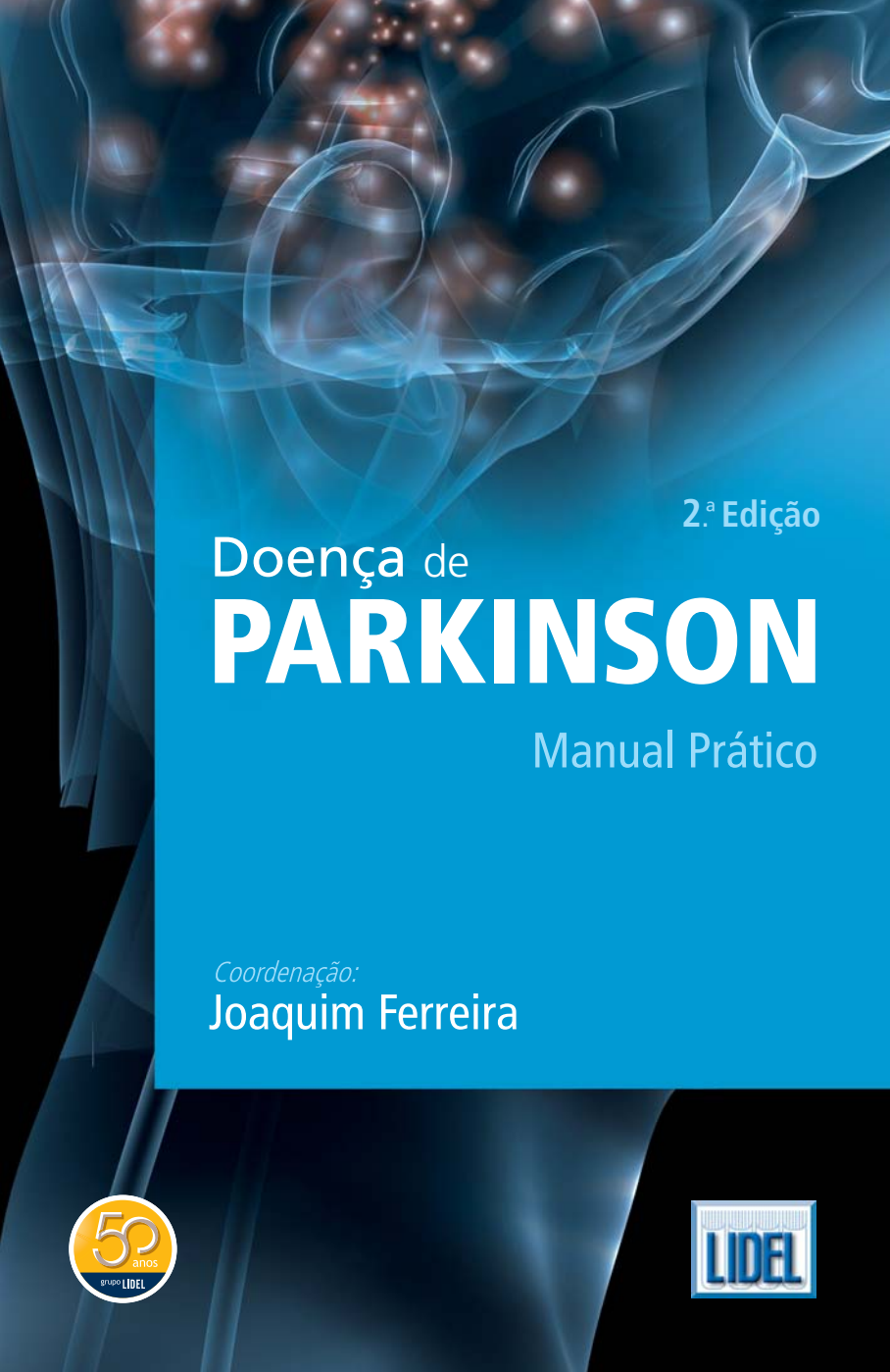




2.^a Edição

Doença de
PARKINSON

Manual Prático

Coordenação:
Joaquim Ferreira



ÍNDICE

LISTA DE AUTORES	IX
SIGLAS	XIII
I EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON	
1. Incidência e Prevalência.....	2
Rita Almeida Freire, Joaquim Ferreira	
2. História Natural.....	8
Anabela Valadas, João Costa e Joaquim Ferreira	
II FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON	
3. Conceitos sobre Etiologia e Patogénese	30
Cristina Januário	
4. Alterações Genéticas.....	40
Maria do Rosário Almeida, Catarina Resende Oliveira	
III SINAIS E SINTOMAS DA DOENÇA DE PARKINSON	
5. Avaliação Clínica e Critérios de Diagnóstico	60
A. Bastos Lima, Catarina Cruto	
6. Outras Síndromes Parkinsonianas	85
Marina Magalhães, Ana Paula Correia	
7. Parkinsonismo latrogénico.....	113
Miguel Coelho	
8. Tremor Essencial.....	121
Miguel Coelho	
IV PROBLEMAS CLÍNICOS ASSOCIADOS NA DOENÇA DE PARKINSON	
9. Alterações Cognitivas Comuns	132
Alexandre Castro-Caldas	
10. Alterações Psiquiátricas: Depressão, Ansiedade e Perturbação do Controlo dos Impulsos	148
Sara Vieira	

11. Flutuações Motoras e Discinesias.....	160
João Massano, Fernanda Simões-Ribeiro	
12. Instabilidade Postural e Alterações da Marcha	166
João Guimarães	
13. Alterações Disautónomicas.....	176
Mariana Santos	
14. Alterações do Sono	185
Dulce Neutel, Joaquim Ferreira	
V AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS DOENTES COM DOENÇA DE PARKINSON	
15. Escalas Clínicas	202
Ana Morgadinho, José Grilo Gonçalves	
16. Exames Complementares de Neuroimagem	213
Maria José Rosas, Daniela Seixas	
VI TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON	
17. Tratamento do Doente Parkinsoniano <i>de Novo</i>	222
Cristina Sampaio	
18. Flutuações Motoras e Discinesias.....	238
Leonor Correia Guedes, Mário Miguel Rosa	
