no gene do receptor de dopamina D2 na doença de Parkinson

Mariana Rieck¹; Artur Francisco Schumacher Schuh², Me.; Vivian Altmann¹; Carolina Lampert Monte Francisconi²; Thais Lampert Monte²; Carlos Roberto De Mello Rieder², Dr.; Mara Helena Hutz¹, Dra.

¹Laboratório de Genética Humana, Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

²Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor responsável:

Prof. Mara H. Hutz,

Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,

Caixa postal 15053, 91501-970

Porto Alegre, RS, Brazil.

Tel. 55 51 3308-6720,

Fax. 55 51 3308-6727.

E-mail: mara.hutz@ufrgs.br

Running Title: Polimorfismos do DRD2 na doença de Parkinson

Artigo a ser submetido à revista The Pharmacogenomics Journal

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente e é caracterizada por tremor de repouso, bradicinesia e rigidez muscular. A levodopa é um precursor da dopamina, substância que está diminuída no circuito nigroestriatal em pacientes com DP, e o principal medicamento para o controle dos sintomas motores. Seu uso continuado pode causar efeitos colaterais. O receptor de dopamina D₂ (DRD2) é reconhecido como um dos maiores sítios de ação da dopamina no sistema nigroestriatal, controlando funções relacionadas ao movimento. Seus polimorfismos -141C Ins/Del e o Taq1A são os mais estudados. Foram selecionados e avaliados 175 pacientes com DP idiopática. Portadores do alelo -141C Del estão sendo protegidos da ocorrência de discinesia ($P=0,010$) e homens portadores do alelo Taq1A A1 necessitam de doses maiores de levodopa ($P=0,048$). Os resultados obtidos até o momento sugerem que o gene DRD2 apresenta importante papel na farmacogenética da DP idiopática.

Palavras-chave: Parkinson, DRD2, Taq1A, -141C Ins/Del, Levodopa, Farmacogenética.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson idiopática (DP) é uma desordem neurológica progressiva caracterizada por bradicinesia (lentidão na execução dos movimentos ou dificuldade em iniciar e executar movimentos), rigidez, tremor de repouso, perda do tônus postural e de reflexos. Apesar de terem se passado quase 200 anos desde que a doença foi pela primeira vez descrita por James Parkinson ¹, o exato mecanismo desta condição permanece desconhecido. O sistema dopaminérgico dos pacientes encontra-se em um processo de degeneração, reduzindo a quantidade de dopamina no circuito nigroestriatal e conferindo uma perda de controle sobre as funções motoras ².

A dopamina não pode cruzar a barreira hematoencefálica e por isso, na década de 1960, começou-se a farmacoterapia com o uso de levodopa para o tratamento da DP. Levodopa é um precursor da dopamina, sendo convertida a ela pela enzima dopa descarboxilase. Este medicamento permite uma melhor estimulação do estriado, que exerce o controle positivo sobre a geração e a coordenação de movimentos ³. A levodopa é administrada juntamente com inibidores da dopa descarboxilase, tais como a carbidopa e a benzerazida, para que seja convertida em dopamina somente após atravessar a barreira hematoencefálica. A levodopa é a terapia mais eficaz conhecida para a DP, mas um longo tratamento com ela pode causar efeitos adversos, como discinesia (movimentos involuntário coreiformes ou distônicos) e flutuações motoras ⁴. Pacientes com a doença de Parkinson que nunca foram tratados com medicamentos dopaminérgicos não apresentam discinesias induzidas pela levodopa e agonistas da dopamina ⁶. Já as complicações motoras consistem principalmente de fenômenos "wearing-off" (deterioração de final de dose), "on-off" (flutuações de mobilidade para imobilidade) e "no-on" (dose de levodopa pode não resultar em nenhuma melhora nos sintomas) ⁵.

Para prevenir ou retardar estas complicações é recomendado a administração de doses mais baixas possíveis, mas alguns pacientes necessitam de doses maiores para responder ao tratamento. Muitos preferem apresentar o efeito adverso de discinesia ao invés dos sintomas parkinsonianos e concordam em manter o tratamento ⁷.

