

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Prevalência de discinesia e discinesia problemática na Doença de Parkinson:  
revisão sistemática e meta-análise

Daniel Monte Freire Camelo

Orientador: Prof. Artur F. Schumacher Schuh

Dissertação apresentada como requisito  
para obtenção do título de Mestre em  
Medicina: Ciências Médicas, da  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul, Programa de Pós-Graduação em  
Medicina: Ciências Médicas

Porto Alegre  
2022

### CIP - Catalogação na Publicação

Camelo, Daniel Monte Freire  
Prevalência de discinesia e discinesia problemática  
na Doença de Parkinson: revisão sistemática e  
meta-análise / Daniel Monte Freire Camelo. -- 2023.  
30 f.  
Orientador: Artur Francisco Schumacher Schuh.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Prevalência. 2. Discinesia. 3. Parkinson. I.  
Schuh, Artur Francisco Schumacher, orient. II.  
Título.

"O que você sabe não tem valor; o valor está no que você faz com o que sabe."  
Bruce Lee

## Agradecimentos

À Deus, aos meus pais e família pelo amor, apoio e educação, e por todas as oportunidades que me proporcionaram para garantir minha formação como ser-humano e médico.

À minha namorada, Julia Costa, pelo apoio em todas as etapas desse projeto e por todo o amor.

Ao meu cachorro, Dadu, em memória, por ter sido família durante os 14 anos de vida.

Ao meu orientador Prof. Dr. Artur Francisco Schumacher Schuh por toda a ajuda desde o início, pela disponibilidade, pelos ensinamentos e amizade.

À Prof. Maira Rozenfeld Olchik pelo auxílio, orientações e disponibilidade.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós - Graduação em Ciências Médicas pelo incentivo a ciência

## **RESUMO**

**Introdução:** Doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente. A levodopa constitui a principal medicação no tratamento dessa condição, porém seu uso crônico usualmente leva ao desenvolvimento de complicações motoras, entre essas a discinesia. Apesar da literatura relatar prevalência variável, estima-se que ocorra em metade dos pacientes após cinco anos de doença, variando de leve, com pouco impacto na vida dos pacientes, à grave, associada a dor ou impacto funcional, conhecida como "discinesia problemática". Publicações acerca do impacto das discinesias e a importância clínica que deve ser atribuída a essas flutuações apresentaram conclusões discordantes, o que motivou a realização do presente trabalho. **Objetivo:** uma revisão sistemática e metanálise para determinar a prevalência de discinesia e de discinesia problemática e seus fatores determinantes. **Métodos:** O protocolo desta revisão sistemática e meta-análise foi publicado no International Prospective Register of Systematic Reviews ( PROSPERO, CRD42020187245). Realizou-se uma pesquisa nas bases de dados Embase e Medline/PubMed com os termos "Doença de Parkinson", "discinesia" e "prevalência", incluindo estudos transversais, coorte retrospectivo, caso-controle e ensaios clínicos que apresentassem informações quanto à frequência de discinesia. Os critérios de inclusão compreenderam estudos disponíveis na íntegra, no idioma inglês e que apresentassem informações em relação ao objeto da pesquisa no resumo e/ou no corpo do artigo. Os artigos repetidos ou que tratavam de outra temática foram excluídos. Cinco revisores independentes avaliaram o resumo do artigo para incluir no estudo. Realizou-se tabelamento de dados através de um formulário sobre variáveis de interesse e avaliação também quanto à qualidade metodológica. O teste Q de Cochran e o I<sup>2</sup> foram usados para quantificar a heterogeneidade entre os estudos. Foi realizada meta-regressão em variáveis contínuas para determinar associação com a prevalência de discinesia. Para todos os testes, p-valor foi considerado significativo quando  $p < 0.05$ . **Resultados:** Foram avaliados 245 resumos, sendo incluídos 34 estudos ao final. A meta-análise avaliou estudos de 20 países diferentes, sendo a maioria dos estudos de países europeus (14 estudos) e asiáticos (11 estudos), e revelou uma prevalência de discinesia na Doença de Parkinson de 38% ( CI= 31%-47%, n = 10,324), porém com alta heterogeneidade (I<sup>2</sup> 97%). Duração da doença e estudos mais antigos foram associados a maior prevalência de discinesia. Estudos com maior número de pacientes estavam relacionados a taxas menores de discinesia. A avaliação da prevalência de discinesia problemática foi limitada pelo reduzido número de artigos que descreviam a gravidade da discinesia. Apenas quatro estudos descreveram a intensidade da discinesia e a prevalência da discinesia problemática variou entre 16% e 26%. **Conclusão:** Foi encontrada uma prevalência de discinesia de quase 40% nos pacientes com Doença de Parkinson, variando para menos em estudos mais

recentes. O tempo de duração da doença parece ser o principal determinante clínico para ocorrência de discinesia.

**Palavras chave:** *Doença de Parkinson, discinesia, meta-análise; prevalência*

## ABSTRACT

**Background:** Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. Levodopa, a dopamine replacement therapy, is an established treatment for patients with Parkinson's disease. Chronic levodopa therapy for PD is often complicated by the subsequent development of motor fluctuations, and levodopa-induced dyskinesia (LID). It is estimated that half of the patients will develop dyskinesia within five years of disease. Most patients will have a mild form without impact in daily activities, although some patients may experience more severe forms. The so-called "troublesome dyskinesia" is a subtype of dyskinesia associated with pain or that impairs quality of life. The fragmented data about prevalence of dyskinesia and the lack of information about dyskinesia severity encouraged this study. **Objective:** This study aims to conduct a systematic review and meta-analysis of the prevalence of dyskinesia worldwide, evaluate the clinical factors related and evaluate the data about troublesome dyskinesia. **Methods:** The protocol of this systematic review and meta-analysis was previously published in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, CRD42020187245). Embase and Medline/PubMed databases were searched with the terms "Parkinson's disease", "prevalence" and/or "dyskinesia". Were included cross-sectional, cohort, retrospective, case-control, clinical trials with follow up that had information about dyskinesia prevalence. Only studies in english were included. Five independent reviewers screened abstracts to determine whether a full-text review should be performed. Data were extracted using a predefined extraction form into an evidence table. The Cochran Q statistic was calculated, and I<sup>2</sup> was used to quantify the between-study heterogeneity. Meta-regression was used on continuous covariates to determine whether a significant association with dyskinesia prevalence was present. For all tests, P < 0.05 was deemed significant. **Results:** From 245 titles and abstracts, 34 studies were selected. Most of the studies were european (14 studies) and asian (11 studies). Meta-analysis showed a prevalence of dyskinesia in PD of 38% (n 10,324; CI = 31%-47%) with high heterogeneity (I<sup>2</sup> 97%). Disease duration and older studies were associated with a higher prevalence of dyskinesia. Studies with higher sample size were correlated with lower dyskinesia. Evaluation of troublesome dyskinesia was limited; only 4 studies had information about the severity of dyskinesia, and its prevalence ranged from 16-26%. **Conclusion:** We found that dyskinesia affects almost 40% of PD patients, with reduction of prevalence in more recent studies. Disease duration appears to be the most important factor to the development of dyskinesia.