19. Psicose	254
Carolina Garrett	
20. Cirurgia.....	272
Alexandre Mendes	
21. Terapêutica não Farmacológica	290
Anabela C. Pinto	
VII OUTROS ASPETOS DA DOENÇA DE PARKINSON	
22. Legislação	310
Ana Veloso Ferreira	
23. Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson (APDPk)	324
Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson (APDPk)	

VIII APÊNDICES

Escalas	330
Medicamentos Causadores de Sintomas Parkinsonianos...	340
Ana Marta Anes, Mário Miguel Rosa	
ÍNDICE REMISSIVO	347

LISTA DE AUTORES

COORDENADOR/AUTOR

Joaquim Ferreira

Professor de Neurologia e Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; investigador do Instituto de Medicina Molecular; Presidente da Sociedade Portuguesa das Doenças do Movimento; Presidente eleito e Coordenador do Comité de Educação da Secção Europeia da Sociedade Internacional de Doença de Parkinson

AUTORES

Maria do Rosário Almeida

Investigadora Auxiliar do Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra

Rita Almeida Freire

Mestrado em Ensaaios Clínicos pela *University of London, School of Hygiene and Tropical Medicine*; licenciatura em Farmácia pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Ana Marta Anes

Licenciatura em Farmácia pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; Mestre em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

APDPk

Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson

A. Bastos Lima

Ex-Diretor do Departamento de Doenças Neurológicas e ORL e do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar do Porto, EPE – Hospital de Santo António; ex-Professor Catedrático Convidado de Neurologia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto

Alexandre Castro-Caldas

Professor Catedrático de Neurologia; Diretor do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa

