

O Parkinsonismo

Parkinsonism

João Guimarães***, Paulo Alegria*

Resumo

Define-se o conceito de parkinsonismo. São descritos os principais aspectos clínicos que apoiam ou excluem o diagnóstico de doença de Parkinson idiopática (DPI). São referidas algumas dificuldades actuais na definição desta entidade e são sumariamente apresentados os principais diagnósticos diferenciais.

Palavras chave: parkinsonismo, síndrome parkinsoniana, atípico, doença de Parkinson

Abstract

The concept of parkinsonism is described. The principal clinical aspects of idiopathic Parkinson's disease (PDI) and the criteria that support and/or exclude the diagnosis are outlined as well as some difficulties in the definition of this entity. The main differential diagnoses are summarised.

Key words: parkinsonism, parkinsonian syndrome, atypical, Parkinson's disease

O parkinsonismo é uma síndrome clínica bastante comum, encontrando-se em 14,9% dos indivíduos com idades compreendidas entre os 65 e 74 anos, percentagem que sobe para 52,4% nos idosos com 85 ou mais anos de idade.¹ A sua identificação levanta, no entanto, com frequência, dúvidas aos clínicos. O reconhecimento de múltiplas etiologias associadas a esta síndrome veio tornar mais complexo o seu diagnóstico diferencial e exigir mais rigor na definição dos conceitos de parkinsonismo e doença de Parkinson.

O que é parkinsonismo?

Designa-se por parkinsonismo uma síndrome clínica constituída predominantemente por alterações do movimento, nomeadamente por tremor, rigidez, bradicinesia

(lentidão do movimento), hipocinesia (redução da amplitude do movimento), acinesia (ausência de movimento), alterações posturais² e fenómenos de *freezing*.³

Relaciona-se o seu aparecimento com uma disfunção dos gânglios da base, devida nomeadamente, entre outras situações, a diminuição da dopamina ao nível do estriado por degenerescência do sistema dopaminérgico nigro-estriado, a bloqueio dos receptores dopaminérgicos estriatais, a depleção dopaminérgica, ou a desinibição do núcleo subtalâmico ou do globo pálido medial.

O número de situações de parkinsonismo tem vindo continuamente a aumentar e, frequentemente, é muito difícil distingui-las com os dados laboratoriais e imagiológicos disponíveis. Actualmente, e até novos dados fisiopatológicos serem conhecidos, as síndromes parkinsonianas podem ser clinicamente classificadas em três grandes grupos: a doença de Parkinson idiopática; um segundo grupo, constituído por um conjunto heterogéneo e ainda incompleto de doenças neurodegenerativas cujas manifestações parkinsonianas constituem apenas uma parte do quadro clínico; e os parkinsonismos sintomáticos ou secundários a outras causas definidas.⁴ (*Quadro I*)

Doença de Parkinson idiopática (DPI)

A história natural da doença de Parkinson ou parkinsonismo idiopático é muito variável na idade e modo de início e no peso relativo dos sintomas e sinais, existindo desde formas muito benignas, quase exclusivamente tremorígenas, até doentes com marcada instabilidade postural, perturbações da marcha e grave incapacidade funcional. Além das manifestações motoras, observam-se alterações cognitivas, sensoriais e autonómicas. Atinge cerca de 1/1000 da população geral, mas a prevalência cresce exponencialmente a partir dos 50 anos, constituindo à volta de 80% do total de casos de parkinsonismo observados.³

O início das manifestações é habitualmente insidioso e unilateral, generalizando-se, mais tarde, numa progressão lenta, mas mantendo contudo, por regra, o carácter assimétrico. Frequentemente, o doente começa por se queixar de sintomas um pouco vagos, como sensação de dor ou dormência, fraqueza, dores musculares ou rigidez. Outras vezes, a manifestação inicial é o tremor num membro, habitualmente de repouso, de 4 a 6 Hz de frequência, que aumenta com as emoções, desaparece durante o sono e diminui durante o movimento. Noutros casos, a primeira dificuldade notada é na escrita ou em tarefas sequenciais repetitivas, como lavar os dentes, fazer a barba, etc. Sensação de grande fadiga, perda de peso ou queixas depressivas são também habituais e, frequentemente, o diagnóstico de doença de Parkinson é inicialmente confundido com depressão, quadros reumáticos e até doença neoplásica ou acidente vascular cerebral.