A sensibilização do cérebro durante o período de tratamento, de modo que cada administração de drogas dopaminérgicas resulta em uma perda de eficácia da resposta, é chamado de “*priming*”. O processo de condicionamento está associado com mudanças nos receptores de dopamina e outros neurotransmissores ⁶. Por isso, polimorfismos nos genes envolvidos na rota da dopamina podem ser fatores de susceptibilidade para os efeitos adversos ou nenhuma eficácia da terapêutica medicamentosa na DP.

Em humanos, o gene do receptor D2 da dopamina (DRD2) está localizado no cromossomo 11q22-23 ⁸ e é expresso no putâmen, núcleo caudado e no globo pálido ⁹, que são as regiões afetadas em pacientes com Parkinson. Numerosos estudos investigaram o papel do gene DRD2 em associação com aumento de risco de vícios, tais como a álcool, nicotina, cocaína, opióides entre outros; de distúrbios alimentares; esquizofrenia e DP ¹⁰⁻¹².

O polimorfismo -141C Ins/Del (rs1799732) consiste de uma inserção/deleção de uma citocina na região promotora do DRD2. Ele pode estar associado com a densidade de receptor de dopamina na região estriatal, mas os resultados são contraditórios. Um estudo *in vitro*, utilizando construções com luciferase em (dois tipos celulares) células Y-79 e 293, apresentou uma diminuição na força do promotor nos fragmentos que continham o alelo -141C Del, enquanto um estudo *in vivo* mostrou, através de tomografia por emissão de pósitrons (PET) em voluntários saudáveis, uma associação entre o alelo Del e uma alta densidade de receptores de dopamina no estriado ^{13, 14}.

O polimorfismo Taq1A (rs1800497), antigamente conhecido como pertencente ao gene DRD2 por se localizar a 10.000 pb a jusante da mesmo, é sabido agora se encontrar no 9º éxon do gene ANKK1 (*ankyrin repeat and kinase domain-containing 1*), onde gera uma substituição de um ácido glutâmico por uma lisina (E713K) ¹⁵. O alelo A1 é caracterizado por uma timina e o A2 por uma citosina. Este polimorfismo, embora não considerado mais no gene DRD2, está em desequilíbrio de ligação com ele e também com a densidade de receptores no sistema nigroestriatal ^{14, 16}. Foi demonstrado que mRNAs e proteínas do ANKK1 são expressas no sistema nervoso central de humanos adultos e roedores, mas exclusivamente em astrócitos ¹⁷, e que ele pode regular negativamente fatores de transcrição NF-kB ¹⁸. Sabe-se que a expressão do DRD2 é regulada por fatores NF-kB, estando o ANKK1 ligado a

via de maneira indireta ¹⁹. Nosso objetivo foi investigar se os polimorfismos - 141C Ins/Del e Taq1A estariam associados com o aparecimento de efeitos adversos resultantes do uso prolongado de levodopa e se eles estariam relacionados com a dose dopaminérgica total administrada.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram recrutados pacientes do ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com doença de Parkinson idiopática durante os anos de 2006 a 2010. Apenas pacientes que possuíam 45 anos ou mais no momento do diagnóstico da doença e que tomam atualmente mais de 200 mg de dose equivalente de levodopa por dia foram incluídos nesse estudo. Foram consideradas informações sobre sexo, idade, idade de início da doença, duração da doença, tratamento medicamentoso atual, efeitos adversos de discinesias e flutuações motoras. A carga total de consumo de dopaminérgicos (em miligramas de dose equivalente de dopamina) foi calculada de acordo com Hobson e cols. (2002)²⁰.

As amostras de DNA foram extraídas pelo método de *salting out*, a partir de sangue periférico de 175 pacientes. Os polimorfismos foram amplificados pela técnica de PCR e os produtos clivados por endonucleases de restrição (BstN1 para o polimorfismo -141C Ins/Del e Taq1 para o polimorfismo TaqIA). As técnicas utilizadas foram modificadas de Dubertret e cols. (2004) e de Grandy e cols. (1993)^{10, 21}. Os fragmentos foram separados por eletroforese em gel de agarose a 2% corado com brometo de etídio.

