

DOENÇA DE PARKINSON

Actualização Clínica

João MASSANO

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é uma situação frequente, que provoca grande diminuição da qualidade de vida dos doentes e acarreta custos sociais, familiares e económicos elevados. O diagnóstico é feito essencialmente com base na clínica e há um extenso conjunto de diagnósticos diferenciais, pelo que é fundamental saber reconhecer o quadro clínico típico da DP, sendo então possível proceder ao tratamento eficaz, com o intuito de melhorar a incapacidade e a qualidade de vida dos doentes. Esta revisão, alicerçada em conhecimentos baseados na evidência e na experiência clínica, aborda a patogénese, o quadro clínico, a metodologia do diagnóstico e os conceitos actuais no tratamento da DP, de uma forma pragmática e actual.

SUMMARY

PARKINSON'S DISEASE

A Clinical Update

Parkinson's disease (PD) is a common disorder that causes a marked decrease in the quality of life of patients and implies high costs at the social, familiar and economic levels. The diagnosis is essentially achieved on clinical grounds and there is an extensive list of possible differential diagnoses, thus being fundamental to recognize the typical clinical features of PD, and then proceed to effective treatment, thus improving disability and the quality of life of patients. This review article, built on evidence-based knowledge and clinical experience, approaches pathogenesis, clinical features, the diagnostic methodology and current concepts in the treatment of PD in a pragmatic and updated manner.

J.M.: Serviço de Neurologia.
Centro Hospitalar de São João/
Faculdade de Medicina da Uni-
versidade do Porto. Porto. Por-
tugal

INTRODUÇÃO

Passados quase duzentos anos sobre a publicação de *An Essay On The Shaking Palsy*¹, onde James Parkinson magistralmente descreveu a doença que Jean-Martin Charcot denominou mais tarde de “Doença de Parkinson” (DP), muito mudou no panorama do conhecimento científico sobre esta doença. A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente em todo o mundo, sendo apenas superada pela Doença de Alzheimer², mas a sua epidemiologia exacta não tem sido fácil de determinar, uma vez que os estudos publicados apresentam grande heterogeneidade metodológica. A incidência média mais consensual é de 15-20 casos por 100 mil habitantes por ano³ e a prevalência apurada na Europa varia entre 65.6 e 12500 por 100 mil habitantes (75 a 300 serão os números mais aceites), consoante as regiões e os critérios de diagnóstico utilizados⁴; pensa-se que cerca de 1% da população acima dos 65 anos terá DP clinicamente evidente. Esta é mais prevalente nos homens (relação de cerca de 3:2) e parece haver um pico de incidência aos 60-65 anos, mas há dados que sugerem um aumento desta mesmo após os 80 anos³. Algumas projecções apontam para um grande aumento da prevalência da DP nas próximas décadas⁵, pelo que os custos económicos directos e indirectos devido à doença permanecerão consideráveis^{2,5}.

Quadro 1 – Formas hereditárias monogénicas de Doença de Parkinson^{9,10,11}. PARK1, 3, 4, 5 e 8 são de transmissão autossómica dominante (AD), enquanto PARK6 e 7 são de transmissão autossómica recessiva (AR); PARK2 é essencialmente de transmissão AR, mas poderá haver casos de transmissão AD. Considera-se DP de início precoce se os sintomas surgem até aos 40 anos de idade e juvenil se até aos 21 anos⁹.

Proteína		Comentários
PARK1 e 4	Alfa-sinucleína	Mutações (PARK1) e multiplicações (PARK4) no gene <i>SNCA</i> ; DP de início precoce (cerca dos 40 anos); demência é frequente.
PARK2	Parkina	DP de início precoce (tipicamente 30-40 anos), raramente início juvenil; progressão lenta da doença e excelente resposta à levodopa; pode haver distonia proeminente desde as fases iniciais, sobretudo no pé (diagnóstico diferencial: distonia responsiva à dopa); susceptibilidade precoce às discinésias induzidas por levodopa e fenómeno de <i>wearing-off</i> ; benefício com o sono e flutuação diurna; hiperreflexia; deterioração cognitiva não é típica. Ausência de corpos de Lewy.
PARK3	Não identificada	Fenótipo semelhante à DP esporádica. O gene implicado poderá não causar uma verdadeira forma monogénica de DP e ser apenas um factor modificador da idade de início dos sintomas (em estudo).
PARK5	UCHL1	Apenas uma família descrita. Fenótipo semelhante à DP esporádica.
PARK6	PINK1	DP de início precoce (30-40 anos), raramente início juvenil; progressão lenta e excelente resposta à levodopa; frequentemente há alterações psiquiátricas; deterioração cognitiva é rara. Mais frequente que PARK7 mas menos que PARK2. Histopatologia: corpos de Lewy.
PARK7	DJ-1	Forma rara. DP de início precoce (30-40 anos), raramente início juvenil; fenótipo com muitas semelhanças com PARK6 e por vezes PARK2; por vezes distonia dos membros ou blefarospasmo.
PARK8	LRRK2 (dardarina)	Fenótipo semelhante à DP esporádica, incluindo idade de início. Elevada prevalência em judeus Ashkenazi, no Norte de África e, provavelmente, também em Portugal.