Miguel Coelho

Assistente de Neurologia do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE – Hospital de Santa Maria; Unidade Neurológica de Investigação Clínica do Instituto de Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Ana Paula Correia

Assistente Hospitalar Graduada de Neurologia do Hospital de Magalhães Lemos, EPE e do Centro Hospitalar do Porto, EPE – Hospital de Santo António

Leonor Correia Guedes

Assistente Hospitalar de Neurologia do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE – Hospital de Santa Maria

João Costa

Professor Auxiliar de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Diretor Adjunto do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência; editor coordenador do Grupo Cochrane das Doenças do Movimento

Catarina Cruto

Neurologista do Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE; Assistente Convidada do Laboratório de Competências da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior

Carolina Garrett

Chefe do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de São João, EPE; Professora Associada de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

José Grilo Gonçalves

Diretor do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Coimbra, EPE

João Guimarães

Neurologista; *British Hospital*, Lisboa

Cristina Januário

Chefe de Serviço de Neurologia do Hospital da Universidade de Coimbra, EPE

Marina Magalhães

Assistente Hospitalar Graduada de Neurologia do Centro Hospitalar do Porto, EPE – Hospital de Santo António

João Massano

Assistente Hospitalar do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de São João, EPE; investigador e docente voluntário do Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alexandre Mendes

Assistente Hospitalar de Neurologia do Centro Hospitalar do Porto, EPE – Hospital de Santo António; Investigador do Grupo de Estudos da Doença de Parkinson da Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto

Ana Morgadinho

Assistente Hospitalar de Neurologia do Centro Hospitalar de Coimbra, EPE; Assistente Convidada de Terapêutica I e II da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Dulce Neutel

Interna de Neurologia do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE – Hospital de Santa Maria

Anabela C. Pinto

Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Diretora da Clínica Universitária de Medicina Física e Reabilitação; Consultora de Medicina Física e Reabilitação do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE – Hospital de Santa Maria

Catarina Resende Oliveira

Chefe de Serviço de Neurologia do Hospital da Universidade de Coimbra, EPE; Professora Catedrática de Bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mário Miguel Rosa

Assistente Hospitalar de Neurologia do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE – Hospital de Santa Maria; Assistente Convidado de Tera-pêutica Geral da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Maria José Rosas

Chefe de Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de São João, EPE

Cristina Sampaio

Professora Associada com Agregação de Farmacologia Clínica e Tera-pêutica da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; *Chief Medical Officer, CHDI Management/CHDI Foundation, Princeton, EUA*

Mariana Santos

Neurofisiologista do Hospital Beatriz Ângelo, Loures; Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Daniela Seixas

Assistente Hospitalar de Neurorradiologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE; Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Fernanda Simões-Ribeiro

Assistente Hospitalar Graduada de Neurologia do Centro Hospitalar de São João, EPE

Anabela Valadas

Assistente Hospitalar de Neurologia do Centro Hospitalar de Setúbal, EPE – Hospital de São Bernardo

Ana Veloso Ferreira

Advogada; consultora jurídica

Sara Vieira

Assistente Hospitalar Graduada de Neurologia do Centro Hospitalar de São João, EPE

que avaliou o número de dejeções em 94 doentes com DP, a obstipação surgiu em 44,6% dos casos, com um início médio de 10 anos (2 a 24 anos) antes do desenvolvimento dos sintomas motores. A suportar a ideia de que a obstipação e talvez outros sintomas geniturinários ocorrem cedo na doença estão estudos patológicos que mostraram em 9% a 17% de doentes, sem história de DP, agregados de sinucleína no SNA. Alguns destes doentes desenvolveram sintomas pré-motores, como o RBD, ou sinais de parkinsonismo meses após a biopsia do órgão abdomino-pélvico.

O tremor (70%) é o sistema inicial mais frequente da DP.