O desequilíbrio de ligação entre os polimorfismos estudados foi estimado pelo programa Multiple Locus Haplotype Analysis (Mlocus 3.0)²².

Análises de regressão foram feitas com o programa SPSS Statistics 18 IBM (IBM Corporation, EUA, 2008) para cada polimorfismo por modelos de regressão.

O modelo de regressão logística foi utilizado para testar a associação dos dois polimorfismos com presença de efeitos adversos. Cada efeito adverso foi a variável dependente, e a duração da doença, a dose equivalente de levodopa e o genótipo (modelo dominante) as variáveis independentes. Os fenômenos de flutuações motoras foram unidos em um único grande grupo. O modelo de regressão linear foi utilizado para testar a associação dos dois polimorfismos com a demanda de medicamentos dopaminérgicos. A dose equivalente de levodopa foi a variável dependente, e a duração da doença, o sexo e o genótipo (modelo dominante) as variáveis independentes.

O nível de significância em todas as análises foi de 5%.

RESULTADOS

A amostra foi constituída inicialmente de 175 pacientes com Parkinson idiopática. Devido as exclusões por idade de início e dose consumida, apenas 143 aprovados para a inclusão nas análises. As características dos pacientes estão resumidas na tabela 1, separadas pelos genótipos. Os polimorfismos -141C Ins/Del e TaqIA não se encontra em desequilíbrio de ligação ($P=0,404$; $d'=0,078$), e por isso não foi construído nenhum modelo com haplótipos.

A freqüência de alelo -141C Ins foi de 87%, e a do alelo TaqIA A2 foi de 74%. Utilizando um modelo dominante, os portadores do alelo Del, quando controlados por tempo de doença e dose equivalente do medicamento, apresentam uma proteção para a ocorrência de discinesia ($P=0,010$), conforme apresentado na tabela 2. Não houve correlação com o alelo A1 e discinesia ($P=0,755$).

Portadores do alelo A1 necessitam de doses mais elevadas de levodopa, quando esta variável é controlada por sexo e duração da doença ($P=0,048$), conforme apresentado na tabela 3. Não houve correlação entre o alelo Del e a dose equivalente consumida ($P=0,924$).

Não foi encontrada nenhuma associação dos polimorfismos com o efeito colateral de flutuações motoras ($P>0,05$).

DISCUSSÃO

Nos primeiros anos os pacientes com DP respondem bem ao tratamento com levodopa. Porém, após este período, conhecido como de "lua-de-mel", muitos deles têm efeitos colaterais e perda de eficácia de medicamentos. O sistema dopaminérgico desempenha no cérebro um papel crítico na DP, e neste estudo foi investigado se os genes DRD2 e ANKK1 estão associados com os problemas derivados da terapia medicamentosa.

Discinesia representa uma resposta excessiva de levodopa, que em alguns casos, devem ser aceitos para experimentar os benefícios da levodopa²³. Há um equilíbrio muito tênue entre a dose e os efeitos negativos decorrentes. O aumento da concentração de dopaminérgicos muitas vezes melhora as flutuações, mas piora a discinesia. A discinesia está presente em 36,4% dos nossos pacientes, com média de 6,85 anos de tratamento. Este valor está de acordo com trabalhos anteriores, com uma taxa estimada de 30% em 5 anos de tratamento e 59% em 10 anos²³⁻²⁵.

As flutuações estão presentes em 69,3% dos casos. Flutuações motoras não foram tabuladas na maioria dos estudos iniciais de levodopa, e os poucos estudos mostram freqüências em torno de 40% em 4-6 anos de tratamento^{4, 26}. As freqüências genótípicas e as freqüências alélicas observadas foram semelhantes aos encontradas em estudos anteriores em pacientes com DP, esquizofrênicos e controles^{10, 14, 27-29}.