Alguns factores parecem aumentar o risco de DP, nomeadamente exposição a pesticidas, algumas toxinas e chumbo, hipertensão arterial e ooforectomia^{5,6}. Por outro lado, o risco decresce nas pessoas expostas ao tabaco, nos consumidores de chá (verde ou preto) ou café, nas mulheres que tomam estrogénios após a menopausa^{5,6} e nos indivíduos com níveis séricos elevados de ácido úrico (sobretudo homens)^{5,7}. Foi também encontrada uma associação entre níveis mais elevados de ácido úrico no sangue ou líquido céfalo-raquidiano e uma menor taxa de progressão clínica da doença⁷. A presença de mutações em heterozigotia do gene *GBA* foi recentemente apontada como um importante factor de risco para DP. Este gene codifica a enzima lisossomal glucocerebrosidase e, quando mutado em homozigotia, leva ao aparecimento de doença de Gaucher, que é particularmente prevalente em populações de judeus Ashkenazi. Este poderá ser, quantitativamente, o mais importante factor de risco para DP na população geral⁸.

Etiopatogénese da Doença de Parkinson

A patogénese da DP permanece incompletamente conhecida, mas a contribuição da genética molecular tem sido determinante, porque permitiu abrir novas vias de exploração de proteínas, vias metabólicas e outros processos celulares envolvidos. No entanto, as formas hereditárias de DP (denominadas de “PARK” e

numeradas sequencialmente) representam uma minoria de casos da doença, cujas características particulares podem levantar a suspeita do diagnóstico específico (quadro 1).

A DP resulta provavelmente de complexas interações entre factores genéticos e ambientais e os processos patológicos implicados envolvem disfunção mitocondrial, stress oxidativo, inflamação e excitotoxicidade. Dá-se a deposição de uma proteína anómala, a alfa-sinucleína, que forma os corpos de Lewy, a marca patológica da DP (excepto nalgumas formas de início precoce) e surge degenerescência de neurónios dopaminérgicos na *substantia nigra pars compacta*, com consequente diminuição da dopamina no estriado⁹⁻¹³. A deposição dos corpos de Lewy segue uma ordem relativamente definida na progressão da doença, iniciando-se provavelmente anos antes do aparecimento dos sintomas motores no bulbo olfativo e tronco cerebral, e estendendo-se progressivamente até outras regiões cerebrais, o que está de acordo com a clínica e a história natural da doença¹².

QUADRO CLÍNICO

Sintomas motores

A DP é a causa mais frequente de “parkinsonismo”. Esta designação é fenomenológica e sindrómica, podendo surgir em várias patologias. O parkinsonismo caracteriza-se por^{10,13,14}.

1) Acinésia (também chamada de bradicinésia): diminuição progressiva da velocidade e/ou da amplitude do movimento, o que distingue a acinésia de outras causas de lentidão, como a espasticidade. Observa-se pedindo ao doente para fazer movimentos alternados e repetidos, o mais rápido e amplamente possível (e.g. bater o polegar e o indicador, bater com o calcanhar no chão). A acinésia pode culminar numa interrupção completa do movimento (bloqueios motores, ou *freezing*). Outras manifestações de acinésia são a hipomímia (face inexpressiva ou imóvel), a hipofonese (voz com menor volume) e a micrografia (caligrafia mais pequena, por vezes imperceptível).

2) Rigidez: sensação de resistência na movimentação passiva de um membro, ao longo de todo o movimento, na flexão e na extensão. Não é alterada pela velocidade da movimentação e aumenta com a movimentação activa simultânea de outro membro (manobra “de activação” ou de Froment).