PERÍODO PÓS-DIAGNÓSTICO

DOENTES NÃO MEDICADOS COM LEVODOPA

No período anterior à utilização generalizada de levodopa ou dos agonistas dopaminérgicos, o principal estudo que abordou a evolução da DP foi conduzido por Hoehn e Yahr e publicado em 1967. Este estudo incidiu sobre 802 doentes parkinsonianos não medicados, dos quais 672 tinham doença de Parkinson idiopática (DPI) com idade média no início da doença de $55,3 \pm 11,3$ (17 a 89) anos. Em 271 doentes com menos de 2 anos de evolução foi feita a avaliação da incapacidade e da sua progressão, sendo que 183 doentes foram avaliados com uma escala entretanto desenvolvida pelos mesmos autores – escala de Hoehn e Yahr (EHY). Esta escala inclui vários estádios que avaliam sinais clínicos e independência funcional (Quadro 2.1). A sua aplicação ao longo do tempo permite avaliar a progressão da doença.

O Quadro 2.2 e as Tabelas 2.2 e 2.3 resumem os resultados dos estudos que utilizaram a EHY.

DOENTES MEDICADOS COM LEVODOPA

Em 1976, Diamond publicou os resultados da sua longa experiência em doentes medicados com levodopa, utilizando uma escala diferente das mencionadas. Os resultados pareciam indicar que, embora a levodopa não modificasse a “rapidez” da progressão da doença, alterava de forma positiva as manifestações clínicas (com melhoria da qualidade de vida), a gravidade, a incapacidade e prolongava o tempo de vida. Estes resultados pioneiros foram, mais tarde, confirmados no estudo de Hoehn e Yahr (1983), onde foram avaliados 288 doentes com DPI medicados com levodopa (728 ± 368 mg/dia) durante, pelo menos, 1 ano ($5,8 \pm 3,6$ anos), cuja toma foi iniciada, em média, $2,7 \pm 3,4$ anos após o diagnóstico. Os doentes foram seguidos durante um período médio de 15 anos, utilizando os métodos do estudo realizado pelos mesmos autores em 1967 numa população de doentes não medicados (Tabela 2.2). Os doentes destes dois estudos são comparáveis em termos de duração da doença, idade de início e grau de incapacidade à data de admissão no estudo. Desta forma, foi possível comparar a progressão da incapacidade e da mortalidade, para cada período de duração da doença, utilizando a EHY, antes e depois da introdução da levodopa. Contudo, apesar de comparáveis, deve-se salvaguardar que se trata de duas populações diferentes.

As Figuras 2.1 e 2.2 resumem os resultados destes estudos, comparando os períodos pré e pós-levodopa.

Num estudo em 101 doentes (Olanow, 1995) com DP moderada em que foi utilizada a UPDRS, também se verificou uma menor deterioração anual da UPDRS (parte motora) nos doentes medicados com levodopa (4%). Comparativamente aos resultados do estudo PSG (1989) em doentes não tratados (8,58%), a progressão anual na UPDRS (parte motora) foi cerca de 50% menor nos doentes medicados com levodopa.

Outro estudo em 238 doentes (Lee, 1994), com uma duração média superior a 8 anos, também verificou a ocorrência de uma



TREMOR ESSENCIAL

Miguel Coelho

PROBLEMA

É clinicamente relevante distinguir a **doença de Parkinson (DP)** do **tremor essencial (TE)**, por serem duas patologias com tratamento e história natural distintas, e cujo diagnóstico tem impactos diferentes na vida do doente.

Este diagnóstico diferencial é tanto mais importante quanto as duas entidades são erroneamente diagnosticadas entre si, isto é, TE diagnosticada como DP, e vice-versa. Dois estudos mostraram que 37% a 50% dos doentes diagnosticados com TE tinham, de facto, diagnósticos alternativos (“falsos TE”) [1,2]. Num desses estudos, o diagnóstico alternativo de DP ocorreu em 15% dos doentes previamente diagnosticados como tendo TE [2]. A dificuldade diagnóstica entre TE e DP decorre da existência de vários tipos de tremor na DP [3], embora só o tremor de repouso seja critério de diagnóstico, e da possibilidade de o tremor postural característico do TE persistir durante o repouso [3].