Observamos, em nossa amostra, que os pacientes portadores do alelo Del estão sendo protegidos para o efeito adverso de discinesia decorrente do tratamento com levodopa ($P=0,010$). Interessante é que, apesar de existirem muitos estudos com esses polimorfismos e propensão a vícios, distúrbios compulsivos, esquizofrenia e alguns com DP^{10-12, 30}, existe uma literatura muito pobre estudando os efeitos desses dois polimorfismos especificamente no tratamento da DP.

Apenas um grupo alemão estudou a relação entre os polimorfismos -141C Ins/Del e TaqIA com a discinesia na DP (79 casos e 93 controles), mas não foi encontrada associação³¹. Eles analisaram também a relação destes polimorfismos e o fenômeno "on-off" (93 casos e 80 controles) e não encontraram nenhuma associação, como nós. Apenas um outro grupo chinês

examinou a relação do polimorfismo TaqIA com flutuação motora na DP, com uma amostra reduzida (40 casos e 40 controles), e detectou uma associação com a presença de flutuação e o alelo A1 ³².

O sinal produzido pela substância *nigra* é recebida no corpo estriado, uma região repleta de receptores D2, mediando os efeitos motores da estimulação central da dopamina ³³. Maior densidade de receptores de dopamina no estriado pode estar ligada à resposta excessiva de levodopa, a causa da discinesia. Mais estudos são necessários para determinar se o alelo Del prevê realmente um aumento da densidade de receptores de dopamina para compreendermos melhor sua influência sobre a discinesia.

O polimorfismo TaqIA era conhecido anteriormente como parte do gene DRD2, mas agora é sabido que ele se localiza no gene ANKK1. Uma provável relação entre o gene ANKK1 e o sistema dopaminérgico foi documentada: ANKK1 é ativado por apomorfina, um agonista dopaminérgico ¹⁷. Além disso, há evidências de que variantes do ANKK1 alteram níveis de expressão de genes reguladores de genes NF-κB, sendo que a expressão do DRD2 é regulada por fatores de transcrição NF-κB ¹⁸. Proteínas e mRNA do ANKK1 foram encontrados sendo expressos em astrócitos do sistema nervoso central (SNC) de humanos, assim, ANKK1 poderia estar afetando indiretamente a densidade de receptores de dopamina D2 ^{12, 17, 18}.

Na nossa amostra, homens portadores do alelo A1 do polimorfismo TaqIA necessitam de doses maiores de medicação ($P=0,048$). Trabalhos anteriores testaram se o genótipo TaqIA na DP é responsável pela demanda de medicamentos dopaminérgicos e concluíram que o polimorfismo TaqIA sozinho não tem um papel essencial para a variabilidade interindividual da exigência dopaminérgica na DP ²⁹. Eles utilizaram uma fórmula modificada do cálculo de dose equivalente de levodopa e não controlaram por sexo. Quando analisamos nossos dados sem o controle por sexo a significância é perdida. É sabido que homens e mulheres têm diferenças no desenvolvimento da DP, provavelmente devido a questões hormonais ³⁴.

Novos trabalhos estão sendo apresentados com uma nova abordagem sobre o assunto, em cima da ótica do gene ANKK1 e não somente do gene DRD2. Os resultados são promissores: há fortes indícios de que o polimorfismo Taq1A contribua mais para efeitos no ANKK1 do que com o DRD2 adjacente. A

especulação é de que outros polimorfismos dentro da ANKK1 estão em associação com doenças e Taq1A é um marcador deles ^{18, 35, 36}, explicando as discrepâncias entre os estudos.

Os resultados obtidos pelo nosso estudo devem ser analisados com cautela. A nossa amostra, apesar de inicialmente conter 175 indivíduos, é composta de apenas 143 pacientes, devido à severidade na aprovação de cada paciente para o estudo e a incidência relativamente baixa de DP na população em geral (0,3% na população geral e cerca de 1 a 3% da população acima de 60 anos, aumentando com o aumento da idade) ³⁷. Pacientes que apresentaram os primeiros sintomas da doença com idade inferior a 45 anos foram descartados pela grande possibilidade de DP monogênica. Pacientes com um consumo diário dopaminérgico menor de 200 mg foram descartados devido ao não-uso da substância levodopa, mas de diferentes agonistas e inibidores que contribuem na equação de dose equivalente de levodopa. Na nossa amostra, as mulheres precisavam de carga dopaminérgica superior do que os homens, e estudos epidemiológicos indicam que os homens usam doses de levodopa mais elevadas do que as mulheres ³⁸.