Ao exame observa-se rigidez, lentidão, dificuldade em iniciar os movimentos, diminuição do balanceio dos braços

**Director do Serviço de Neurologia

*Interno de Neurologia

*Clínica Universitária de Neurologia do Hospital de Egas Moniz SA.

*Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.

Recebido para publicação a 02.10.03

Aceite para publicação a 08.03.04

Quadro I – Classificação etiológica do Parkinsonismo

Doença de Parkinson idiopática (uma entidade única ?)

Parkinsonismo secundário, atípico, ou “plus”

Devido a outra doença degenerativa primária do SNC
 Atrofias Multissistêmicas (MSA-P; MSA-C; MSA-A)
 Atrofias espino-cerebelosas (SCAs)
 Paralisia supranuclear progressiva
 Complexo Parkinson-demência-esclerose lateral amiotrófica
 Demência com corpos de Lewy
 Doença de Alzheimer
 Doença de Pick
 Degenerescência ganglionar cortico-basal
 Degenerescência cortico-estriato-espinal
 Doença de Machado-Joseph
 Doença de Huntington
 Calcificação dos gânglios da base familiar
 Degenerescência palidal
 Doença de Hallervorden-Spatz
 Parkinsonismo-distonias que responde à L-dopa
 Outros (ex: depressão familiar, hipoventilação alveolar e parkinsonismo)

Parkinsonismo devido a outras causas definidas

Fármacos: bloqueadores dos receptores da dopamina (neurolepticos, anti-eméticos, alfa-metil dopa), depletores dopaminérgicos (reserpina, tetrabenazina), lítio, alfa-metil-dopa, bloqueadores dos canais de cálcio (cinarizina, flunarizina, amlodipina), anfotericina B, amiodarona ...
 Tóxicos: manganésio, mercúrio, metanol, etanol, disulfeto de carbono, cianeto, n-hexano, petróleo, MPTP
 Encefalopatia anóxica (inclui CO)
 Vascular (aterosclerótica, hipertensiva, angiopatia amilóide, Binswanger, malformação arterio-venosa)
 Pós-encefalítica (enc. letárgica, outras encefalites virais, Creutzfeld-Jakob, Mycoplasma pneumoniae)
 Traumatismo craniano e encefalopatia do pugilista
 Tumor cerebral
 Hidrocefalia (pressão aumentada e pressão normal)
 Metabólica: d. Wilson, deg. hepatocerebral adquirida, hipoparatiroidismo, gangliosidose GM1, doença de Gaucher, outras

Adaptado de Lang AE. Movement disorders symptomatology. In : Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice, 2d ed.. Butterworth-Heinemann, 1996: 299-320.

e da mímica, voz monocórdica, hipofónica, disfluente, com palilalia e bloqueios; alterações da postura, marcha lenta, irregular, com passos curtos e deficiente elevação dos pés, aspectos que se agravam nas mudanças de direcção, perante obstáculos, etc. Por vezes observa-se uma aceleração incontrolada do ritmo dos passos, que se tornam progres-

sivamente menos amplos (festinação), e períodos em que o doente fica imobilizado com os pés literalmente colados ao chão (*freezing*).

As perturbações do equilíbrio e as quedas são habitualmente manifestações tardias no curso da doença de Parkinson e, quando presentes precocemente, significam que o quadro parkinsoniano é devido a outra causa, por exemplo, a paralisia supranuclear progressiva (PSP). A sialorreia e seborreia são achados igualmente frequentes em fases mais avançadas da doença.

Diagnóstico diferencial

Embora a DPI tenha inicialmente sido considerada uma situação de fácil diagnóstico, sabe-se hoje, através de estudos clínico-patológicos, que a percentagem de erros de diagnóstico, mesmo entre especialistas, é elevada. No entanto, é útil efectuar o diagnóstico precocemente e de forma precisa, já que o tratamento, e sobretudo o prognóstico, são muito diferentes consoante se trata de um caso de parkinsonismo idiopático, isto é, doença de Parkinson, ou, pelo contrário, de um caso de parkinsonismo atípico. Daí a necessidade de se estabelecerem critérios que aumentem a precisão do diagnóstico.^{5,6} (*Quadro II*)

A DPI é uma doença com carácter progressivo e, em alguns casos, evolui ao longo de décadas; é habitualmente assimétrica no que se refere à intensidade dos défices clínicos e, por regra, responde bem a doses adequadas (até 1500 mg/dia) de levodopa.