3) Tremor de repouso: tremor que ocorre com os membros relaxados e apoiados numa superfície, sem a acção da gravidade. O mais típico da DP, nem sempre presente em todos os doentes, é o “tremor a contar moedas” (*pill-rolling* na literatura anglo-saxónica), caracterizado por movimentos simultâneos de adução-abdução do polegar e flexão-extensão dos

restantes dedos. Pode surgir um tremor semelhante ao de repouso ao fim de uns segundos de o doente esticar os braços (“re-emergente”), que tem o mesmo valor clínico do primeiro. Por vezes há tremor de repouso isolado, em flexão-extensão, do polegar. A rigidez “em roda dentada” sente-se na movimentação passiva do membro afectado e resulta da conjugação de tremor e rigidez. Pode haver também um tremor postural de frequência mais rápida que o de repouso (sem valor para o diagnóstico, ao contrário do de repouso), bem como tremor da língua ou do mento; o tremor da cabeça é excepcionalmente raro na DP e deve colocar o diagnóstico em dúvida.

4) Alterações posturais e da marcha: a postura é flectida, por vezes de forma muito acentuada (camptocórmia), mas rectifica em decúbito, o que a distingue das deformidades ósteo-articulares da coluna vertebral (e.g. cifose dorsal). A marcha é lenta, os passos pequenos, há redução do balanceio dos membros superiores e pode surgir festinação (os passos sucedem-se como se o doente corresse constantemente atrás do próprio centro de gravidade); as voltas são lentas e feitas à custa de múltiplos pequenos passos; durante a marcha os pés podem ficar “colados” ao chão (bloqueios da marcha), sobretudo no início da mesma, nas voltas e ao passar em locais com menos espaço ou com muita gente em redor do doente. A diminuição de reflexos posturais pode contribuir para as quedas.

O parkinsonismo pode ter inúmeras causas para além da DP (quadro 2), mas o parkinsonismo da DP (dito “típico”) tende a ter características próprias: os sintomas apresentam-se, e progridem pelo menos durante alguns anos predominantemente de um lado do corpo, havendo envolvimento da marcha e instabilidade postural em fases mais avançadas. O tremor “a contar moedas”, quando presente, é muito sugestivo de DP. Na observação clínica não são detectáveis alterações patológicas nos movimentos oculares. As situações mais frequentemente confundidas com DP são o parkinsonismo vascular e o iatrogénico, alguns tremores (essencial e distónico), a Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS), a Demência com Corpos de Lewy, a Paralisia Supranuclear Progressiva tipo parkinsonismo (PSP-P) e a Degenerescência Córtico-Basal. A taxa de erro de diagnóstico pode ser de 10-20%, consoante as populações estudadas e o grau de diferenciação do médico que faz o diagnóstico^{10,13,14}.

Sintomas não motores

Cada vez mais se reconhece a importância dos “sintomas não motores” (SNM) da DP, que têm grande impacto na qualidade de vida dos doentes. Estes sintomas estão relacionados com os processos patológicos da doença, integram o quadro clínico

Quadro 2 – Causas de parkinsonismo, para além da Doença de Parkinson. A maioria destas situações têm características fenotípicas próprias e o parkinsonismo pode até ser uma característica clínica menor.

1) Causas heredo-degenerativas:

Demência com Corpos de Lewy, Atrofia de Múltiplos Sistemas, Paralisia Supranuclear Progressiva, Degenerescência Córtico-Basal, Síndrome de Tremor e Ataxia ligada ao X-Frágil (FXTAS), Distonia com Parkinsonismo ligado ao X (DYT3), Distonia Responsiva à Dopa (DYT5), Síndrome Rapidamente Progressiva de Distonia e Parkinsonismo (DYT12), Síndrome Autossómica Recessiva de Parkinsonismo e Distonia (DYT16), Síndrome de Distonia e Parkinsonismo ligada a Mutações de *SLC6A3*, Neurodegenerescência Cerebral com Deposição de Ferro (NBIA, incluindo PKAN, mutações *PLA2G6* ou *PARK 14*, Aceruloplasminemia, Neuroferritinopatia e mutações *FA2H*), Síndromes Pálido-Piramidais (incluindo Doença de Kufor-Rakeb ou *PARK9* e Neurodegenerescência Associada a *FBXO7* ou *PARK15*), Síndrome SENDA, Doença de Huntington (sobretudo variante de Westphal), Doença Huntington-like tipo 2, Doença de Fahr, Neuroacantocitose, Demência Frontotemporal com Parkinsonismo, Doença de Alzheimer, algumas Ataxias Espinho-Cerebelosas (*SCA3*, *SCA6*, *SCA8*, *SCA13*, *SCA17*), Atrofia Dentado-Rubro-Pálido-Luisiana (DRPLA), algumas Paraparesias Espásticas Hereditárias (SPG11, SPG15), Doenças de Príodes (Creutzfeldt-Jakob, Gertsman-Straussler-Scheinker), Complexo de Parkinsonismo-Demência-Esclerose Lateral Amiotrófica de Guam (Lytic-Bodig), Doença de Inclusões Intraneuronais Citoplasmáticas, Doença de Inclusões de Corpos de Neurofilamentos.