As diferenças com outros estudos podem ser devido ao tamanho da amostra, diferenças étnicas, o desenho do estudo e as evidências de que Taq1A seria apenas um provável marcador. Trabalhos anteriores, em sua maioria, basearam suas hipóteses em estudos de caso-controle, sendo o controle formado por voluntários saudáveis, enquanto nosso estudo analisou apenas pacientes com DP.

Nosso estudo sugere uma possível relação entre o DRD2 e o efeito colateral de discinesia e entre o ANKK1 e o requerimento dopaminérgico em pacientes com DP. Esses genes podem estar desempenhando um papel importante na farmacogenética da doença de Parkinson idiopática. Outros estudos explorando maiores regiões dos genes DRD2 e ANKK1 são necessários para o melhor entendimento de seus papéis na doença.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos pacientes do ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pelo consentimento para a realização deste estudo. Agradecemos também o apoio financeiro do CNPq e FINEP.

CONFLITOS DE INTERESSE

Todos os autores declaram não haver interesse financeiro ou potencial conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy (Reprinted). *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2002; **14**: 223-236.
2. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M, *et al.* Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nature Medicine* 2010; **16**: 653-661.
3. Savitt JM, Dawson VL, Dawson TM. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *Journal of Clinical Investigation* 2006; **116**: 1744-1754.
4. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders* 2001; **16**: 448-458.
5. Bhidayasir R, Truong DD. Motor complications in Parkinson disease: Clinical manifestations and management. *Journal of the Neurological Sciences* 2008; **266**: 204-215.
6. Del Sorbo F, Albanese A. Levodopa-induced dyskinesias and their management. *Journal of Neurology* 2008; **255**: 32-41.
7. Hung SW, Adeli GM, Arenovich T, Fox SH, Lang AE. Patient perception of dyskinesia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2010; **81**: 1112-1115.
8. Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H, *et al.* THE HUMAN DOPAMINE-D2 RECEPTOR GENE IS LOCATED ON CHROMOSOME-II AT Q22-Q23 AND IDENTIFIES A TAQL RFLP. *American Journal of Human Genetics* 1989; **45**: 778-785.
9. Seeman P, Wilson A, Gmeiner P, Kapur S. Dopamine D2 and D3 receptors in human putamen, caudate nucleus, and globus pallidus. *Synapse* 2006; **60**: 205-211.
10. Dubertret C, Gouya L, Hanoun N, Deybach JC, Ades J, Hamon M, *et al.* The 3' region of the DRD2 gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004; **67**: 75-85.
11. Arbouw MEL, van Vugt JPP, Egberts TCG, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics of antiparkinsonian drug treatment: a systematic review. *Pharmacogenomics* 2007; **8**: 159-176.

12. Ponce G, Perez-Gonzalez R, Aragues M, Palomo T, Rodriguez-Jimenez R, Jimenez-Arriero MA, *et al.* The ANKK1 Kinase Gene and Psychiatric Disorders. *Neurotoxicity Research* 2009; **16**: 50-59.
13. Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Human Molecular Genetics* 1997; **6**: 577-582.
14. Jonsson EG, Nothen MM, Grunhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, *et al.* Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Molecular Psychiatry* 1999; **4**: 290-296.
15. Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Human Mutation* 2004; **23**: 540-545.
16. Pohjalainen T, Rinne JO, Nagren K, Lehtikoinen P, Anttila K, Syvalahti EKG, *et al.* The A1 allele of the human D-2 dopamine receptor gene predicts low D-2 receptor availability in healthy volunteers. *Molecular Psychiatry* 1998; **3**: 256-260.
17. Hoenicka J, Quinones-Lombrana A, Espana-Serrano L, Alvira-Botero X, Kremer L, Perez-Gonzalez R, *et al.* The ANKK1 Gene Associated with Addictions Is Expressed in Astroglial Cells and Upregulated by Apomorphine. *Biological Psychiatry* 2010; **67**: 3-11.
18. Huang WH, Payne TJ, Ma JZ, Beuten J, Dupont RT, Inohara N, *et al.* Significant Association of ANKK1 and Detection of a Functional Polymorphism with Nicotine Dependence in an African-American Sample. *Neuropsychopharmacology* 2009; **34**: 319-330.
19. Bontempi S, Fiorentini C, Busi C, Guerra N, Spano P, Missale C. Identification and characterization of two nuclear factor-kappa B sites in the regulatory region of the dopamine D2 receptor. *Endocrinology* 2007; **148**: 2563-2570.
20. Hobson DE, Lang AE, Martin WRW, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease - A survey by the Canadian Movement Disorders Group. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2002; **287**: 455-463.
21. Grandy DK, Zhang Y, Civelli O. PCR DETECTION OF THE TAQA RFLP AT THE DRD2 LOCUS. *Human Molecular Genetics* 1993; **2**: 2197-2197.