Uma história de traumatismos cranianos repetidos, de encefalite, de AVC's repetidos e progressão em escada do défice parkinsoniano, ou uma remissão espontânea e sustentada da sintomatologia parkinsoniana, afastam o diagnóstico de doença de Parkinson.

Para fazer um diagnóstico preciso, o clínico deve averiguar os medicamentos tomados previamente pelo doente, já que muito frequentemente se encontram manifestações de parkinsonismo secundário a medicamentos. Devem ainda ser excluídos casos de possível doença de Wilson, doença de Huntington ou de acantocitose.

Um erro ainda relativamente frequente é confundir-se o tremor essencial com a doença de Parkinson. Contudo, naquele caso o tremor é tipicamente de acção postural e não se observa nem tremor em repouso nem qualquer outra das manifestações acima referidas como definidoras de parkinsonismo.

O estado do funcionamento vesical, a pressão arterial, o estado das funções cognitivas, incluindo a praxia, o estudo dos movimentos oculares, são aspectos do exame que devem obrigatoriamente ser escrutinados. Há certos achados que sugerem desde logo estarmos face a um parkinsonismo atípico: se a síndrome parkinsoniana evolui muito rapidamente, se provoca instabilidade postural e quedas no início do quadro clínico, ou até aos primeiros 3 anos de evolução; se o doente responde mal ou transitoriamente à levodopa;

farmalux

Quadro II – Critérios clínicos de diagnóstico de doença de Parkinson

<p>Fase 1: Diagnóstico de síndrome parkinsoniana:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lentidão do início do movimento voluntário com redução progressiva da velocidade e amplitude nas acções repetitivas Mais pelo menos 1 dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> Rigidez muscular Tremor de repouso a 4-6Hz Instabilidade postural não causada por disfunção visual, vestibular, cerebelosa ou proprioceptiva.
<p>Fase 2: Critérios adicionais que apoiam o diagnóstico de DPI:</p> <ul style="list-style-type: none"> Início unilateral Tremor de repouso presente Carácter progressivo Persistência da assimetria afectando mais o lado de início Resposta excelente (70 a 100%) à levodopa Movimentos coreicos induzidos pela levodopa Resposta à levodopa durante pelo menos 5 anos Evolução clínica durante mais de 10 anos
<p>Fase 3: Critérios de exclusão de DPI:</p> <ul style="list-style-type: none"> História de AVC's repetidos com progressão em escada das manifestações parkinsonianas História de traumatismos cranianos repetidos História de encefalite Crises oculogíricas Tratamento neuroléptico no início das manifestações Mais que um familiar afectado (?) Remissão sustentada Persistência de manifestações unilaterais após 3 anos de evolução Paralisia supranuclear do olhar Sinais cerebelosos Desenvolvimento precoce de sintomas autonómicos Desenvolvimento precoce de demência Sinal de Babinski Presença de tumor cerebral ou de HPN Resposta negativa a doses elevadas de levodopa (excluída a má absorção) Exposição ao MPTP

Adaptado de UK PD Society Brain Bank¹³.

se apresenta sinais neurológicos adicionais, como parestesia supranuclear do olhar conjugado, demência nas fases iniciais da evolução clínica, alucinações não imputáveis aos fármacos ministrados, manifestações disautonómicas precoces (incontinência de esfínteres, impotência sexual, síncope), sinais piramidais, cerebelosos, negligência visual ou sensorial à estimulação simultânea, apraxia ideomotora ou a designada síndrome do membro alheio (o doente considera que um membro lhe não pertence ou este move-se

independente da sua vontade). Abalos mioclónicos, perturbações proeminentes da fala e da deglutição também não são típicos da DPI, mas ocorrem com alguma frequência em casos de parkinsonismo atípico.

No que se refere à questão da demência e doença de Parkinson, importa assinalar que há doentes com doença de Parkinson que nas fases avançadas da doença desenvolvem demência. Mas há também doentes com demência de corpos de Lewy cujas manifestações clínicas iniciais foram exclusivamente ou predominantemente de parkinsonismo e há casos de doença de Alzheimer com manifestações parkinsonianas associadas.

As causas mais frequentes do parkinsonismo atípico, ou parkinsonismo *plus*, são a paralisia supranuclear progressiva (PSP), a atrofia multissistémica (AMS) e a demência de corpos de Lewy.