**Keywords:** dyskinesia, parkinson's disease, prevalence, review

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1- Fluxograma de revisão sistemática.....	12
Figura 2- Padrões topográficos comuns de discinesia na doença de Parkinson.....	15
Figura 3- Mecanismo molecular relacionado ao desenvolvimento de discinesia.....	18
Figura 4- Marco conceitual da discinesia.....	22

## ***LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS***

DP: Doença de Parkinson

DBS: estimulação cerebral profunda, do inglês, deep brain stimulation

LDOPA: levodopa

LID: discinesia induzida por levodopa, do inglês levodopa induced dyskinesia

MDS: Sociedade de Distúrbios do Movimento, do inglês, movement disorder society



## **SUMÁRIO**

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	12
2.1 Estratégia para localizar e selecionar as informações.....	12
2.2 Aspectos gerais da Doença de Parkinson.....	13
2.3 Discinesia induzido por levodopa.....	15
2.3.1 Epidemiologia e qualidade de vida da discinesia induzida por levodopa.....	17
2.3.2 Mecanismo fisiopatológico da discinesia induzida por levodopa.....	17
2.3.3 Tratamento da discinesia induzida por levodopa.....	20
3. JUSTIFICATIVA.....	22
4. MARCO CONCEITUAL.....	23
5. OBJETIVOS.....	24
5.1 Objetivo primário .....	24
5.2 Objetivos secundários.....	24
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	25
7. ARTIGO.....	31
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	52
9. ANEXOS E/OU APÊNDICES.....	53

## 1. Introdução

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, atrás apenas da doença de Alzheimer (de Lau and Breteler, 2006). Estimou-se que, em 2016, 6.1 milhões de pessoas no mundo tinham DP, o que corresponde a 2,4 vezes a prevalência de 1990 (GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators, 2018). Esse considerável aumento vem sendo atribuído à maior capacidade de diagnóstico, ao aumento da expectativa de vida da população em geral e, possivelmente, ao desenvolvimento industrial com conseqüente exposição a fatores ambientais relacionados ao desenvolvimento da doença. A incidência varia entre 8 a 18 casos por 100.000 pessoas-ano. No Brasil, um estudo de base populacional identificou prevalência de 3,3% para a DP entre maiores de 60 anos (Barbosa et al., 2006).

A síndrome parkinsoniana é definida pela presença de duas de seis manifestações clínicas: tremor de repouso, rigidez, bradicinesia, perda de reflexos posturais, postura do tronco em flexão e bloqueios motores da marcha ("freezing"). Visto a ausência de um biomarcador para o diagnóstico definitivo da DP, atualmente, o diagnóstico é estabelecido através de critérios clínicos, sendo o mais utilizado do Banco de Cérebro da Sociedade de Parkinson do Reino Unido e da *Movement Disorders Society (Postuma et al., 2015)*

A progressão da DP é não-linear, sendo caracterizada pela piora motora progressiva, causada pela perda progressiva da secreção dopaminérgica dos neurônios da substância nigra pars compacta, no mesencéfalo (Beitz, 2014), seu tratamento é baseado na reposição dopaminérgica, em decorrência de ausência de terapia modificadora de doença. A publicação clássica de Cotzias e colaboradores (1969), apontou a levodopa como a droga mais efetiva no tratamento sintomático dos sintomas motores da Doença de Parkinson até o momento, em contrapartida é a medicação mais associada a discinesia, movimento coreiforme, de caráter randômico associado a doses altas e tempo prolongado de exposição (Cotzias, Papavasiliou, and Gellene, 1969).

A progressão da DP é não-linear, sendo caracterizada pela piora motora progressiva e também pelo desenvolvimento da discinesia associada à levodopa, sendo a presença de discinesia uma das definições de doença em estágio

avançado (Chaudhuri, 2017). A maioria dos pacientes com DP irão desenvolver discinesia associada a levodopa, sendo a frequência e o impacto funcional variáveis conforme o instrumento de avaliação, o tipo de paciente, a localidade, o tempo de seguimento, o desenho do estudo e o uso de agentes antiparkinsonianos (Chaudhuri, 2017).

Publicações acerca do impacto das discinesias e a importância clínica que deve ser atribuída a essas flutuações apresentaram conclusões discordantes (Cenci et al., 2020; Chaudhuri et al., 2019). Estratégias como a estimulação cerebral profunda (DBS), e outras formas mais eficientes de entregar a levodopa (terapia de infusão intratecal), estão associada a redução da prevalência da discinesia, porém não se tem uniformidade de informações quanto a redução e nem o impacto funcional, dados a respeito da chamada discinesia problemática, subtipo relacionada à dor e/ou a impacto funcional, são escassos na literatura.

O presente estudo tem como objetivo principal apresentar evidências científicas com base em revisão sistemática da literatura e metanálise para determinar a prevalência de discinesia e de discinesia problemática e seus os fatores determinantes na Doença de Parkinson.

## 2. Revisão de literatura

### 2.1 Estratégia para localizar e selecionar as informações

Foi realizada revisão sistematizada da literatura em busca de estudos que apresentassem informações quanto à prevalência da discinesia na Doença de Parkinson. Para a busca dos estudos, foram consultadas as bases de dados Pubmed e Embase, sendo a última atualização em março de 2022, utilizando os seguintes descritores:

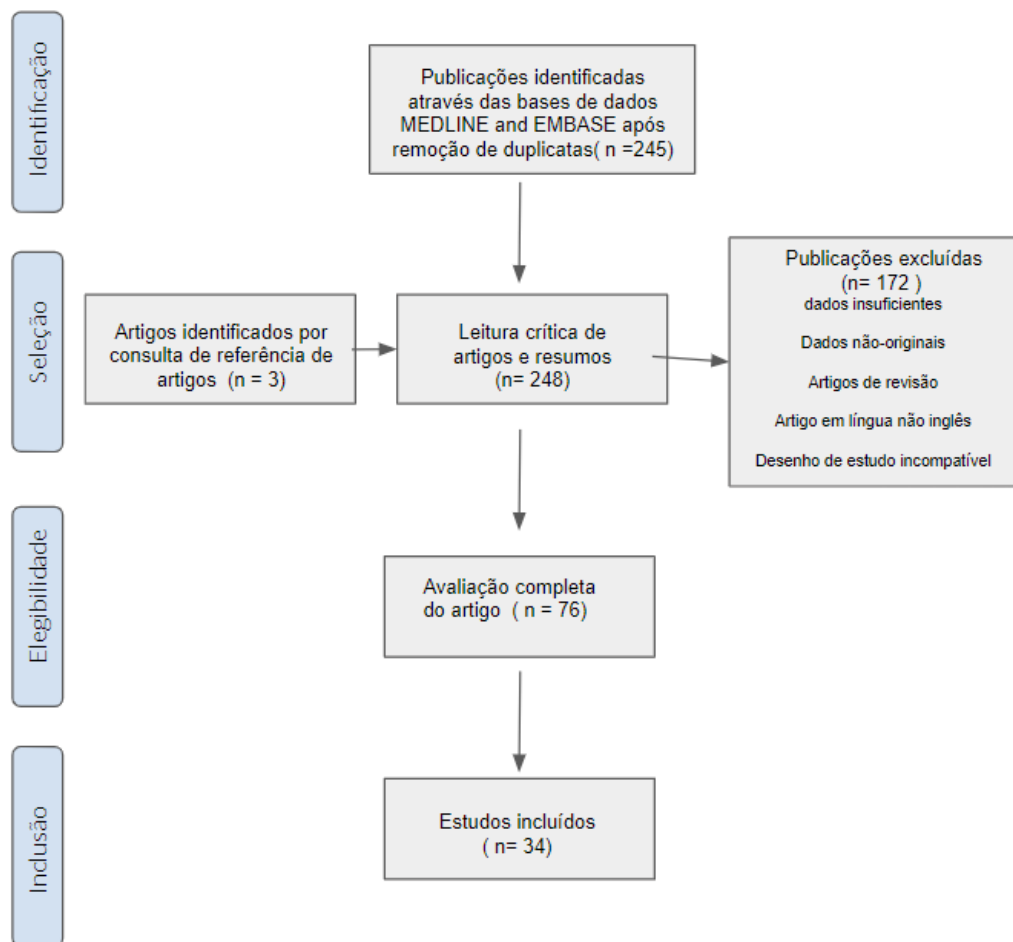
```
("Levodopa/adverse effects"[MAJR] AND ("dyskinesias"[MeSH Terms] OR "dyskinesias"[All Fields] OR "dyskinesia"[All Fields]) AND parkinson[All Fields] NOT Review[ptyp] NOT Clinical Trial[ptyp] AND English[lang] AND ("humans"[MeSH Terms])
```

