



DOENÇA DE PARKINSON (DP)

Epidemiologia:

A doença de Parkinson (DP) é rara em indivíduos com idades inferiores a 40 anos, sendo que a incidência da doença aumenta após os 60 anos, com uma idade média no diagnóstico de 70,5 anos **(1)**. A prevalência mundial da DP é cerca de 1% acima dos 60 anos **(2)**. Em 2016, estimou-se uma prevalência global de 6,1 milhões de indivíduos com DP **(3)**, e parece ser mais frequente nos homens, pelo menos em alguns grupos etários. **(2, 4, 5)**. A idade e história familiar de DP estão associados a maior risco, e o tabagismo possivelmente a menor risco **(6, 7)**.

A maior parte dos casos de DP é esporádica, mas há evidência crescente do papel dos factores genéticos na fisiopatologia da DP, sobretudo em doentes com idade inferior a 50 anos **(8)**. Só cerca de 5-6% dos casos de DP têm início antes dos 50 anos, e as mutações conhecidas explicam actualmente cerca de 6-7% dos casos de DP **(8,9)**. Estão identificadas formas de DP autossómicas recessivas, dominantes, e ligadas ao X **(8, 10)**.

Sinais e sintomas:

Classicamente, a DP é considerada uma doença do sistema motor. No entanto, inclui também manifestações neuropsiquiátricas e outras não-motoras **(11)**. O seu diagnóstico é clínico e assenta no pré-requisito de parkinsonismo, que reúne três características cardinais: a bradicinesia, em combinação com rigidez e/ou tremor de repouso **(12)**. Apesar de a instabilidade postural ser muito comum em quadros de parkinsonismo, não constitui um critério de DP, e nesta ocorre em estádios mais tardios, enquanto que a sua presença precoce sugere um diagnóstico alternativo **(12)**. Como critérios diagnósticos de suporte, incluem-se: resposta benéfica e dramática à terapêutica dopaminérgica; ocorrência de discinésias induzidas pela levodopa; tremor de repouso de um membro; hipósmia ou deservação cardíaca simpática em cintigrafia MIBG **(12)**.

Exames complementares de diagnóstico:

A RMCE convencional pode ser realizada para exclusão de anomalias estruturais (ex: hidrocefalia, tumor, enfartes lacunares) mas não é diagnóstica na suspeita de DP. Poderá ser útil em doentes com suspeita de parkinsonismo atípico; por exemplo, pode documentar diminuição do diâmetro ântero-posterior mesencefálico na paralisia supranuclear progressiva (PSP) em estágio moderadamente avançado (**13, 14, 15**), bem como atrofia do tronco cerebral e cerebelo ou hipointensidade putaminal na margem externa do putamen em sequências T2 na atrofia multissistémica (MSA) (**16, 17**). No entanto, a sensibilidade da RMCE convencional é sub-ótima para distinção da DP de outras síndromes parkinsónicas (**18, 19**). A RMCE não é necessária num doente com apresentação clássica de DP, sem outros sinais neurológicos associados, e boa resposta à levodopa.

Técnicas avançadas de RMCE, que incluam sequências para estudo da neuromelanina da substância *nigra* e do *locus coeruleus*, e do nigrossoma-1 (hiperintensidade dorsolateral da substância *nigra* em 3 e 7 Tesla) são bons marcadores de parkinsonismos neurodegenerativos, e têm excelente valor no diagnóstico diferencial entre DP e sujeitos saudáveis (**20, 21**).

O SPECT cerebral com Ioflupano (imagem funcional de transportadores dopaminérgicos pré-sinápticos) permite distinguir doentes com DP ou outras síndromes parkinsónicas associadas a degeneração nigroestriada (ex: MSA, PSP e degeneração corticobasal) de controlos, de doentes com tremor essencial ou ainda doentes com parkinsonismo iatrogénico, mas não diferencia a DP dos outros síndromes parkinsónicos atípicos (**18, 22, 23, 24,25**).

Terapêutica:

O tratamento dos doentes com DP considera vários factores, incluindo os sinais e sintomas, idade, estágio de doença e grau de incapacidade funcional. Existem tratamentos farmacológicos, não-farmacológicos e cirúrgicos.

A terapêutica a utilizar inicialmente depende das características do doente. Entre as mais utilizadas, destacam-se a levodopa/carbidopa ou levodopa/benserazide, os agonistas dopaminérgicos e os inibidores da monoamina oxidase-B (**26**).

Além dos sintomas motores, podem existir sintomas não-motores potencialmente incapacitantes, que incluem manifestações neuropsiquiátricas como a ansiedade, apatia e depressão, disfunção cognitiva, alucinações e outros sintomas psicóticos; perturbações do sono como a insónia, a perturbação do comportamento associado ao sono REM e sonolência diurna;

e problemas disautonómicos, como a hipotensão ortostática, disfunção urinária e sexual, e obstipação. Existem diversas intervenções terapêuticas clinicamente úteis (com níveis diversos de evidência) para os vários sintomas não-motores **(27)**.