2) Secundário a lesão estrutural:

Doença vascular cerebral, lesões infecciosas cerebrais (e.g. criptococose), neurosífilis, parkinsonismo pós-encefalítico (e.g. encefalite letárgica, encefalite japonesa B), encefalopatia pós-anóxica, traumatismos (e.g. *dementia pugilistica*), tóxicos (MPTP, efedrona, manganésio, monóxido carbono, cianeto, metanol), doenças metabólicas (Wilson, Niemann-Pick tipo C, Gaucher, gangliosidose GM1, fenilcetonúria, xantomatose cérebro-tendinosa, citopatias mitocondriais com necrose do estriado, lipofuscinose neuronal ceróide), calcificação secundária dos gânglios da base (Síndrome de Fahr), degenerescência hepato-cerebral adquirida, síndrome hemiparkinsonismo-hemiatrofia, hidrocefalia, neoplasias intracranianas.

3) Iatrogénico:

Fármacos de alto risco (antipsicóticos típicos, como haloperidol e clorpromazina, e risperidona; metoclopramida, tetrabenazina; reserpina; alfa-metildopa), de risco intermédio (risperidona em dose baixa, clozapina; flunarizina, cinarizina, verapamil; ácido valpróico; lítio) e de baixo risco (diltiazem, captopril; amiodarona; ciclosporina, tacrolimus; fluoxetina, antidepressivos tricíclicos; co-trimoxazol; anfotericina-B; aciclovir, vidarabina; talidomida, ifosfamida, citarabina; lovastatina; donepezil; outros).

4) Funcional (psicogénico)

da mesma e alguns podem surgir anos antes dos sintomas motores (a chamada “fase pré-motora” da DP^{11,12}). Alguns dos SNM mais importantes na DP são¹³⁻¹⁶: hipósmia, disautonomia (hipotensão ortostática, sialorreia, alterações urinárias, obstipação, hipersudorese e disfunção erétil), alterações do sono (insónia, perturbação do comportamento do sono REM ou RBD, movimentos periódicos dos membros no sono, síndrome de pernas inquietas, sonolência diurna excessiva), deterioração cognitiva (da deterioração ligeira até à demência, sobretudo nas fases avançadas da doença^{16,17}), depressão, apatia, ansiedade, fadiga, dor, disfunção sexual (de etiologia multifactorial: disautonomia, incapacidade motora, depressão, fadiga, dor), alterações psicóticas (sobretudo alucinações visuais complexas, bem formadas e coloridas, como pessoas ou animais) e perturbações do controlo dos impulsos (compras compulsivas, jogo patológico, hiperfagia compulsiva, generosidade incontrolada, hipersexualidade e comportamentos motores repetitivos sem propósito ou *punding*) surgindo estes últimos geralmente como efeitos adversos da medicação dopaminérgica..