EPIDEMIOLOGIA

Existe grande controvérsia quanto à verdadeira prevalência de TE na população em geral, sendo este classicamente considerado a doença do movimento mais frequente. Uma meta-análise recente dos estudos de base populacional estimou uma prevalência entre os 0,4% e 0,9% [4], que aumenta marcadamente com a idade (estimativa ≥ 65 anos, 4,6%

ALTERAÇÕES COGNITIVAS QUE PERMITEM A SUSPEITA DE DEMÊNCIA

Tanto o DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), desenvolvido por uma comissão internacional constituída por mais de 1000 participantes de múltiplas organizações profissionais, como o ICD (*International Classification of Diseases*), publicação da Organização Mundial da Saúde (OMS), em que é feita a classificação estatística das doenças e problemas de saúde com elas relacionados, propõem critérios de diagnóstico que permitem identificar os casos de demência. Não há uma completa sobreposição de critérios, no entanto, estes constituem instrumentos internacionalmente reconhecidos e mais ou menos validados para criar uma linguagem comum entre os clínicos e os investigadores.

É difícil estabelecer com rigor a prevalência de demência entre a população de doentes com DP, contudo, parece ser superior à da população, em geral, não doente. O trabalho de Mayeux *et al.* (1988) – baseado na análise de processos de 422 doentes que, durante 18 meses, passaram por qualquer serviço de um grande hospital universitário dos EUA – estimou em 10,9 a percentagem de doentes parkinsonianos com demência, independentemente do estágio evolutivo. Este valor é 3,75 vezes superior ao da população do mesmo nível etário. Estes autores usaram os critérios do DSM para fazer o diagnóstico de síndrome demencial. Estes critérios incluem a exclusão de doenças sistémicas que possam provocar alterações mentais, incluindo medicação e doença afetiva, uma história de alterações de início insidioso e um curso progressivo com declínio de funções, afetação predominantemente da memória e duas das quatro alterações seguintes: afasia; apraxia; agnosia; ou síndrome disexecutiva (Quadro 9.4).

ticados. A deteção e o tratamento adequado destas alterações podem traduzir-se numa melhoria considerável da qualidade de vida.

A psicose será abordada no Capítulo 19 deste manual.

DEPRESSÃO

A depressão é a perturbação psiquiátrica mais frequente na DP, estando presente em 40% a 50% dos casos. Associa-se à redução da qualidade de vida, agravamento da incapacidade com progressão mais rápida dos sintomas motores, maior declínio das funções cognitivas e da autonomia funcional.

De acordo com alguns estudos, os mecanismos fisiopatológicos dos sintomas depressivos da DP são diferentes dos que estão subjacentes à depressão na população em geral, considerando-se que são resultantes das alterações neuroquímicas próprias da doença. Assim, a depressão, a par de outros sintomas não motores, faz parte da DP. Numa análise retrospectiva conclui-se que, em 20% a 30% dos casos, os sintomas depressivos precedem, às vezes em anos, o aparecimento das alterações motoras clássicas que levam ao diagnóstico da DP.

Os fatores que, segundo alguns autores, se relacionam mais com o aparecimento de sintomas depressivos são: o início precoce da doença; a progressão mais rápida; o sexo feminino; a fase avançada; a ansiedade; e a coexistência de alterações cognitivas e/ou de psicose.

É, em regra, ligeira a moderada com perda precoce da autoestima, da iniciativa, sentimento de culpa, de inutilidade e de abandono. O suicídio é raro, apesar da elevada ideação suicida. Os sintomas depressivos na DP podem sofrer agravamento durante os períodos de *off* e melhorar nas fases *on*.