OR

```
("Parkinson Disease"[Mesh] AND (dyskinesia[All Fields] OR dyskinesia'[All Fields] OR dyskinesia's[All Fields] OR dyskinesia,[All Fields] OR dyskinesiae[All Fields] OR dyskinesiak[All Fields] OR dyskinesian[All Fields] OR dyskinesias[All Fields] OR dyskinesias'[All Fields] OR dyskinesia [All Fields]) AND (Clinical Study[ptyp] NOT Clinical Trial[ptyp]))
```

Foram encontrados 245 artigos. A seleção segue os passos descritos na figura abaixo.

Figura 1. Fluxograma de revisão sistemática



## 2.2 Aspectos gerais da Doença de Parkinson

A fenomenologia da doença de Parkinson (DP) atrai os olhares da medicina desde os primórdios; textos indianos que remetem ao período de 1000 anos antes de Cristo e manuscritos antigos chineses trazem descrições de sinais e sintomas que remetem a DP (Manyam, 1990). No entanto, apenas em 1817, James Parkinson descreveu pela primeira vez a síndrome parkinsoniana como uma doença única, unindo os sinais e sintomas descritos previamente (Parkinson, 2002). Em 1872, Jean-Martin Charcot, caracterizou a DP em dois espectros de doença, rígido-acinética e com predomínio de tremor, afastando a designação "paralisia tremulante" de James Parkinson por não haver alteração de força e sim uma

lentificação global do movimento e sugerindo assim a nomeação da doença em homenagem a James Parkinson (Goetz, 2011).

Atualmente a doença de Parkinson é descrita como uma doença neurodegenerativa progressiva que se caracteriza pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos no sistema nigroestriatal e degeneração de neurônios dopaminérgicos da substância nigra. Os sintomas clínicos se iniciam com a perda de 60% dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra (Jankovic et al., 2021). O marco patológico são os corpúsculos de Lewy, que se caracterizam pelo acúmulo de proteínas intracitoplasmático de agregados fibrilares e formas oligoméricas de  $\alpha$ -sinucleína. O papel dos corpúsculos de Lewy na fisiopatologia não está plenamente elucidado, podendo ter um efeito neuroprotetor ou papel neurotóxico, sendo a última a visão mais prevalente na literatura (Olanow et al., 2004; Wakabayashi et al., 2013; Braak et al., 2003).

Visto que não se realiza estudo anatomopatológico dos pacientes em vida com vistas ao diagnóstico da DP, utilizam-se critérios diagnósticos, que proporcionam acurácia maior que 90% (Hughes et al., 1992). A idade de início geralmente ocorre entre os 60 e 75 anos e geralmente inicia-se por uma fase chamada de fase “pré-motora”, caracterizada por sintomas não-motores, tais como, hiposmia, constipação, depressão e distúrbio comportamental do sono REM. Os sintomas motores, nas fases iniciais, podem ser intermitentes, sendo o sintoma inicial mais comum o tremor de repouso em uma das mãos e/ou pernas. Além do tremor, bradicinesia, rigidez e alterações posturais são os principais sintomas motores que ocorrem no decorrer da evolução clínica (Jankovic et al., 2021).

Atualmente para o diagnóstico de DP existem vários critérios, sendo o mais utilizado da *Movement Disorders Society* (MDS) (Postuma et al., 2015). O critério da MDS pauta-se em três níveis: o primeiro é o diagnóstico de parkinsonismo, definido pela presença de bradicinesia, combinado com rigidez e/ou tremor de repouso.

A bradicinesia é definida pela lentificação movimento com redução em frequência e amplitude na avaliação de movimentos repetitivos, inicialmente podendo ser percebido pelo paciente como lentificação nas atividades diárias, redução dos movimentos dos braços e do tempo de reação (Postuma et al., 2015).

A rigidez é caracterizada como resistência à movimentação velocidade independente (o que a diferencia da espasticidade) no movimento passivo das

articulações com o paciente em posição relaxada, sendo classicamente descrita como rigidez em roda denteada (Postuma et al., 2015).

O tremor típico da DP é um tremor de repouso de frequência 4-6 Hz, mais proeminente nas porções distais dos membros e classicamente descrito como “tremor de rolar pílulas”; pode ocorrer na ação, principalmente na forma “reemergente”, ou seja, com pausa no tremor após a ação e reinício do tremor após a postura sustentada (Postuma et al., 2015).

O segundo nível do diagnóstico de DP é a ausência de critérios de exclusão que possam sugerir uma causa alternativa para o parkinsonismo (por exemplo, alterações cerebelares, paralisia do olhar vertical supranuclear, uso de medicações bloqueadoras de dopamina, entre outras) (Postuma et al., 2015).

O terceiro nível para diagnóstico é a presença de dois critérios de suporte, entre os quatro: 1) resposta clara e marcada à terapia dopaminérgica; 2) presença de discinesia induzida por levodopa; 3) tremor de repouso em membro; 4) hiposmia ou anosmia em teste complementar ou denervação simpática cardíaca em cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) (Postuma et al., 2015).

### 2.3 Discinesia induzido por levodopa

A discinesia, derivada do grego dys - distúrbio - e kinesis - movimento-, é um distúrbio do movimento caracterizada por movimentos involuntários, hipercinéticos, com várias manifestações fenomenológicas, como coreia, distonia, mioclonia, tics e acatisia.

Os primeiros relatos de literatura sobre discinesia datam da década de 1950, estando associado ao uso de neurolépticos (M. A. Wolf, Yassa, and Llorca, 1993). O termo “discinesia tardia” foi usado pela primeira vez em 1964, fazendo referência a movimentos anormais induzidos por neurolépticos. Cotzias et al (1969) foi o primeiro autor a descrever o benefício sustentado do uso de levodopa em parkinsonismo, que, em doses moderadas, promove benefício significativo na rigidez, tremor, festinação e hipomímia facial (Cotzias, Van Woert, and Schiffer, 1969).

Com o uso cada vez mais difundido, a literatura passou a relatar também a ocorrência de flutuações motoras associadas ao uso da medicação, passando a ser um problema relativo ao uso crônico dessa medicação. A discinesia induzida por levodopa (LID, do inglês: levodopa induced dyskinesia) é um tipo de discinesia

induzida por medicação, sua manifestação mais comum costuma ser na forma de movimentos randômicos coreiforme cefálico, axial e/ou apendicular, além de distonia distal (Figura 1).