Como diagnosticar a Doença de Parkinson

O diagnóstico de DP é clínico^{10,13,14}, não havendo actualmente nenhum teste ou biomarcador que consiga revelar o diagnóstico com certeza. Assim, é essencial demonstrar a existência de parkinsonismo e, em primeiro lugar, de verdadeira bradicinésia. A apresentação clínica inicial da DP pode ser uma perda de destreza manual, uma perna a “arrastar”, um braço que balanceia menos na marcha, tremor unilateral, ombro doloroso, ou fadiga anormal. Depois de explicadas as manifestações clínicas da DP ao doente e à família estes indicam ocasionalmente a presença de vários sintomas desde há anos, como “sono agitado” (RBD), depressão ou disautonomia. Na segunda fase do processo de diagnóstico são rastreadas e excluídas outras causas para o parkinsonismo. A colheita cuidadosa da história clínica é essencial e deve incluir a revisão metódica do consumo actual e prévio de fármacos (ver quadro 2), sobretudo antipsicóticos. Segue-se um exame neurológico detalhado e a pesquisa de alterações sistémicas que possam sugerir a causa do parkinsonismo (e.g. hepatomegalia pode favorecer o diagnóstico de doença de Wilson ou de Niemann-Pick tipo C). Os sinais da doença podem por vezes ser observados no momento em que o doente entra no consultório, mas noutras situações é necessário um

Quadro 3 – Sinais clínicos que devem alertar para a possibilidade de causa alternativa à DP para o parkinsonismo (“red flags”).

Simetria dos sintomas, principalmente no início da doença;

Marcadas alterações axiais ou dos membros inferiores, principalmente nas fases iniciais;

Alterações posturais ou quedas frequentes nas fases iniciais, principalmente no primeiro ano de doença;

Agravamento clínico rápido da doença (progressão para estadio 3 de Hoehn & Yahr²⁰ em menos de 3 anos);

Ausência de tremor (ao longo de todo o curso da doença);

Outra alteração de movimento associada (mioclonias, coreia, tics, distonia precoce – ver quadro 1 para excepções);

Alterações dos movimentos oculares (e.g. paralisia supranuclear do olhar, hipometria das sacadas);

Alterações piramidais ou cerebelosas;

Sintomas bulbares ou pseudobulbares;

Presença de alterações sensitivas corticais (agrafestesia, astereognosia), apraxia ou *alien limb* (membro sentido pelo doente como “estranho” ou ausente, que pode ter acção autónoma e até interferir com a acção do membro contra-lateral);

Demência ou psicose grave nas fases iniciais, principalmente no primeiro ano de doença;

Disautonomia marcada nas fases iniciais;

Resposta clínica insuficiente à levodopa em dose adequada.

exame bastante detalhado para documentar as alterações clínicas. A investigação complementar auxilia no rastreio de causas secundárias para o parkinsonismo e os exames de neuroimagem estrutural cerebral permitem a exclusão de lesões macro-estruturais que possam ser a causa ou contribuir para o quadro clínico, sendo possível, por vezes, encontrar sinais sugestivos da etiologia do parkinsonismo na ressonância magnética cerebral, como por exemplo o “sinal da cruz” na AMS¹⁸. O SPECT-ioflupano (DaTscan®) pode confirmar o diagnóstico de parkinsonismo degenerativo, mas não indica a etiologia específica do mesmo¹⁹; o custo deste exame é extremamente elevado, pelo que apenas em circunstâncias bem fundamentadas deverá ser solicitado, de preferência por um perito em Doenças do Movimento. As suspeitas clínicas específicas guiam a solicitação de investigações adicionais e alguns achados clínicos devem alertar para um diagnóstico alternativo à DP (quadro 3). Como forma de fundamentar o diagnóstico de DP, devem identificar-se os critérios de diagnóstico clínico da doença: presença de bradicinésia mais uma das outras características, no mínimo (rigidez, tremor de repouso com frequência 4-6Hz, instabilidade postural). Esta é a metodologia de diagnóstico expressa nos *UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank Clinical Criteria*^{10,13}, que apresentam sensibilidade de 90.4% e especificidade de 98.1%. Um dos critérios de exclusão, outrora utilizado, não deve ser tido em conta no moderno processo de diagnóstico (“mais do que um familiar afectado”), porque a DP pode ser hereditária, como anteriormente referido. Em muitos casos alcança-se o diagnóstico com base na clínica e resposta à levodopa. Por vezes é útil verificar a resposta clínica aguda à administração de uma dose supra-terapêutica

de levodopa oral (“prova da dopa”).