A **paralisia supranuclear progressiva (PSP)** é, a seguir à DPI, a causa mais frequente de parkinsonismo. A PSP e a DPI têm vários aspectos clínicos comuns: idade de início tardio, habitualmente após os 40 anos, um curso progressivo, bradicinesia e rigidez. Contrariamente à DPI, a maioria dos doentes refere, desde as fases iniciais da doença, instabilidade postural e quedas, e caracteristicamente têm importantes alterações da oculomotricidade, nomeadamente parestesia supranuclear do olhar vertical. Rigidez axial, disfagia e demência são típicos e a maioria dos casos não respondem, ou respondem mal, ao tratamento com a levodopa. As manifestações iniciais, muito variáveis, podem ser motoras (lentidão, instabilidade motora e quedas), cognitivas (alterações da memória, dificuldade em nomear, alterações da personalidade, depressão/ansiedade), alterações da fala e bulbares (redução do fluxo verbal, palilalia, ecolalia, disfagia) ou visuais (visão turva, diplopia). Os erros de diagnóstico são muito frequentes: um terço dos doentes é inicialmente diagnosticado como DPI e cerca de oito por cento como doença de Alzheimer.⁷ Histologicamente, caracteriza-se pela presença de entrançados neurofibrilares, nos gânglios da base e no tronco cerebral, associados a astrócitos tau positivos e perda de neurónios e astrogliose.⁸

A **atrofia multissistémica** é uma doença degenerativa, esporádica, do sistema nervoso central que causa manifestações de parkinsonismo, de disfunção cerebelosa, autonómica e piramidal, combinadas em proporções relativas muito variáveis. O parkinsonismo é o defice motor mais frequente e a larga maioria dos doentes são inicialmente diagnosticados como doença de Parkinson; cerca de metade morrem com este diagnóstico. Tipicamente, observa-se uma resposta medíocre, transitória ou simplesmente ausente à levodopa. Já o inverso, isto é, uma boa resposta inicial à levodopa, é observado em cerca de 30% dos doentes com AMS.

A impotência sexual é habitualmente o primeiro sintoma dessa situação e manifesta-se praticamente em todos os doentes com AMS. Síncope posturais de aparecimento

precoce sugerem igualmente o diagnóstico, assim como o sinal das mãos frias, húmidas e violáceas e um retorno circulatório deficiente após isquemia transitória por pressão. A demência não é característica da AMS.⁹

Encontram-se frequentemente alterações de sinal na RMN (ponderação em T2, aparelhos de 1.5 Tesla): hipointensidade no putamen relativamente ao *globus pallidus*, com fendas hiperintensas no bordo externo.¹⁰ Contudo, em 20% dos doentes, a RMN encefálica é normal. O diagnóstico definitivo é patológico: presença de inclusões citoplasmáticas oligodendrogliais, perda celular e gliose, localizadas principalmente no estriado (sobretudo no putamen) e substância *nigra*, olivas inferiores, protuberância, cerebelo, colunas intermédio-laterais e núcleos de Onuf da medula.

A **demência de corpos de Lewy** é a causa mais comum de demência nos idosos, a seguir à demência de Alzheimer. No entanto, a precisão actual do diagnóstico clínico é bastante baixa, cerca de 50%.¹¹ Tem uma forma de apresentação clínica variável: pode apresentar-se como uma síndrome demencial e, neste caso, há que a discriminar de outras causas de demência, em particular a demência de Alzheimer e a demência vascular. Mas pode apresentar-se como uma síndrome parkinsoniana e, neste caso, distingue-se dos restantes parkinsonismos pelo surgimento precoce de alucinações visuais recorrentes não imputáveis à medicação e de alterações cognitivas progressivas, com flutuações da atenção e da vigília. Encontram-se corpos de Lewy no neocórtex, córtex límbico, núcleos subcorticais e no tronco cerebral.¹²

Em resumo, e baseado em estudos de correlação clínico-patológica,^{13,14} o diagnóstico de DPI é altamente provável se o doente apresenta um quadro assimétrico, de lentidão insidiosamente progressiva, associada seja a tremor de repouso ou a rigidez, uma resposta boa e sustentada à levodopa, e não apresenta nenhum dos aspectos atípicos acima mencionados. Por último sublinhe-se a importância de observações repetidas ao longo do tempo, na busca do aparecimento de achados adicionais que permitam reorientar o diagnóstico inicial.

