

Artigo de Revisão

Doença de Parkinson – Diagnóstico

Parkinson's Disease – diagnosis

Egberto Reis Barbosa¹, Flávio Augusto Sekeff Sallem²

RESUMO

O diagnóstico de doença de Parkinson é feito avaliando-se a história do paciente, o seu exame neurológico e a resposta à terapia dopaminérgica. Não há marcadores biológicos que permitam fazer o diagnóstico, e a tomografia computadorizada/ressonância magnética tipicamente não demonstra alterações. Causas de parkinsonismo secundário devem ser excluídas antes que o diagnóstico de doença de Parkinson seja feito. Parkinsonismo atípico, ou parkinsonismo-plus, é um termo cunhado para se referir a um subgrupo de parkinsonismo secundário. Incluído nessa definição está uma ampla variedade de condições cujas características clínicas se sobrepõem às da doença de Parkinson. Este artigo tem por objetivo fornecer uma visão geral das dificuldades e desafios que podemos encontrar ao dar o diagnóstico de doença de Parkinson.

Unitermos: *Doença de Parkinson, Transtornos Parkinsonianos, Diagnóstico, Parkinsonismo Secundário, Doenças Neurodegenerativas.*

Citação: Barbosa ER, Sallem FAZ. Doença de Parkinson – Diagnóstico. Rev Neurociências 2005, 13(3): 158-165.

SUMMARY

The diagnosis of Parkinson's disease is made by evaluation of the patient's history, neurological examination and response to dopamine replacement therapy. There is no biological marker that makes the diagnosis, and CT and MRI are typically unrevealing. Causes of secondary parkinsonism are excluded before a diagnosis of Parkinson's disease is made. Atypical parkinsonism, or parkinsonism-plus, is a term coined to refer to a subtype of secondary parkinsonism. Included under these terms is generally a wide group of conditions that overlap in their clinical manifestations with Parkinson's disease. The aim of this article is to provide an overview of the difficulties and the challenges we can find when giving the diagnosis of Parkinson's disease.

Keywords: *Parkinson Disease, Parkinsonian Disorders, Diagnosis, Secondary Parkinson Disease, Neurodegenerative Diseases.*

Citation: Barbosa ER, Sallem FAZ. Parkinson's disease – diagnosis. Rev Neurociências 2005, 13(3): 158-165.

INTRODUÇÃO

Entre as moléstias que afetam o sistema nervoso central a doença de Parkinson (DP) apresenta importância especial, pois se inclui entre as mais frequentes enfermidades neurológicas, com prevalência na população ao redor de 100 a 150 casos por 100.000 habitantes¹.

A DP é uma moléstia crônica e progressiva do sistema nervoso central que acomete principalmente o sistema motor, porém manifestações não motoras como distúr-

bios do sistema nervoso autônomo, alterações do sono, de memória e depressão, também podem ocorrer¹.

O início da doença ocorre geralmente próximo dos 60 anos de idade, acometendo igualmente ambos os sexos e diferentes raças². Os casos da doença que têm início antes dos 40 anos são denominados como parkinsonismo de início precoce³.

A etiologia da doença ainda é obscura e controversa, contudo supõe-se a participação de vários mecanis-

Tabalho realizado: Grupo de Estudo de Distúrbios de Movimento da Clínica Neurológica do CH/FMUSP

1 - *Livre-Docente da FMUSP, Coordenador do Grupo de Estudo de Distúrbios do Movimento da Clínica Neurológica do HC/FMUSP*
2 - *Médico Colaborador do Grupo de Estudo de Distúrbios de Movimento da Clínica Neurológica do CH/FMUSP.*

Endereço para Correspondência: Egberto R. Barbosa
Rua Sergipe 401, sala 311 - Higienópolis - São Paulo - CEP 01243-001
Tel: (11) 3214-1457
E-mail: egberto@8415.com.br

Trabalho recebido em 20/09/05. Aprovado em 02/10/05

mos etiopatogênicos como: fatores genéticos, neurotoxinas ambientais, estresse oxidativo, anormalidades mitocondriais e excitotoxicidade³.

A DP tem caráter degenerativo e é caracterizada pela perda progressiva de neurônios da parte compacta da substância negra, situada no mesencéfalo. A degeneração nesses neurônios é irreversível e resulta na diminuição da produção de dopamina, que é um neurotransmissor essencial no controle dos movimentos⁴.

A deficiência dopaminérgica leva a alterações funcionais no circuito dos núcleos da base (estruturas localizadas profundamente no cérebro envolvidas no controle dos movimentos), provocando o aparecimento dos principais sinais e sintomas da doença^{1,3}.