Terapêutica e evolução da doença

Não existe cura para a DP, nem nenhuma terapêutica demonstrou até à data capacidade clara para atrasar a progressão da doença, pelo que o tratamento actual é sintomático. Assim, não é obrigatório iniciar a terapêutica no momento do diagnóstico, devendo esta decisão ser guiada pelo impacto dos sintomas na vida do doente, mas o início da terapêutica não deve ser protelado em demasia, pelo risco de deterioração da qualidade de vida da pessoa afectada^{13,14,21,22}; é essencial explicar esta situação ao doente e família. A escolha do tratamento deve ser baseada nos sintomas específicos, idade e estado cognitivo do doente, e outros factores. Podem ser implementadas terapêuticas não farmacológicas (e.g. fisioterapia), que encontram menor suporte na Medicina Baseada na Evidência (MBE) do que os fármacos utilizados actualmente no tratamento dos sintomas motores da DP. Estes são:

- Levodopa, associada a um inibidor da dopa-descarboxilase periférica (carbidopa ou benserazida);
- Agonistas dopaminérgicos: ergotamínicos (e.g. bromocriptina, pergolide, di-hidroergocriptina) e não ergotamínicos (piribedil, ropinirol, pramipexol);
- Inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B): selegilina, rasagilina;
- Inibidores da catecol-orto-metil-transferase (COMT): tolcapone, entacapone;
- Anticolinérgicos: tri-hexifenidilo, biperideno;
- Modulador do glutamato: amantadina.

O medicamento com maior eficácia nos sintomas

motores é a levodopa, cuja descoberta há várias décadas representou o grande salto qualitativo no tratamento da DP²¹. No entanto, a levodopa está associada ao aparecimento de complicações motoras a prazo^{10,13,14,21,22}, nomeadamente discinésias de pico de dose (movimentos involuntários coreico-distónicos que surgem no período de resposta à terapêutica dopaminérgica, ou períodos *on*), *wearing-off* (agravamento motor previsível antes da toma seguinte), *delayed-on* (aumento do tempo para o início do benefício clínico), *no-on* (inexistência de resposta à medicação dopaminérgica) e períodos *off* súbitos. A distonia do período *off* aparece normalmente no pé mais afectado pelo parkinsonismo, antes da primeira dose diária de dopa, reaparecendo muitas vezes nos períodos de *wearing-off* ao longo do dia. Estas complicações diminuem marcadamente a qualidade de vida dos doentes e surgem geralmente ao fim de poucos anos do início da terapêutica dopaminérgica. Alguns estudos de duração relativamente curta (3-5 anos) em relação à sobrevivência expectável do doente demonstraram um risco maior de flutuações motoras com a levodopa do que com agonistas dopaminérgicos. No entanto, foram divulgados alguns dados mais recentes de estudos mais longos que contrariam esta concepção, parecendo haver um risco similar a longo prazo com os dois tipos de fármacos, havendo provavelmente benefícios motores adicionais nos doentes tratados com levodopa²³. O mecanismo que está na base do aparecimento das complicações motoras não é perfeitamente conhecido, mas pensa-se que a actual impossibilidade de mimetizar uma estimulação dopaminérgica fisiológica contínua tem um papel fundamental. Os agonistas dopaminérgicos têm custos mais elevados que a levodopa e um risco acrescido de sonolência diurna (por vezes com adormecimento súbito), edema dos membros inferiores, fibrose (apenas com os ergotamínicos: retroperitoneal, pleuro-pulmonar, valvular cardíaca), perturbações do controlo dos impulsos e psicose²³. É sempre necessário avisar o doente acerca da possibilidade destes efeitos adversos e perguntar activamente acerca dos mesmos nas consultas, pois muitos doentes não os referem espontaneamente. Deve manter-se a dose mínima eficaz de medicação dopaminérgica tanto tempo quanto possível, podendo utilizar-se desde o início da terapêutica um inibidor da MAO-B, em monoterapia ou associação. Tanto os inibidores da MAO-B como os da COMT podem ser úteis na redução dos períodos de *wearing-off* e tempo total de *off* durante o dia. A amantadina pode ter alguma eficácia como anti-discinético e melhorar o jogo patológico. Os anticolinérgicos estão indicados em doentes mais novos (sempre abaixo dos 70 anos de idade), sem

disfunção cognitiva e com formas tremóricas da doença; não têm efeito clínico significativo sobre os outros sintomas motores da DP, mas há um risco de provocarem efeitos adversos anticolinérgicos como confusão, boca seca, retenção urinária e precipitação de crises de glaucoma. A primidona e o propranolol podem auxiliar no tratamento do tremor, sobretudo de acção; a clozapina poderá ser um último recurso de utilização excepcional neste contexto, dado o risco de toxicidade hematológica grave e a necessidade de monitorização frequente da contagem de neutrófilos.