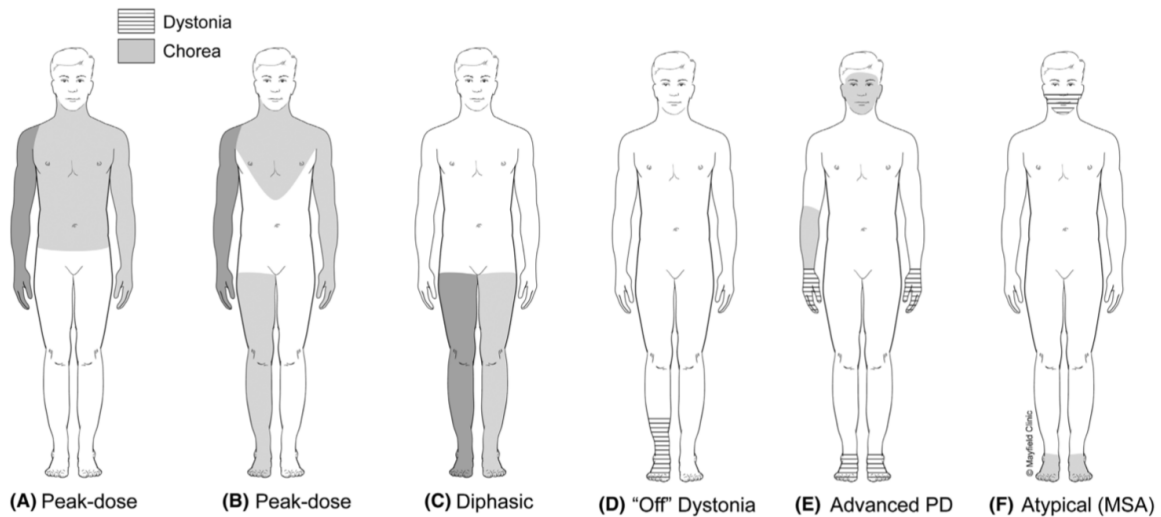


Figura 2. Padrões topográficos comuns de discinesia na doença de Parkinson. (A) Discinesia de pico de dose envolvendo porção superior do tronco, pescoço e braços, sendo o lado direito mais acometido que o esquerdo. (B) Hemidiscinesia de pico de dose com mais acometimento de braço que perna, especialmente comum em pacientes com DP de início precoce. (C) Discinesia difásica com predominância em membros inferiores. (D) Distonia unilateral em pé, uma das principais manifestações de distonia do período OFF. (E) Movimentos coreoatetóticos em face associado a postura distonia das mãos, padrão tipicamente relacionada a quadros avançados. (F) Distonia facial associada a discinesia nos pés, padrão que pode sugerir parkinsonismo atípico, especialmente, atrofia de múltiplos sistemas. Adaptada de Mayfield Clinic. (Espay, 2010)

Conforme a relação temporal com a dose de levodopa, a LID pode ser classificada em: discinesia de pico de dose, discinesia bifásica e distonia do período OFF (Loonen and Ivanova, 2013). A discinesia de pico de dose é o subtipo mais comum, sendo encontrado em cerca de 80% das vezes e costuma se desenvolver no momento de máximo efeito da levodopa, clinicamente se manifesta com melhora do parkinsonismo e início de movimentos cervicais, de tronco e membros tipicamente coreiforme e/ou balísticos. Eventualmente podemos ter envolvimento de musculatura respiratória, resultando em movimentos respiratórios irregulares ou



movimentos respiratórios curtos ( discinesia respiratória )( Xie et al., 2015; Prashanth, Fox, and Meissner, 2011) .

Discinesia bifásica geralmente manifesta-se por início unilateral geralmente em membro inferior, evoluindo com acometimento de membro superior ipsilateral e após envolvimento contralateral. Geralmente tem início após cerca de 10-15 minutos da ingestão de levodopa e duração de cerca de 20min, parando concomitantemente com a melhora do parkinsonismo. Após algumas horas, com a redução dos níveis de dopamina, apresenta retorno transitório das discinesias (Encarnacion and Hauser, 2008). A distonia pode ser tanto uma manifestação parkinsoniana como também uma complicação da terapia com levodopa; geralmente ocorre nas transições dos níveis plasmáticos da levodopa (tanto no aumento como na redução), manifestando-se como distonia dos dedos do pé, flexão e inversão e câibras dolorosas preferencialmente no período noturno e/ou no início da manhã em períodos de OFF (Prashanth, Fox, and Meissner, 2011).

### 2.3.1 Epidemiologia e qualidade de vida da discinesia induzida por levodopa

A primeira publicação com número maior de pacientes com discinesia (116 pacientes) ocorreu em 1974, com relato de LID após 1 mês de uso de levodopa, chegando a prevalência de 81% ao final de 1 ano de uso (Duvoisin, 1974). A prevalência de LID é extremamente variável na literatura. Ao longo da doença, a LID pode variar 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). Estudos clássicos sobre Doença de Parkinson como o ELLDOPA (Fahn, 2006), DATATOP (“DATATOP: A Multicenter Controlled Clinical Trial in Early Parkinson’s Disease. Parkinson Study Group”, 1989) e CALM-PD (“A Randomized Controlled Trial Comparing Pramipexole with Levodopa in Early Parkinson’s Disease: Design and Methods of the CALM-PD Study. Parkinson Study Group”, 2000) mostraram prevalência de discinesia de 16,5%, 29% e 31%, respectivamente. Em um estudo australiano multicêntrico com acompanhamento de pacientes por 15 anos, 94% dos indivíduos com DP apresentaram LID (Hely et al., 2005).

A prevalência de discinesia vem sendo associada a diversos fatores de risco para sua ocorrência. A LID é frequentemente associada à doença de Parkinson avançada, sendo o desenvolvimento da LID um dos fatores que se usa na prática

clínica para estadiamento de DP avançada. A evolução da perda de estimulação dopaminérgica, somada a estimulação pulsátil dos receptores e as doses crescentes são referidos como os principais substratos para tais achados (Matarazzo et al., 2018). Dentre os fatores relacionados ao aumento do risco de desenvolver discinesia destaca-se: idade de início dos sintomas, sendo os pacientes com início precoce mais suscetíveis (Ku and Glass, 2010); sexo feminino (Warren Olanow et al., 2013); alta dose de levodopa por kilo de peso (Warren Olanow et al., 2013); subtipo clínico com predomínio de tremor (Friedman, 1985); maior duração de doença (Ahlskog and Muentner, 2001) e fatores genéticos (Chung et al., 2006).

A LID na população geral com DP não é um dos fatores mais determinantes na qualidade de vida, porém em pacientes com DP avançada a presença de discinesia está associada a diminuição na qualidade de vida, bem-estar emocional e desconforto. Além disso, o aumento nos custos do tratamento pode ser um desafio ao médico assistente, principalmente em países em desenvolvimento, uma vez que deverá utilizar outras medicações e tratamentos avançados, como a estimulação cerebral profundo, infusão de levodopa intrajejunal e de esquemas posológicos complexos (Marras et al., 2004).

A prevalência de discinesia apresenta alta variabilidade entre os estudos, dados quanto ao impacto funcional e qualidade de vida nesses pacientes são ainda mais escassos e variáveis. A maioria dos pacientes preferem estar em estado ON (momento de maior efeito medicamentoso e com menos sintomas parkinsonianos), reduzindo a percepção discinesia, sua intensidade e duração, gerando uma lacuna na literatura sobre o real impacto das discinesia induzida por levodopa nas atividades de vida diária dos pacientes com DP (Amanzio et al., 2014; Sitek et al., 2011).