A depressão da DP pode coexistir com a depressão reativa aos múltiplos fatores que alteram grandemente a vida do doente, como a constatação da incapacidade, a perda ou as dificul-

ALTERAÇÕES DO SONO NOTURNAS

Nas formas ligeiras a moderadas de DP, a qualidade subjetiva do sono parece não ser diferente quando comparada com controlos da mesma idade sem doença ^[9]. Contudo, à medida que a doença evolui, surgem problemas específicos. Os doentes podem queixar-se de: dificuldade em adormecer; sono fragmentado por despertares frequentes e prolongados; insónia terminal; sono não reparador; ressonar; pesadelos; comportamentos agressivos durante o sono; alucinações e despertares confusoriais.

Na verdade, não é difícil de compreender que, na fase em que os doentes apresentam fenómenos de *wearing-off*, ao apresentarem todas as noites períodos de agravamento do parkinsonismo ou episódios de distonia matinal, estes sejam causa de insónia.

Estudos poligráficos do sono demonstraram que doentes com formas avançadas da doença apresentam uma redução do tempo de sono total e frequentes despertares, quando comparados com controlos idosos sem DP ^[10]. Para além destas alterações da arquitetura do sono, os doentes apresentam problemas clínicos específicos. Os mais frequentes são a fragmentação do sono e a noctúria, os quais muito provavelmente se encontram interligados. Outros problemas que podem ser causa de insónia são a dificuldade em virar-se na cama, a síndrome das pernas inquietas (SPI), os movimentos periódicos do sono, os sonhos vívidos, as alucinações, as discinesias, a dor, etc. (Quadro 14.1). A ocorrência destes problemas clínicos condiciona uma pior qualidade global do sono na DP, quando comparada com a de controlos idosos sem DP ^[11].

Entre as alterações clínicas que merecem uma referência particular encontram-se as alterações do comportamento associadas ao sono REM (*rapid eye movement*) (REM sleep behaviour disorder – RBD). Descrita, pela primeira vez, em 1986, trata-se de uma parassónia que se caracteriza pela perda de atonia muscular durante a fase de sono REM. Define-se pela presença de movimentos dos membros associados à ocorrência de sonhos

- Escala sugerida: não cumpre todos os critérios da escala recomendada; habitualmente, não cumpre o critério referente à sensibilidade;
- Escala enumerada (*listed*): escala utilizada em ensaios de DP, mas com poucos ou nenhuns estudos psicométricos.

ESCALAS RECOMENDADAS

Apresentamos as escalas atualmente recomendadas pela MDS, de acordo com a seguinte classificação:

- Escalas de Estadiamento;
- Escalas de Perda de Funcionalidade (*impairment*) e de Incapacidade (*disability*);
- Escalas de Discinesias;
- Escalas de Depressão;
- Escalas de Avaliação de Psicose;
- Escalas de Apatia e Anedonia;
- Escalas de Fadiga;
- Escalas de Qualidade de Vida;
- Escalas de Disautonomia;
- Escalas de Avaliação do Sono.

OUTRAS ESCALAS

Existem outras escalas que, não cumprindo neste momento as exigências das escalas recomendadas pelas *Task Forces* por diferentes razões, são aqui mencionadas por serem consideradas relevantes pela MDS:

- Escalas de Avaliação Cognitiva;
- Escalas de Incapacidade.

Acresce ainda que defeitos no processamento visual, alterações do sono REM (*rapid eye movement*), alterações genéticas, tais como a presença do alelo $\epsilon 4$ da APOE ou do genótipo H1H1 da proteína τ , têm sido sugeridos como fatores de risco para o desenvolvimento precoce de psicose associada à DP [1].

Em resumo, a psicose associada à DP é um sintoma não motor:

- Com grande impacto na DP;
- Frequente, atingindo 20% a 40% dos doentes;
- Muito provavelmente, multifatorial (Quadro 19.1).