Está fora do âmbito deste trabalho tratar as questões suscitadas pelo tratamento na DPI. Estas justificariam, por si, um outro artigo. Quanto ao tratamento das síndromes parkinsonianas atípicas acima mencionados, não se conhece, até à data, tratamentos cuja eficácia seja comparável à da levodopa, na DPI. À falta de terapêuticas específicas, testa-se a eficácia da levodopa, que, nalguns casos, beneficia transitoriamente os doentes. De resto, tomam-se medidas de suporte, sintomáticas, além de cuidados de fisioterapia.

Problemas actuais

Clássicamente, a doença de Parkinson idiopática define-se pela síndrome de parkinsonismo acima mencionada, associada a alterações patológicas típicas: degenerescência

dos núcleos pigmentares do tronco cerebral, em particular a *pars compacta da nigra*, presença de corpos de Lewy nos neurónios pigmentares restantes e depleção de dopamina estriatal com uma distribuição particular, sendo mais marcada no putamen que no caudado.¹⁵ Contudo, há casos de parkinsonismo idiopático em que não se encontram corpos de Lewy mas sim entrançados neurofibrilares. Noutros casos, embora não se encontrando corpos de Lewy, existe um gradiente de perda de dopamina estriatal exactamente sobreponível aos casos clássicos de DPI. Os corpos de Lewy não estão associados especificamente ao parkinsonismo idiopático: existem na demência com corpos de Lewy, na paralisia supranuclear progressiva, na esclerose lateral amiotrófica, na doença de Hallervorden-Spatz, na panencefalite esclerosante subaguda e até no idoso normal que em vida nunca teve sinais clínicos de Parkinson.^{16,17}

Os doentes com parkinsonismo familiar, segundo alguns, representarão cerca de 15% dos casos de parkinsonismo idiopático.¹⁸ Estes casos serão idênticos às formas esporádicas? Será correcto agrupá-los juntamente com as formas esporádicas ou devem ser considerados separadamente? Nos doentes com formas autossómicas recessivas, com mutações no gene da *parkina*, não se observam corpos de Lewy, exceptuando um caso descrito, com uma mutação específica.

É muito possível que aquilo que hoje designamos por doença de Parkinson não seja propriamente uma doença, mas sim uma síndrome, em que concorrem para a sua génese múltiplos factores, genéticos e não genéticos.

Em conclusão, apesar das actuais dificuldades o interesse pelo estudo do parkinsonismo em geral e da DPI em particular é crescente e a identificação de novas causas de parkinsonismo tem sido um contributo importante para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do parkinsonismo.

Bibliografia

1. Litvan I. Parkinsonian features: when are they Parkinson disease? JAMA 1998; 280: 1654-1655.
2. Marsden CD. Parkinson's disease. JNNP 1994; 57: 672-681.
3. Fahn S. Parkinsonism. In: Rowland LP. Merritt's Neurology, 10th ed. Philadelphia. LWW 2000: 679-693.
4. Lang AE. Movement disorders symptomatology. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice, 2nd ed. Butterworth-Heinemann 1996: 299-320.
5. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. JNNP 1988; 51: 745-752.
6. Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? Neurology 1992; 42(1): 6-16.
7. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy. Neurology 2003; 60: 910-916.
8. Litvan I. Recent advances in atypical parkinsonian disorders. Curr Opin Neurol 1999; 12: 441-446.
9. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Magalhães M, Daniel SE, Quinn NP. Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. JNNP 1995; 58: 160-166.
10. Testa D, Savoiano M, Fetoni V, Strada L, Palazzini E, Bertulezzi G,

- Girotti F. Multiple system atrophy. Clinical and MR observations on 42 cases. *Ital J Neurol Sci* 1993; 14: 211-216.
11. Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG, Wenning GK, Sellinger K, Verny M et al. Accuracy of the clinical diagnosis of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies: a clinicopathological study. *Arch Neurol*. 1998; 55: 969-978.
 12. McKeith JG, Galasko D, Kosaka K et al. Consensus guideline for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy body (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47 : 1113-1124.
 13. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP* 1992; 55: 181-184.
 14. Litvan I, MacIntyre A, Goetz C et al. Accuracy of clinical diagnosis of Lewy body disease, Parkinson's disease, and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1998; 55: 181-184.
 15. Marsden CD. Parkinson's disease. *JNNP* 1994;57: 672-681.
 16. Calne DB. Parkinson's disease is not one disease. *PRD* 2001; 7: 3-7.
 17. Foltynie T, Brayne C, Barker RA. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249: 138-145.
 18. Mjones H. Paralysis agitans. A clinical genetic study. *Acta Psychiatr Scand*. 1949; 54: 1-95.