### 2.3.2 Mecanismo fisiopatológico da discinesia induzida por levodopa

O mecanismo subjacente da discinesia secundária ao uso da levodopa é complexo e não está completamente elucidado. O modelo fisiopatológico atual aborda com maior ênfase a discinesia de pico de dose. A progressiva denervação estriatal está diretamente correlacionada com o desenvolvimento de flutuações motoras (de la Fuente-Fernández et al., 2000). Foi encontrada uma relação direta entre a perda de ligantes dopaminérgicos no início da doença e o risco de

desenvolvimento de discinesia incurso da doença (Hong et al., 2014). Além da redução dos receptores pós-sinápticos, o progressivo acúmulo de dopamina na fenda sináptica ocorre pela menor capacidade de estocar dopamina nos receptores pré-sinápticos, por uma maior afinidade dos receptores pós-sinápticos e pela liberação aberrante de dopamina proveniente dos terminais serotoninérgicos (Troiano et al., 2009; Politis et al., 2014), conforme mostrado na figura abaixo.

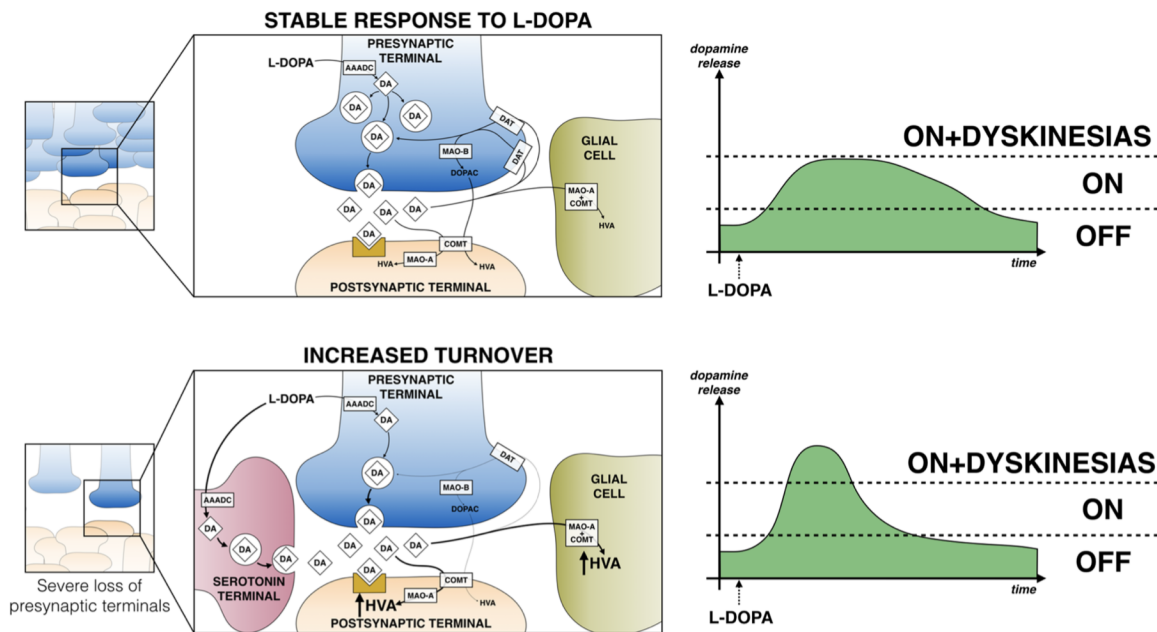


Figura 3. Mecanismo molecular relacionado ao desenvolvimento de discinesia. Na porção superior da figura, ainda há preservação da via de metabolização de dopamina. Em estágios mais avançados, a redução da retirada de dopamina pela perda dos terminais pré-sinápticos, somado a um aumento da afinidade do ligante pós-sináptico e aumento da liberação de dopamina por terminais serotoninérgicos resulta em uma estimulação dopaminérgica pulsátil e predisposição a ocorrência de discinesia. Adaptado de Matarazzo et al (Matarazzo, Perez-Soriano, and Stoessl, 2018).

Essas alterações irão resultar em mudança nos padrões de disparo e atividade cíclica entre os núcleos da base e o córtex motor, gerando desinibição dos neurônios tálamo-corticiais e resultando em hiperativação do córtex motor e consequente liberação do movimento. Outras vias neurais também contribuem nesse mecanismo: alterações nas sinapses glutamatérgicas resultam em alterações de excitabilidade de neurônios estriatais, via correlacionada com os receptores NMDA, que parecem ter importância no desenvolvimento da LID e é o principal alvo da amantadina, um antiviral com ação anti-glutamatérgica que apresenta efeito antidiscinético (Fabbrini et al., 2007; E. Wolf et al., 2010).

### 2.3.3 Tratamento da discinesia induzida por levodopa

As opções de tratamento farmacológico oral para discinesia são escassas. A discinesia bifásica, em geral, é manejada na prática clínica de forma semelhante aos momentos de baixa de levodopa do paciente, com aumento das doses, troca de formulações de curta para longa duração e/ou adição de medicações de efeito dopaminérgico de longa ação (inibidores da monoamino oxidase, inibidores da catecol-O-metiltransferase ou agonistas dopaminérgicos). Nenhuma dessas medidas foi avaliada em ensaio clínico randomizado (Fabbrini et al., 2007).

A discinesia de pico de dose é a mais estudada, sendo a amantadina, droga antagonista NMDA, a terapia oral mais usada e a única, até o momento, classificada pelo comitê de medicina baseada em evidência da Sociedade internacional de Parkinson e distúrbios do movimento como “eficaz” e “cl clinicamente útil” (Fox et al., 2018). A clozapina, um neuroléptico atípico, segunda medicação com maior evidência de resposta clínica para a LID, também é classificada como “eficaz” baseado em apenas um estudo, embora apresente ressalva no quesito segurança clínica, uma vez que necessita de monitorização com hemograma seriado (Fox et al., 2018). Levetiracetam e zonisamida, ambas drogas anticonvulsivantes, ficam na categoria “em investigação” por apresentarem resultados contraditórios em diferentes estudos (Fox et al., 2018).

Considerando o número limitado de tratamento oral para as discinesias, três estratégias mais invasivas para controle estão disponíveis: estimulação cerebral profunda (DBS), infusão subcutânea de apomorfina e infusão intra-jejunal de levodopa. DBS consiste no implante neurocirúrgico de eletrodos em áreas específicas do cérebro com vistas a estimulação elétrica. Geralmente o eletrodo é implantado no núcleo subtalâmico ou no globo pálido interno (Fasano, Daniele, and Albanese, 2012). Os efeitos positivos são decorrentes da estimulação das fibras pálido-talâmicas na região conhecida como zona incerta, modulação da ativação de circuitos dos núcleos da base relacionados a responsividade pela levodopa e redução do aporte de medicações dopaminérgicas que os pacientes passam a necessitar (Mansouri et al., 2018).

Apomorfina é o único agonista dopaminérgico de infusão subcutânea. Apresenta alta afinidade por receptores dopaminérgicos D1 e D2 e a meia-vida mais

curta dentro da sua classe medicamentosa. Seu benefício para LID parece estar relacionado a redução das demais medicações de efeito mais longo em detrimento do uso da apomorfina, apresentando estudos que mostram redução de 36% de discinesia (Grandas, 2013). Seus parafefeitos cognitivos, principalmente confusão mental e psicose, limitam seu uso em altas doses principalmente em pacientes idosos (Pessoa et al., 2018).