Quadro Clínico da DP

Na DP a principal manifestação clínica é a síndrome parkinsoniana, decorrente do comprometimento da via dopaminérgica nigro-estriatal. Os distúrbios mentais, demência e depressão e os distúrbios autonômicos como obstipação intestinal, seborréia e tendência à hipotensão, freqüentes na DP, são decorrentes em grande extensão do envolvimento de estruturas fora do circuito dos núcleos da base^{3,4}.

A Síndrome Parkinsoniana

O parkinsonismo ou síndrome parkinsoniana é um dos mais freqüentes tipos de distúrbio do movimento e apresenta-se com 4 componentes básicos: acinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural. Pelo menos dois desses componentes são necessários para a caracterização da síndrome⁵.

A acinesia é caracterizada por pobreza de movimentos e lentidão na iniciação e execução de atos motores voluntários e automáticos, associada à dificuldade na mudança de padrões motores, na ausência de paralisia. Esse tipo de desordem motora pode englobar ainda incapacidade de sustentar movimentos repetitivos, fadigabilidade anormal e dificuldade de realizar atos motores simultâneos^{3,5}.

O termo bradicinesia ou oligocinesia refere-se mais especificamente à lentidão na execução de movimentos. Hipocinesia é a designação dada por alguns autores para a pobreza de movimentos manifestada por redução da expressão facial (hipomímia), diminuição da expressão gestual corporal, incluindo a diminuição ou ausência dos movimentos associados dos membros superiores durante a marcha (marcha em bloco), e redução da deglutição automática da saliva, levando a acúmulo da mesma e perda pela comissura labial (sialorréia). Outro distúrbio motor relacionado à acinesia é a aceleração involuntária na execução de movimentos automáticos e a sua forma mais conhecida é a festinação, que se caracteriza por uma aceleração involuntária da marcha^{3,5}.

Outras alterações motoras eventualmente presentes na síndrome parkinsoniana e consideradas como independentes da acinesia, do ponto de vista fisiopatológico, mas semiologicamente a ela relacionados são a acinesia súbita e a cinesia paradoxal^{3,5}.

A acinesia súbita ou congelamento (*freezing*) caracteriza-se pela perda abrupta da capacidade de iniciar ou sustentar uma atividade motora específica, mantendo-se as demais inalteradas. Manifesta-se mais freqüentemente durante a marcha, e pode, portanto, ocorrer como uma hesitação no seu início ou determinar uma frenagem súbita dos movimentos dos membros inferiores, às vezes levando à queda, já que a inércia tende a manter o corpo em movimento^{3,5}.

A acinesia súbita pode surgir quando o paciente se depara com um obstáculo real, como uma pequena elevação do solo, ou apenas visual, como uma faixa pintada no solo. Outras vezes, uma situação de tensão emocional pode desencadear o fenômeno. Determinados estímulos sensoriais ou motores podem fazer desaparecer essa dificuldade, e alguns pacientes, conscientes desse fato, utilizam-no para controlar a acinesia súbita. Esse tipo de quadro motor é incomum nos primeiros anos de evolução DP, mas tende a surgir com a progressão da mesma, podendo agravar consideravelmente a incapacidade motora^{3,5}.

O inverso da acinesia súbita pode ocorrer no parkinsonismo, ou seja, melhora abrupta e de curta duração do desempenho motor, quando sob forte emoção. Este fenômeno é conhecido como cinesia paradoxal⁵.

A acinesia súbita e a cinesia paradoxal, diversamente da acinesia, que é dependente do déficit dopaminérgico, parecem estar relacionadas a oscilações de atividade noradrenérgica^{3,5}.

A acinesia e os distúrbios correlatos mencionados interferem decisivamente na atividade motora voluntária, sobretudo automática, e levam a dificuldades que se manifestam nos atos motores básicos da vida diária como a marcha, a fala e as atividades que requerem a conjugação de atos motores como a alimentação, o vestir-se e a higiene corporal³.

No parkinsonismo a escrita sofre modificações precoces e, por vezes, características, quando tende à micrografia^{3,5}.

A marcha desenvolve-se a pequenos passos, às vezes arrastando os pés e, como já mencionado, há perda dos movimentos associados dos membros superiores (marcha em bloco), hesitações no seu início, interrupções e aceleração involuntária^{3,5}.

Na fala há comprometimento da fonação e da articulação das palavras, configurando um tipo de disartria denominada hipocinética. Nessa disartria sobressaem: redução do volume da fala, que pode tornar-se apenas um sussurro; perda da capacidade de inflexão da voz que se torna mo-

nótona; e distúrbios do ritmo, que podem consistir em episódios de hesitação inicial e cadência lenta, pontuada por pausas inadequadas, hesitações ou acelerações involuntárias (semelhantes à festinação da marcha)^{3,5}.