Há diversas intervenções não-farmacológicas que têm diferentes graus de evidência da sua eficácia e segurança. Por regra, têm por objectivo a melhoria de sintomas axiais como a fala, deglutição, marcha, bloqueios na marcha e quedas. A fisioterapia, o treino de estratégias de movimento baseadas no exercício como aquelas que usam pistas externas ou treino do equilíbrio, o exercício padronizado formal como diversas formas de dança, a terapia da fala e para a deglutição, e a terapia ocupacional são consideradas possivelmente úteis e seguras, embora a fisioterapia seja aquela que tem dados mais robustos a suportar a sua eficácia **(13, 28-33)**.

Existem diversas intervenções farmacológicas para o tratamento das complicações motoras induzidas pela levodopa (flutuações motoras e discinésias) **(26)**. Nos casos em que a terapêutica médica otimizada não controla de forma satisfatória as complicações motoras, os doentes são candidatos a terapêuticas avançadas, que podem ser farmacológicas ou cirúrgicas. As farmacológicas incluem as injeções de resgate de apomorfina sub-cutânea para episódios graves de off, e as bombas de perfusão contínua de apomorfina e de gel jejunal de levodopa-carbidopa para redução da duração e gravidade dos períodos off e das discinésias. A cirurgia consta na estimulação cerebral profunda (*deep brain stimulation*), usualmente no núcleo subtalâmico **(34)**.

Bibliografia:

- 1) Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, *et al.* Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003; 157(11):1015-22.
- 2) Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014; 29(13):1583-90.
- 3) GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17(11):939-953.
- 4) De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5(6):525-35.
- 5) Moisan F, Kab S, Mohammed F, *et al.* Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87(9):952-7.
- 6) Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, *et al.* Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012; 72(6):893-901.
- 7) Kiebertz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Mov Disord.* 2013; 28(1):8-13.
- 8) Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord.* 2013; 28(1):14-23.
- 9) Marder K, Tang MX, Mejia H, *et al.* Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology.* 1996; 47(1):155-60.
- 10) Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. *Neurology.* 2007; 69(22):2093-104.
- 11) Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol.* 2006; 59(4):591-6.
- 12) Postuma RB, Berg D, Stern M, *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(12):1591-601.
- 13) Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, *et al.* Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006; 66(7):968-75.
- 14) Stern MB, Braffman BH, Skolnick BE, *et al.* Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. *Neurology.* 1989; 39(11):1524-6.
- 15) Asato R, Akiguchi I, Masunaga S, Hashimoto N. Magnetic resonance distinguishes progressive supranuclear palsy from multiple system atrophy. *J Neural Transm (Vienna).* 2000; 107(12):1427-36.
- 16) Konagaya M, Konagaya Y, Iida M. Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57(12):1528-31.
- 17) Yekhlief F, Ballan G, Macia F, *et al.* Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *J Neural Transm (Vienna).* 2003; 110(2):151.
- 18) Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5(1):75-86.
- 19) Seppi K, Schocke MF. An update on conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques in the differential diagnosis on neurodegenerative parkinsonism. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18(4):370-5.
- 20) Reiter E, Mueller C, Pinter B, *et al.* Dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0T susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative parkinsonism. *Mov Disord.* 2015; 30(8):1068-76.
- 21) Mahlkecht P, Krismer E, Poewe W, Seppi K. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017; 32(4):619-23.

- 22) Stoessl AJ, Martin WW, McKeown MJ, Sossi V. Advances in imaging in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2011; 10(11):987-1001.
- 23) Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81(1):5-12.
- 24) De la Fuente-Fernández R. Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease. *Neurology.* 2012; 78(10):696-701.
- 25) Perlmutter J, Eidelberg D. To scan or not to scan: DaT is the question. *Neurology.* 2012; 78(10):688-9.
- 26) Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, *et al.* International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018; 33(8):1248-1266.
- 27) Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, *et al.* Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease – an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019; 34(2):180-198.
- 28) Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, Goetz CG. Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology.* 1994; 44(3 Pt 1):376-8.
- 29) Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, *et al.* Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2013; 70(2):183-90.
- 30) Amara AW, Memon AA. Effects of Exercise on Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Clin Ther.* 2018; 40(1):8-15.
- 31) Reynolds GO, Otto MW, Ellis TD, Cronin-Golomb A. The Therapeutic Potential of Exercise to Improve Mood, Cognition and Sleep in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2016; 31(1):23-38.
- 32) Uc EY, Doerschug KC, Magnotta V, *et al.* Phase I/II randomized trial of aerobic exercise in Parkinson disease in a community setting. *Neurology.* 2014; 83(5):413-25.
- 33) Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, *et al.* *Neurology.* Practice Parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66(7):976-82.
- 34) E. Dietrichs, P. Odin. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2017;136:378–385.