Infusão intra-jejunal de levodopa, semelhante a apomorfina, tem seu mecanismo de melhora da LID relacionada a sua farmacodinâmica, visto que promove manutenção de níveis plasmáticos de levodopa e conseqüentemente evita variações abruptas do aporte dopaminérgico. Necessita de implantação do seu sistema de entrega de levodopa de forma endoscópica. A taxa de desistência do método gira em torno de 20% além dos efeitos adversos relacionados à própria medicação, soma em menor grau complicações relacionados ao aparelho, como deslocamento, oclusão e remoção acidental (Tsunemi et al., 2021).

### **3. Justificativa**

A levodopa continua sendo o tratamento mais eficaz dos sintomas motores da Doença de Parkinson. Com a progressão da doença, a resposta ao tratamento muda, sendo necessário doses diárias cada vez maiores. Como resultado da evolução da doença e do incremento das doses de levodopa, há um aumento progressivo do risco de discinesia. A prevalência de discinesia é avaliada, em sua maioria, em estudos observacionais transversais, apresentando grande variação. A discinesia problemática, aquela relacionada à dor ou importante impacto funcional em atividades diárias, é um subtipo ainda pouco caracterizado, sendo a avaliação de sua prevalência ainda uma incógnita na literatura.

Considerando as opções medicamentosas restritas para tratamento medicamentoso e que as opções de tratamento invasivo tem alto custo, disponibilidade limitada, contra-indicações e efeitos adversos, o conhecimento sobre a prevalência de discinesia, seus fatores de risco e seu impacto funcional é importante para planejamento estratégico das linhas de cuidado de paciente com Doença de Parkinson, assim como estímulo a pesquisa de novos tratamentos efetivos dessa complicação.

#### 4. MARCO CONCEITUAL

Doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum. Nos últimos anos, a DP apresentou um aumento acelerado na sua prevalência (Ou et al., 2021). Com esse aumento, surgiu um enfoque sobre a discinesia induzida por levodopa, complicação frequente na evolução da doença e relacionada ao uso crônico da principal medicação no tratamento da doença. Dentre os fatores de risco, tempo de evolução da doença, duração do tratamento e dose da levodopa são os fatores mais relacionados (Warren Olanow et al., 2013; Ahlskog and Muentzer, 2001). A LID é geralmente avaliada em estudos transversais e observou-se uma tendência na sua redução nos últimos anos, porém não se tem dados mais robustos quanto à sua redução e nem seu impacto funcional nos pacientes com DP. De acordo com a experiência na prática clínica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, as discinesias são frequentes na evolução da doença e podem afetar negativamente a qualidade de vida dos pacientes, mas não há um consenso na literatura acerca do assunto.

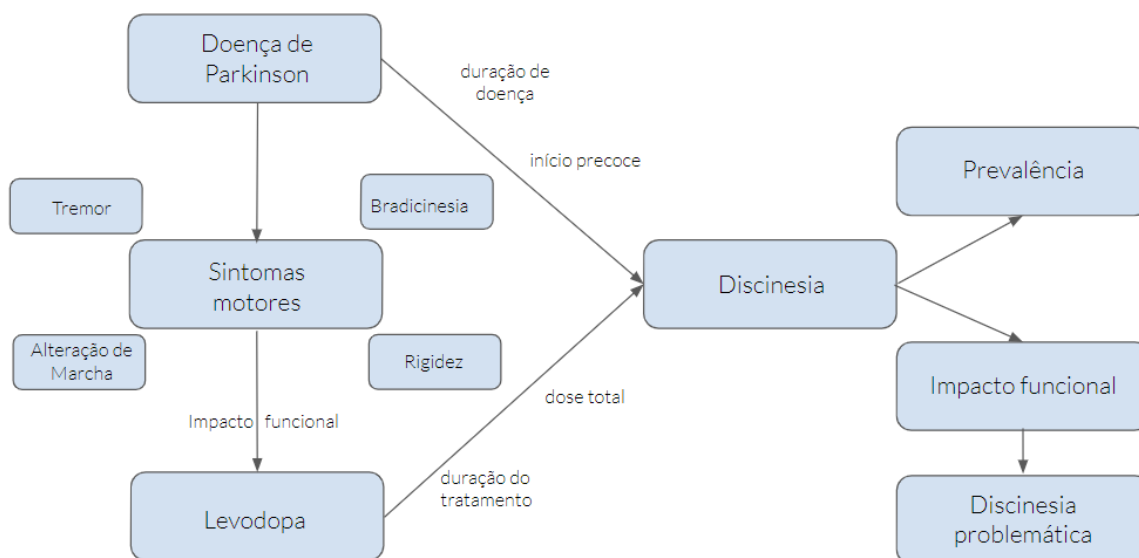


Figura 4. Marco conceitual da discinesia

## **5. Objetivos**

### 5.1 Objetivo geral

- Avaliar a prevalência da discinesia induzida por levodopa na doença de Parkinson e fatores associados.

### 5.2 Objetivos específicos

- Determinar a prevalência de discinesia induzida por levodopa na doença de Parkinson;
- Determinar a prevalência da discinesia induzida por levodopa problemática na doença de Parkinson;
- Explorar o efeito de fatores que possam interferir na prevalência de discinesia e da discinesia problemática.



## 6. Referências bibliográficas

Ahlskog, J. E., and M. D. Muentner. 2001. "Frequency of Levodopa-Related Dyskinesias and Motor Fluctuations as Estimated from the Cumulative Literature." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 16 (3): 448–58.

Amanzio, Martina, Sara Palermo, Maurizio Zibetti, Daniela Leotta, Rosalba Rosato, Giuliano Geminiani, and Leonardo Lopiano. 2014. "Self-Unawareness of Levodopa Induced Dyskinesias in Patients with Parkinson's Disease." *Brain and Cognition* 90 (October): 135–41.

A Randomized Controlled Trial Comparing Pramipexole with Levodopa in Early Parkinson's Disease: Design and Methods of the CALM-PD Study. Parkinson Study Group." 2000. *Clinical Neuropharmacology* 23 (1): 34–44.

Athulya, R. T., S. Jayakrishnan, Thomas Iype, Reeya Rajan, and Paul J. Alapatt. 2020. "Predictors of Levo-Dopa Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease." *Annals of Indian Academy of Neurology* 23 (1): 44–47.

Barbosa, Maira Tonidandel, Paulo Caramelli, Débora Palma Maia, Mauro César Quintão Cunningham, Henrique Leonardo Guerra, Maria Fernanda Lima-Costa, and Francisco Cardoso. 2006. "Parkinsonism and Parkinson's Disease in the Elderly: A Community-Based Survey in Brazil (the Bambuí Study)." *Movement Disorders*. <https://doi.org/10.1002/mds.20806>.

Beitz, Janice M. 2014. "Parkinson's Disease: A Review." *Frontiers in Bioscience* 6 (1): 65–74.

Braak, Heiko, Kelly Del Tredici, Udo Rüb, Rob A. I. de Vos, Ernst N. H. Jansen Steur, and Eva Braak. 2003. "Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease." *Neurobiology of Aging* 24 (2): 197–211.

Cenci, M. Angela, Sara Riggare, Rajesh Pahwa, David Eidelberg, and Robert A. Hauser. 2020. "Dyskinesia Matters." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 35 (3): 392–96.

Chaudhuri, Jenner, and Antonini. n.d. "Dyskinesia Matters: But Not as Much as It Used to." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*.

[https://www.researchgate.net/profile/Angelo-Antonini/publication/341436013\\_Dyskinesia\\_Matters\\_But\\_Not\\_as\\_Much\\_as\\_It\\_Used\\_to/links/603bdeb54585158939d975f5/Dyskinesia-Matters-But-Not-as-Much-as-It-Used-to.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Angelo-Antonini/publication/341436013_Dyskinesia_Matters_But_Not_as_Much_as_It_Used_to/links/603bdeb54585158939d975f5/Dyskinesia-Matters-But-Not-as-Much-as-It-Used-to.pdf).