A rigidez é outra anormalidade motora quase sempre presente na síndrome parkinsoniana. Trata-se da hipertonia denominada plástica. A resistência à movimentação do membro afetado pode ser contínua ou intermitente, sendo que esta configura o fenômeno da "roda denteada". Outra característica da hipertonia plástica é o acometimento preferencial da musculatura flexora, determinando alterações típicas da postura, com ântero-flexão do tronco e semiflexão dos membros (postura simiesca). Outro aspecto semiológico relacionado à hipertonia plástica é a exacerbação dos reflexos tônicos segmentares (reação paradoxal de Wespahl ou reflexo local de postura de Foix-Thévenard). Esse fenômeno pode ser mais facilmente observado quando o examinador faz a flexão dorsal do pé do paciente. Essa movimentação passiva desencadeia uma contração prolongada dos músculos envolvidos levando à persistência dessa postura por algum tempo^{3,5}.

O tremor parkinsoniano é clinicamente descrito como de repouso, exacerbando-se durante a marcha, no esforço mental e em situações de tensão emocional, diminuindo com a movimentação voluntária do segmento afetado e desaparecendo com o sono. A frequência varia de quatro a seis ciclos por segundo e costuma envolver preferencialmente as mãos, configurando a alternância entre pronação e supinação ou flexão e extensão dos dedos^{3,5}.

A instabilidade postural é decorrente da perda de reflexos de readaptação postural. Esse distúrbio que não é comum em fases iniciais de evolução da DP, eventualmente evidenciando-se em mudanças bruscas de direção durante a marcha, posteriormente pode agravar-se e determinar quedas freqüentes^{2,5}.

Blefaroespasmos espontâneos ou provocados pela pesquisa de reflexo glabellar podem ocorrer na DP e é comum em várias formas de parkinsonismo, notadamente no pós-encefálico. A limitação da convergência ocular é uma anormalidade freqüentemente observada na DP, assim como a paresia do olhar vertical para cima, igualmente comum em indivíduos idosos^{3,5}.

Manifestações não Motoras da DP

Pacientes com DP podem apresentar, além das manifestações motoras alterações cognitivas, psiquiátricas e autonômicas.

As alterações cognitivas em fases iniciais da moléstia, quando presentes, geralmente são discretas (distúrbios visuoespaciais) e sem repercussão significativa sobre o desempenho cognitivo. Entretanto, em cerca de 15 a 20% dos casos, em fases adiantadas da evolução da doença podem instalar-se alterações cognitivas graves, configurando um quadro demencial^{1,3,6}.

No contexto das alterações psiquiátricas na DP destaca-se a depressão, que está presente em cerca de 40% dos pacientes com DP, podendo ocorrer em qualquer fase da evolução da doença^{3,6}.

Entre as alterações autonômicas a mais freqüente é a obstipação intestinal, porém podem estar ainda presentes: seborréia, hipotensão postural e alterações de esfíncter vesical³.

Diagnóstico da DP

A identificação de síndromes parkinsonianas manifestadas através do quadro clínico clássico, descrito anteriormente, geralmente não oferece dificuldades. Porém, em fases iniciais ou mesmo em fases mais avançadas, o quadro pode apresentar-se de forma fragmentária, dificultando o seu reconhecimento.

Essas formas fragmentárias de parkinsonismo podem ser divididas em dois tipos básicos: a forma rígido-acinética, caracterizada pela presença de acinesia e/ou rigidez, e a forma hiperacinesia, onde está presente apenas o tremor^{1,3}.

Nas formas rígido-acinéticas, a diferenciação deve ser feita em relação a algumas condições. Quando bilateral deve ser diferenciada de quadro depressivo e hipotireoidismo. Em situações em que o quadro rígido-acinético é unilateral, a dificuldade motora pode simular hemiparesia devido à disfunção do trato córtico-espinal (lesão piramidal). A ausência de outras anormalidades, comumente presentes na síndrome piramidal, tais como hipertonia elástica, hiper-reflexia, sinal de Babinski e abolição do reflexo abdominal, permitem a diferenciação⁶.

Na síndrome parkinsoniana que se expressa apenas por tremor, o diagnóstico diferencial deve ser feito em relação ao tremor essencial^{7,8}. As características básicas do tremor parkinsoniano são: a) está presente no repouso; b) geralmente é unilateral ou assimétrico; c) pode acometer áreas localizadas do segmento céfálico; c) há história familiar positiva em apenas 5 a 10% dos casos; d) responde a drogas de ação antiparkinsoniana. Por outro lado, as principais características do tremor essencial são: a) presença na postura, particularmente na extensão dos membros superiores; b) geralmente é bilateral e simétrico; c) ao acometer o segmento céfálico o faz globalmente, com movimentos de cabeça em afirmação ou negação; d) melhora sensivelmente após a ingestão de bebida alcoólica; e) há história familiar positiva em 30 a 40% dos casos; f) responde favoravelmente ao tratamento com betabloqueadores adrenérgicos ou primidona.