ETIOLOGIA DA PSICOSE NA DP
Estimulação dopaminérgica crónica induzida pela medicação dopaminérgica
Medicação antiparkinsoniana não dopaminérgica
Alterações da modulação dopaminérgica, serotoninérgica e colinérgica
Distribuição das alterações neuropatológicas

Quadro 19.1

Etiologia da psicose na DP.

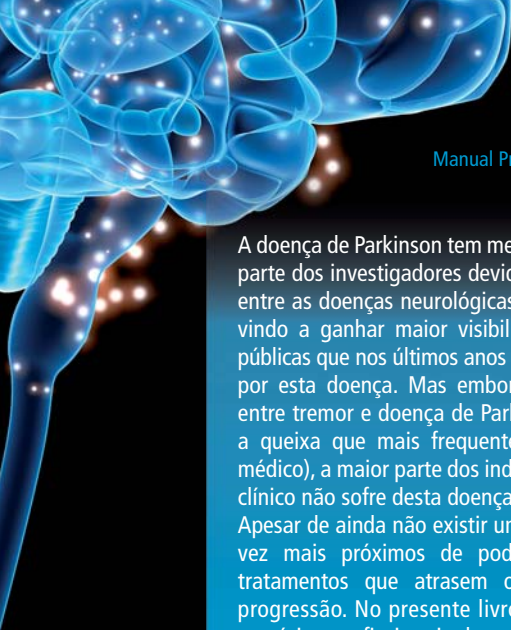
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Na DP a psicose desenvolve-se após o diagnóstico clínico da doença ter sido estabelecido e surge em circunstâncias diferentes:

- Doente não demenciado, vígil e com autocrítica conservada;
- No contexto de uma síndrome confusional aguda;
- Contexto de demência.

Caracteriza-se por um grupo de fenómenos diferentes dos descritos nas síndromes psicóticas definidas no DMS-IV [2].

Os fenómenos observados são variáveis e de gravidade diferente. Os principais fenómenos observados são (Quadro 19.2).



Manual Prático

Doença de **PARKINSON**

A doença de Parkinson tem merecido uma enorme atenção por parte dos investigadores devido à sua frequência e relevância entre as doenças neurológicas degenerativas. Além disso tem vindo a ganhar maior visibilidade com a ligação a figuras públicas que nos últimos anos têm reconhecido serem afetadas por esta doença. Mas embora seja frequente a associação entre tremor e doença de Parkinson (o tremor continua a ser a queixa que mais frequentemente conduz os doentes ao médico), a maior parte dos indivíduos que apresenta este sinal clínico não sofre desta doença.

Apesar de ainda não existir uma cura, acreditamos estar cada vez mais próximos de poder disponibilizar aos doentes tratamentos que atrasem ou, idealmente, parem a sua progressão. No presente livro – uma nova edição revista – os vários profissionais de saúde envolvidos no tratamento e investigação da doença de Parkinson, em colaboração com a Sociedade Portuguesa das Doenças do Movimento, pretendem também divulgar os dados gerados pelo progresso na investigação nesta área. Esperamos que possa vir a ser considerada uma obra de consulta fácil e de utilidade para clínicos gerais, internos da especialidade e todos os prestadores de cuidados de saúde que se interessam por esta patologia.

Joaquim Ferreira

Professor de Neurologia e Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina de Lisboa e investigador do Instituto de Medicina Molecular. Atual Presidente da Sociedade Portuguesa das Doenças do Movimento e Presidente eleito e Coordenador do Comité de Educação da Secção Europeia da Sociedade Internacional de Doença de Parkinson. Iniciou as suas atividades na área da doença de Parkinson ainda como aluno da Faculdade de Medicina e mantém, desde então, uma atividade continuada no acompanhamento de doentes parkinsonianos e na investigação desta doença.



www.lidel.pt

ISBN 978-972-757-910-5



9 789727 579105