Chaudhuri, K. Ray. 2017. *Movement Disorders Curricula*. PDF. Edited by Cristian Falup-Pecurariu, Joaquim Ferreira, and Pablo Martinez-Martin. 1st ed. Vienna, Austria: Springer.

Chaudhuri, K. Ray, Peter Jenner, and Angelo Antonini. 2019. "Should There Be Less Emphasis on Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease?" *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 34 (6): 816–19.

Chung, Eun Joo, Chang-Seok Ki, Won Yong Lee, In-Suk Kim, and Ji-Youn Kim. 2006. "Clinical Features and Gene Analysis in Korean Patients with Early-Onset Parkinson Disease." *Archives of Neurology* 63 (8): 1170–74.

Cilia, Roberto, Albert Akpalu, Fred Stephen Sarfo, Momodou Cham, Marianna Amboni, Emanuele Cereda, Margherita Fabbri, et al. 2014. "The Modern Pre-Levodopa Era of Parkinson's Disease: Insights into Motor Complications from Sub-Saharan Africa." *Brain: A Journal of Neurology* 137 (Pt 10): 2731–42.

Coelho, Miguel, Maria J. Marti, Eduardo Tolosa, Joaquim J. Ferreira, Francesc Valldeoriola, Mário Rosa, and Cristina Sampaio. 2010. "Late-Stage Parkinson's Disease: The Barcelona and Lisbon Cohort." *Journal of Neurology* 257 (9): 1524–32.

Cotzias, G. C., P. S. Papavasiliou, and R. Gellene. 1969. "Modification of Parkinsonism--Chronic Treatment with L-Dopa." *The New England Journal of Medicine* 280 (7): 337–45.

Cotzias, G. C., M. H. Van Woert, and L. M. Schiffer. 1967. "Aromatic Amino Acids and Modification of Parkinsonism." *The New England Journal of Medicine* 276 (7): 374–79.

"DATATOP: A Multicenter Controlled Clinical Trial in Early Parkinson's Disease. Parkinson Study Group." 1989. *Archives of Neurology* 46 (10): 1052–60.

"Dopamine Receptors and BDNF-Haplotypes Predict Dyskinesia in Parkinson's Disease." 2018. *Parkinsonism & Related Disorders* 47 (February): 39–44.

Duvoisin, R. C. 1974. "Variations in the 'on-off' Phenomenon." *Advances in Neurology* 5: 339–40.

Encarnacion, Elmyra V., and Robert A. Hauser. 2008. "Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: Etiology, Impact on Quality of Life, and Treatments." *European Neurology* 60 (2): 57–66.

Espay, Alberto J. 2010. "Management of Motor Complications in Parkinson Disease: Current and Emerging Therapies." *Neurologic Clinics* 28 (4): 913–25.

Fabbrini, Giovanni, Jonathan M. Brotchie, Francisco Grandas, Masahiro Nomoto, and Christopher G. Goetz. 2007. "Levodopa-Induced Dyskinesias." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 (10): 1379–89.

Fahn, S. 2006. "Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease." *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, no. 71: 1–15.

Fasano, Alfonso, Antonio Daniele, and Alberto Albanese. 2012. "Treatment of Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease with Deep Brain Stimulation." *Lancet Neurology* 11 (5): 429–42.

Fox, Susan H., Regina Katzenschlager, Shen-Yang Lim, Brandon Barton, Rob M. A. de Bie, Klaus Seppi, Miguel Coelho, Cristina Sampaio, and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. 2018. "International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 33 (8): 1248–66.

Friedman, A. 1985. "Levodopa-Induced Dyskinesia: Clinical Observations."

*Journal of Neurology* 232 (1): 29–31.

Fuente-Fernández, R. de la, P. K. Pal, F. J. Vingerhoets, A. Kishore, M. Schulzer, E. K. Mak, T. J. Ruth, B. J. Snow, D. B. Calne, and A. J. Stoessl. 2000. "Evidence for Impaired Presynaptic Dopamine Function in Parkinsonian Patients with Motor Fluctuations." *Journal of Neural Transmission* 107 (1): 49–57.

GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. 2018. "Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." *Lancet Neurology* 17 (11): 939–53.

Goetz, Christopher G. 2011. "The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 1 (1): a008862.

Grandas, Francisco. 2013. "Subcutaneous Infusions of Apomorphine: A Reappraisal of Its Therapeutic Efficacy in Advanced Parkinson's Disease." *Expert Review of Neurotherapeutics* 13 (12): 1343–53.

Hauser, R. A., J. Friedlander, T. A. Zesiewicz, C. H. Adler, L. C. Seeberger, C. F. O'Brien, E. S. Molho, and S. A. Factor. 2000. "A Home Diary to Assess Functional Status in Patients with Parkinson's Disease with Motor Fluctuations and Dyskinesia." *Clinical Neuropharmacology* 23 (2): 75–81.

Hely, Mariese A., John G. L. Morris, Wayne G. J. Reid, and Robert Trafficante. 2005. "Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: Non-L-Dopa-Responsive Problems Dominate at 15 Years." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 20 (2): 190–99.

Hong, J. Y., J. S. Oh, I. Lee, M. K. Sunwoo, J. H. Ham, J. E. Lee, Y. H. Sohn, J. S. Kim, and P. H. Lee. 2014. "Presynaptic Dopamine Depletion Predicts Levodopa-Induced Dyskinesia in de Novo Parkinson Disease." *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000385>.

Hughes, A. J., S. E. Daniel, L. Kilford, and A. J. Lees. 1992. "Accuracy of Clinical Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease: A Clinico-Pathological Study of 100 Cases." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 55 (3): 181–84.

Hung, S. W., G. M. Adeli, T. Arenovich, S. H. Fox, and A. E. Lang. 2010. "Patient Perception of Dyskinesia in Parkinson's Disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 81 (10): 1112–15.

Jankovic, Joseph, Mark Hallett, Michael S. Okun, Cynthia L. Comella, and Stanley Fahn. 2021. *Principles and Practice of Movement Disorders E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Ku, Stephen, and Graham A. Glass. 2010. "Age of Parkinson's Disease Onset as a Predictor for the Development of Dyskinesia." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25 (9): 1177–82.

Lau, Lonneke M. L. de, and Monique M. B. Breteler. 2006. "Epidemiology of Parkinson's Disease." *Lancet Neurology* 5 (6): 525–35.

Li, Jiping, Shanshan Mei, Xiaofei Jia, and Yuqing Zhang. 2021. "Evaluation of the Direct Effect of Bilateral Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus on Levodopa-Induced On-Dyskinesia in Parkinson's Disease." *Frontiers in Neurology* 12 (April): 595741.

Loonen, Anton J. M., and Svetlana A. Ivanova. 2013. "New Insights into the Mechanism of Drug-Induced Dyskinesia." *CNS Spectrums* 18 (1): 15–20.

Manson, Alice, Paola Stirpe, and Anette Schrag. 2012. "Levodopa-Induced-Dyskinesias Clinical Features, Incidence, Risk Factors, Management and Impact on Quality of Life." *Journal of Parkinson's Disease* 2 (3): 189–98.