22. Long J (1999). Multiple Locus Haplotype Analysis, version 3.0: Software and documentation distributed by the author. Department of Human Genetics, University of Michigan Medical School, 4909 Buhl Bldg., Ann Arbor, MI 4819-0618.
23. Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, Weigand S, Ahlskog JE. Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Archives of Neurology* 2006; **63**: 205-209.
24. Sharma JC, Bachmann CG, Linazasoro G. Classifying risk factors for dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2010; **16**: 490-497.
25. Ku S, Glass GA. Age of Parkinson's Disease Onset as a Predictor for the Development of Dyskinesia. *Movement Disorders* 2010; **25**: 1177-1182.
26. Esteban JCG, Rouco I, Velasco F, Tijero B, Garamendi I, Lezeano E, *et al.* Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: variables that discriminate both complications in a sample of 285 patients. *Neurologia* 2008; **23**: 494-498.
27. Paus S, Seeger G, Brecht HM, Koster J, El-Faddagh M, Nothen MM, *et al.* Association study of dopamine D2, D3, D4 receptor and serotonin transporter gene polymorphisms with sleep attacks in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2004; **19**: 705-707.
28. Zai CC, Hwang RW, De Luca V, Muller DJ, King N, Zai GC, *et al.* Association study of tardive dyskinesia and twelve DRD2 polymorphisms in schizophrenia patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2007; **10**: 639-651.
29. Paus S, Grunewald A, Klein C, Knapp M, Zimprich A, Janetzky B, *et al.* The DRD2 TaqIA polymorphism and demand of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2008; **23**: 599-602.
30. Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Arango C, Morales B, Arias B, Corcoran P, *et al.* Genetic polymorphisms in the dopamine-2 receptor (DRD2), dopamine-3 receptor (DRD3), and dopamine transporter (SLC6A3) genes in schizophrenia: Data from an association study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2010; **34**: 26-31.
31. Kaiser R, Hofer A, Grapengiesser A, Gasser T, Kupsch A, Roots I, *et al.* L-Dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology* 2003; **60**: 1750-1755.
32. Wang J, Liu ZL, Chen B. Association study of dopamine D2, D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD. *Neurology* 2001; **56**: 1757-1759.

33. Gilgun-Sherki Y, Djaldetti R, Melamed E, Offen D. Polymorphism in candidate genes: implications for the risk and treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Pharmacogenomics Journal* 2004; **4**: 291-306.
34. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJG, Leenders KL, Eshuis S, *et al.* Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2007; **78**: 819-824.
35. Gelernter J, Yu Y, Weiss R, Brady K, Panhuysen C, Yang BZ, *et al.* Haplotype spanning TTC12 and ANKK1, flanked by the DRD2 and NCAM1 loci, is strongly associated to nicotine dependence in two distinct American populations. *Human Molecular Genetics* 2006; **15**: 3498-3507.
36. Dick DM, Wang JC, Plunkett J, Aliev F, Hinrichs A, Bertelsen S, *et al.* Family-based association analyses of alcohol dependence phenotypes across DRD2 and neighboring gene ANKK1. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research* 2007; **31**: 1645-1653.
37. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2006; **5**: 525-535.
38. Nyholm D, Karlsson E, Lundberg M, Askmark H. Large differences in levodopa dose requirement in Parkinson's disease: men use higher doses than women. *European Journal of Neurology* 2010; **17**: 260-266.