Os dados baseados na evidência relativamente ao tratamento dos SNM são menos sólidos²⁴, com excepção da demência^{25,26}. A terapêutica pode ser bastante difícil, até porque os fármacos dirigidos aos sintomas motores podem agravar alguns dos SNM, nomeadamente a disautonomia e a psicose. Sempre que possível devem usar-se medidas terapêuticas não farmacológicas e otimizar a terapêutica dos sintomas motores. Algumas intervenções farmacológicas possíveis nos SNM são^{10,15}:

- Insónia: zolpidem, trazodone, clonazepam;
- Depressão: antidepressivos (inibidores selectivos da recaptção da serotonina, tricíclicos);
- RBD: clonazepam, melatonina;
- Fadiga: selegilina ou amantadina;
- Disfunção eréctil: inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil), redução ou suspensão de fármacos serotoninérgicos (e.g. antidepressivos);
- Hipotensão ortostática: midodrina, fludrocortisona;
- Obstipação: laxantes (sene, bisacodil, outros);
- Hiperreflexia do detrusor: cloreto de tróspio, oxibutinina;
- Demência: inibidores das colinesterases (sobretudo rivastigmina^{16,25} ou memantina²⁶);
- Sintomas psicóticos: quetiapina ou clozapina, e/ou redução da medicação dopaminérgica e/ou anticolinérgica;
- Perturbações do controlo dos impulsos: reduzir fármacos dopaminérgicos (sobretudo agonistas), amantadina.

A DP é uma doença algo heterogénea desde a sua apresentação inicial e durante toda a evolução clínica, que é geralmente lenta, muitas vezes ao longo de mais de 10 anos, sendo a progressão mais rápida nos doentes com maior instabilidade postural e alterações da marcha^{13,14,27}. É de esperar uma resposta motora boa ou muito boa à levodopa nos primeiros anos de doença (70 a 100%) e muitos doentes podem não precisar de mais de 300-600mg/dia deste fármaco durante esse período de tempo. A mortalidade está

aumentada na DP comparativamente a populações saudáveis com a mesma idade, mas a introdução de levodopa aumentou a longevidade dos doentes, provavelmente pela diminuição de complicações decorrentes da imobilidade prolongada e do risco de quedas. Os maiores obstáculos a uma qualidade de vida satisfatória são os sintomas não motores (sobretudo demência e psicose), as complicações motoras e outros efeitos adversos farmacológicos. Sempre que haja um agravamento mais ou menos súbito do quadro clínico (motor e/ou não motor) devem ser rastreadas causas potenciais para a intercorrência, nomeadamente infecções (e.g. do tracto urinário), iatrogenia (e.g. fármacos psicodpressores) e outras alterações sistémicas (e.g. desidratação, descompensação de diabetes mellitus, etc.). Nas fases avançadas da DP pode ser necessário ponderar o recurso a terapêuticas mais invasivas, como a neurocirurgia funcional ou a infusão intestinal de levodopa em gel. Actualmente há dados científicos sólidos que apoiam o recurso à estimulação cerebral profunda (ECP) no tratamento da DP, tendo este sido o segundo grande salto qualitativo no tratamento da doença²⁸⁻³⁰. É uma terapêutica eficaz, com bom perfil de segurança e que, apesar de dispendiosa numa fase inicial, permite a recuperação do investimento a prazo, pelo impacto positivo que tem noutros custos relacionados com a doença. O candidato ideal para esta cirurgia é aquele que, não tendo contra-indicações para a mesma, apresenta sintomas que respondem à levodopa, mas cujo controlo sintomático é insuficiente com a terapêutica médica optimizada, em geral devido à existência de flutuações e complicações motoras ou tremor refractário à medicação. Os efeitos adversos intoleráveis da medicação podem ser outro motivo para ponderar o recurso à ECP. Esta é uma terapêutica disponível e bem implementada em Portugal desde há vários anos, em alguns centros que adquiriram experiência neste campo.