Mansouri, Alireza, Shervin Taslimi, Jetan H. Badhiwala, Christopher D. Witiw, Farshad Nassiri, Vincent J. J. Odekerken, Rob M. A. De Bie, et al. 2018. "Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Meta-Analysis of Results of Randomized Trials at Varying Lengths of Follow-Up." *Journal of Neurosurgery*. <https://doi.org/10.3171/2016.11.jns16715>.

Manyam, Bala V. 1990. "Paralysis Agitans and Levodopa in ?Ayurveda?: Ancient Indian Medical Treatise." *Movement Disorders*. <https://doi.org/10.1002/mds.870050112>.

Marras, Connie, Anthony Lang, Murray Krahn, George Tomlinson, Gary Naglie, and Parkinson Study Group. 2004. "Quality of Life in Early Parkinson's Disease: Impact of Dyskinesias and Motor Fluctuations." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 19 (1): 22–28.

Matarazzo, Michele, Alexandra Perez-Soriano, and A. Jon Stoessl. 2018. "Dyskinesias and Levodopa Therapy: Why Wait?" *Journal of Neural Transmission* 125 (8): 1119–30.

Müller, T., D. Woitalla, H. Russ, K. Hock, and D. A. Haeger. 2007. "Prevalence and Treatment Strategies of Dyskinesia in Patients with Parkinson's Disease." *Journal of Neural Transmission* 114 (8): 1023–26.

Olanow, C. Warren, Daniel P. Perl, George N. DeMartino, and Kevin St P. McNaught. 2004. "Lewy-Body Formation Is an Aggresome-Related Process: A Hypothesis." *Lancet Neurology* 3 (8): 496–503.

Onofrij, M., C. Paci, and A. Thomas. 1998. "Sudden Appearance of Invalidating Dyskinesia-Dystonia and off Fluctuations after the Introduction of Levodopa in Two Dopaminomimetic Drug Naive Patients with Stage IV Parkinson's Disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 65 (4): 605–6.

Ou, Zejin, Jing Pan, Shihao Tang, Danping Duan, Danfeng Yu, Huiqi Nong, and Zhi Wang. 2021. "Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019." *Frontiers in Public Health* 9 (December): 776847.

Parkinson, James. 2002. "An Essay on the Shaking Palsy. 1817." *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 14 (2): 223–36; discussion 222.

Pessoa, Renata Ramina, Adriana Moro, Renato Puppi Munhoz, Hélio A. G. Teive, and Andrew J. Lees. 2018. "Apomorphine in the Treatment of Parkinson's Disease: A Review." *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 76 (12): 840–48.

Pietracupa, Sara, Alfonso Fasano, Giovanni Fabbrini, Marianna Sarchioto, Maria Bloise, Anna Latorre, Marta Altieri, Matteo Bologna, and Alfredo Berardelli.

2013. "Poor Self-Awareness of Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: Clinical Features and Mechanisms." *Parkinsonism & Related Disorders* 19 (11): 1004–8.

Politis, Marios, Kit Wu, Clare Loane, David J. Brooks, Lorenzo Kiferle, Federico E. Turkheimer, Peter Bain, Sophie Molloy, and Paola Piccini. 2014. "Serotonergic Mechanisms Responsible for Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease Patients." *The Journal of Clinical Investigation* 124 (3): 1340–49.

Postuma, Ronald B., Daniela Berg, Matthew Stern, Werner Poewe, C. Warren Olanow, Wolfgang Oertel, José Obeso, et al. 2015. "MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 30 (12): 1591–1601.

Prashanth, L. K., Susan Fox, and Wassilios G. Meissner. 2011. "L-Dopa-Induced Dyskinesia-Clinical Presentation, Genetics, and Treatment." *International Review of Neurobiology* 98: 31–54.

Pringsheim, Tamara, Nathalie Jette, Alexandra Frolkis, and Thomas D. L. Steeves. 2014. "The Prevalence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 29 (13): 1583–90.

Reddy, Sumanth P., Mariana P. Socal, Carlos Roberto de Mello Rieder, and Artur Francisco Schumacher-Schuh. 2019. "Parkinson's Disease-associated Dyskinesia in Countries with Low Access to Levodopa-sparing Regimens." *Movement Disorders*. <https://doi.org/10.1002/mds.27891>.

Sitek, Emilia J., Witold Soltan, Darius Wieczorek, Piotr Robowski, Michal Schinwelski, and Jaroslaw Slawek. 2011. "Assessing Self-Awareness of Dyskinesias in Parkinson's Disease through Movie Materials." *Functional Neurology* 26 (3): 121–26.

Tran, Tai N., Trang N. N. Vo, Karen Frei, and Daniel D. Truong. 2018. "Levodopa-Induced Dyskinesia: Clinical Features, Incidence, and Risk Factors." *Journal of Neural Transmission* 125 (8): 1109–17.

Troiano, A. R., R. de la Fuente-Fernandez, V. Sossi, M. Schulzer, E. Mak, T. J. Ruth, and A. J. Stoessl. 2009. "PET Demonstrates Reduced Dopamine Transporter Expression in PD with Dyskinesias." *Neurology* 72 (14): 1211–16.

Tsunemi, Taiji, Genko Oyama, Shinji Saiki, Taku Hatano, Jiro Fukae, Yasushi Shimo, and Nobutaka Hattori. 2021. "Intrajejunal Infusion of Levodopa/Carbidopa for Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 36 (8): 1759–71.

Wakabayashi, Koichi, Kunikazu Tanji, Saori Odagiri, Yasuo Miki, Fumiaki Mori, and Hitoshi Takahashi. 2013. "The Lewy Body in Parkinson's Disease and Related Neurodegenerative Disorders." *Molecular Neurobiology* 47 (2): 495–508.

Warren Olanow, C., Karl Kieburtz, Olivier Rascol, Werner Poewe, Anthony H. Schapira, Murat Emre, Helena Nissinen, Mika Leinonen, Fabrizio Stocchi, and Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD) Investigators. 2013. "Factors Predictive of the Development of Levodopa-Induced

Dyskinesia and Wearing-off in Parkinson's Disease." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (8): 1064–71.

Wolf, Elisabeth, Klaus Seppi, Regina Katzenschlager, Guenter Hochschorner, Gerhard Ransmayr, Petra Schwingenschuh, Erwin Ott, et al. 2010. "Long-Term Antidyskinetic Efficacy of Amantadine in Parkinson's Disease." *Movement Disorders*. <https://doi.org/10.1002/mds.23034>.

Wolf, M. A., R. Yassa, and P. M. Llorca. 1993. "[Neuroleptic-induced movement disorders: historical perspectives]." *L'Encephale* 19 (6): 657–61.

Xie, Tao, Rui Guan, Julia Staisch, Vernon L. Towle, and Peter Warnke. 2015. "Respiratory Dyskinesia in a Patient with Parkinson Disease Successfully Treated with STN DBS." *Neurology* 85 (5): 479–80.

## Appendix 4 - PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Yes (P.30)
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	Yes (P.31)
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	Yes (P.31)
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	Yes (P.33)
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	Yes (P.33)
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	Yes (P.33)
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	Yes (P.33)
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Yes (P.33)
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	Yes (P.34)
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	Yes (P.34)
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	Yes (P.34)
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	Yes (P.34)
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	Yes (P.34)

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	Yes (P.34)
----------------------	----	---	------------

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	Yes (P.34)
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	Yes (P.34)
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	Yes (P. 34)
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Yes (P. 34)
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	Yes (P.34)
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	NA
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Yes (P. 35)
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	Yes (P.37)
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	Yes (p.38)
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	Yes (p.39)
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	Yes (P.44)
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	Yes ( P.45)
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	NA