TABELAS

Tabela 1. Característica dos pacientes e genótipos

Genótipo n (%)	Todos 143 (100)	A1/A1 12 (8,4)	A1/A2 51 (35,7)	A2/A2 80 (55,9)	Ins/Ins 110 (76,9)	Ins/Del 29 (20,3)	Del/Del 4 (2,8)
Sexo (m/f)	71/72	8/4	28/23	36/44	57/53	13/16	2/2
Idade (a)	70,21 (± 9,162)	70,92 (±6,694)	69,67 (±9,459)	70,45 (±9,364)	70,07 (±8,987)	70,62 (±9,533)	71,00 (±13,687)
Idade de início DP (a)	61,17 (± 9,787)	60,67 (±8,083)	61,24 (±10,499)	61,20 (±9,658)	60,99 (±9,404)	62,31 (±10,824)	57,75 (±14,080)
Duração DP (a)	9,12 (± 5,096)	10,25 (±6,225)	8,49 (±5,278)	9,35 (±4,811)	9,17 (±5,037)	8,34 (±4,561)	13,25 (±9,179)
Tempo de uso de levodopa (a)	6,85 (± 5,048)	7,64 (±6,470)	6,94 (±5,430)	6,69 (±4,632)	7,03 (±5,004)	5,31 (±3,550)	14,67 (±11,060)
Dose equivalente de levodopa (mg)	762,82 (± 397,229)	802,25 (±391,864)	803,96 (±372,073)	730,67 (±415,029)	764,93 (±413,908)	763,47 (±363,144)	700,00 (±88,976)
Discinesia (%)	35,7	33,3	39,2	33,8	41,8	17,2	0,0
Flutuações motoras (%)	67,8	66,7	70,6	66,3	69,1	65,5	50,0

n, número de pacientes; m, masculino; f, feminino; a, anos; DP, doença de Parkinson; mg, miligramas. A média de dose equivalente entre os homens é de 691,27 mg e entre as mulheres é de 835,37 mg.

Tabela 2. Resultado da análise de regressão logística para o efeito adverso de discinesia.

Variáveis	B	SE	Wald	df	P	Exp(B) (95% CI)
Duração DP (a)	0,343	0,259	1,750	1	0,186	1,409 (0,848 - 2,341)
Dose equivalente de levodopa (mg)	0,109	0,035	9,405	1	0,002	1,115 (1,040 - 1,195)
Del/Del + Ins/Del*	-1,461	0,566	6,665	1	0,010	0,232 (0,077 - 0,703)

DP, doença de Parkinson; a, ano; mg, miligramas; B, coeficiente estimado; SE, erro padrão; Wald, testa a significância estatística de cada coeficiente (β) no modelo (estatística Z); df, graus de liberdade; P, significância; Exp(B), exponenciação do coeficiente B, que é uma razão de chances (odds ratio – OR); CI, intervalo de confiança.

* Modelo dominante do polimorfismo -141C Ins/Del para o alelo Del.

Tabela 3. Resultado da análise de regressão linear para dose equivalente de levodopa administrada.

Variáveis	B (95% CI)	B	SE	β	t	P
Duração DP (a)	3,320 (2,114 - 4,527)	3,320	0,610	0,416	5,441	0,000
Sexo	-1,641 (-3,644 - 0,361)	-1,641	1,013	-0,125	-1,620	0,107
A1A1 + A1A2*	1,996 (0,014 - 3,978)	1,996	1,002	0,150	1,991	0,048

DP, doença de Parkinson; a, ano; B, coeficiente estimado; CI, intervalo de confiança; SE, erro padrão; β , coeficiente padronizado; t, distribuição t de Student; P, significância.

* Modelo dominante do polimorfismo TaqIA para o alelo A1.