CONCLUSÕES

A DP é uma situação frequente, que causa incapacidade considerável. Não existe cura nem terapêutica que, comprovadamente, atrase a progressão da doença. É essencial conhecer bem as características clínicas da doença para alcançar um diagnóstico correcto. Cada vez mais se reconhece a importância dos sintomas não motores, que podem facilitar o processo de diagnóstico, contribuindo sobretudo de forma marcada para a diminuição da qualidade de vida dos doentes. O tratamento farmacológico é eficaz, especialmente no controlo dos sintomas motores, mas pode trazer complicações a prazo, que

concorrem também para uma diminuição da qualidade de vida dos doentes, sendo por vezes necessária a intervenção profissional diferenciada nesta área. Em casos bem seleccionados pode ser ponderado o recurso a técnicas terapêuticas mais sofisticadas e invasivas, nomeadamente a estimulação cerebral profunda.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. PARKINSON J: An Essay on the Shaking Palsy. Sherwood, Neely, and Jones. London, 1817.
2. ANDLIN-SOBOCKI P, JÖNSSON B, WITTCHE HU, OLESEN J: Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12(S1):1-27.
3. TWELVES D, PERKINS KS, COUNSELL C: Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18(1):19-31.
4. VON CAMPENHAUSEN S, BORNSCHEIN B, WICK R, et al: Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):473-490.
5. ELBAZ A, MOISAN F: Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008;21(4):454-460.
6. BRONSTEIN J, CARVEY P, CHEN H, et al: Meeting report: consensus statement-Parkinson's disease and the environment: collaborative on health and the environment and Parkinson's Action Network (CHE PAN) conference 26-28 June 2007. *Environ Health Perspect* 2009;117(1):117-121.
7. SCHLESINGER I, SCHLESINGER N: Uric Acid in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2008;23(12):1653-1657.
8. DePAOLO J, GOKER-ALPAN O, SAMADDAR T, LOPEZ G, SIDRANSKY E: The association between mutations in the lysosomal protein glucocerebrosidase and parkinsonism. *Mov Disord* 2009;24(11):1571-1578.
9. SCHRAG A, SCHOTT JM: Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurology* 2006;5(4):355-363.
10. EDWARDS M, QUINN N, BHATIA K: Parkinson's disease and other movement disorders. 1st edition. Oxford: Oxford University Press, 2008.
11. SCHAPIRA AH, TOLOSA E: Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. *Nat Rev Neurol* 2010;6(6):309-317.
12. HAWKES CH, DEL TREDICI K, BRAAK H: A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:79-84.
13. LEES AJ, HARDY J, REVESZ T: Parkinson's Disease. *Lancet* 2009;373(9680):2055-2066.
14. JANKOVIC J: Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):368-376.
15. POEWE W: Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008;15(S1):14-20.
16. MEIRELES J, MASSANO J: Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis, and management. *Front Neurol* 2012;3:88.
17. MASSANO J: Demências. In: Sá MJ, ed. *Neurologia Clínica – Compreender as Doenças Neurológicas*. Porto. Edições Universidade

Fernando Pessoa, 2009; 392-393.

18. MASSANO J, COSTA F, NADAIS G: Teaching NeuroImage: MRI in multiple system atrophy: "Hot cross bun" sign and hyperintense rim bordering the putamina. *Neurology* 2008;71:e38.
19. KÄGI G, BHATIA KP, TOLOSA E: The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:5-12.
20. GOETZ CG, POEWE W, RASCOL O, et al: Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004;19(9):1020-1028.
21. SCHAPIRA AH, EMRE M, JENNER P, POEWE W: Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2009;16(9):982-989.
22. LANG AE: When and how should treatment be started in Parkinson disease? *Neurology* 2009;72(S2):S39-S43.
23. ANTONINI A, TOLOSA E, MIZUNO Y, YAMAMOTO M, POEWE WH: A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009;8(10):929-937.
24. ZESIEWICZ TA, SULLIVAN KL, ARNULF I, et al: Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74(11):924-931.
25. VAN LAAR T, DE DEYN PP, AARSLAND D, et al: Effects of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia: a review of clinical data. *CNS Neurosci Ther* 2010 (in press). DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00166.x
26. EMRE M, TSOLAKI M, BONUCCELLI U, et al: Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:969-977.
27. POEWE W: The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253(S7):VII2-VII6.
28. DEUSCHL G, SCHADE-BRITTINGER C, KRACK P, et al: A randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896-908.
29. WEAVER FM, FOLLETT K, STERN M, et al: Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(1):63-73.
30. LANG AE, HOUETO JL, KRACK P, et al: Deep brain stimulation: Preoperative issues. *Mov Disord* 2006;21(S14):S171-S196.