Embora na maioria dos casos esses critérios para diferenciação permitam separar as duas condições, em pacientes com DP a distinção pode ser mais difícil em função da comorbidade. Nessa situação são de grande valia os critérios propostos pelo consenso sobre tremores da *Movement Disorders Society* a propósito da cara-

cterização dos diversos tipos de tremor na doença de Parkinson⁹ que estão resumidos no Quadro 1.

Quadro 1. Tremor na Doença de Parkinson (DP)

<p>1) Presença de qualquer forma de tremor patológico 2) Paciente com DP de acordo com os critérios do "London Brain Bank". Presença obrigatória de bradicinesia</p>
<p>Tipo I: (Tremor Parkinsoniano Clássico): repouso ou repouso + postural / cinético com a mesma frequência (4-9 Hz)</p> <p>Tipo II: Tremor de repouso + postural / cinético com frequências diferentes, sendo o tremor postural predominante >> Comorbidade - DP + Tremor Essencial (< 10 % dos pacientes com DP)</p> <p>Tipo III: Tremor postural / cinético (4-9 Hz) sem componente de repouso >> Comorbidade - Forma rígido-acinética da DP + Tremor Essencial</p> <p>Tremor de repouso monossintomático (ausência de outros sinais de parkinsonismo) com duração maior que 2a >> DP?</p>

Tipos de Parkinsonismo

Estabelecido o diagnóstico sindrômico de parkinsonismo, passa-se à identificação de sua causa. As diversas formas de parkinsonismo podem ser classificadas em 3 tipos básicos: parkinsonismo primário (doença de Parkinson idiopática e as formas hereditárias); parkinsonismo secundário; e parkinsonismo-plus ou atípico. O diagnóstico de parkinsonismo primário pressupõe a exclusão das outras duas formas, que serão, portanto abordadas inicialmente⁶.

Parkinsonismo Secundário

As principais causas de parkinsonismo secundário estão relacionadas no Quadro 2. Entre estas destacam-se as drogas que bloqueiam os receptores dopaminérgicos como os neurolépticos e os antivertiginosos (bloqueadores de canais de cálcio) como a flunarizina e a cinarizina. Dado importante a ser considerado é que o parkinsonismo induzido por drogas pode persistir por semanas ou meses após a retirada do agente causador. Dessa forma as informações de anamnese a serem obtidas em pacientes portadores de parkinsonismo devem ser bastante minuciosas em relação a esse aspecto⁶.

Observando-se o Quadro 2 nota-se que a identificação das demais causas de parkinsonismo secundário pode ser feita através de dados de anamnese, exames de neuroimagem e eventualmente investigação metabólica para hipoparatiroidismo.

Parkinsonismo Atípico

O parkinsonismo-plus ou atípico ou é a denominação empregada para caracterizar quadros neurológicos em que uma síndrome parkinsoniana, geralmente

Quadro 2. Causas de Parkinsonismo Secundário

- Drogas: neurolépticos (fenotiazínicos, butirofenonas, tioxantenos, reserpina, tetrabenazina), antieméticos (benzamidas), bloqueadores de canais de cálcio (cinarizina, flunarizina), amiodarona, lítio, ciclosporina, antidepressivos inibidores de recaptção de serotonina e duais, meperidina
- Intoxicações Exógenas: manganês, monóxido de carbono, dissulfeto de carbono, metil-fenil-tetrahydroperidina (MPTP), metanol, organofosforados, herbicidas (paraquat, glifosato)
- Infecções: encefalites virais, neurocisticercose e síndrome da imunodeficiência adquirida
- Doença Vascular Cerebral
- Traumatismo Cranioencefálico
- Processos Expansivos do SNC
- Hidrocefalia
- Distúrbios Metabólicos: hipoparatiroidismo

apenas expressada por acinesia e rigidez (sem tremor), associa-se a distúrbios autonômicos, cerebelares, piramidais, de neurônio motor inferior ou, ainda, de motricidade ocular extrínseca^{5,6}. O parkinsonismo atípico, ao contrário do que ocorre com a DP, geralmente instala-se de forma simétrica e responde mal a drogas de efeito antiparkinsoniano, inclusive a levodopa¹⁰. Essa forma de parkinsonismo relaciona-se a uma série de moléstias neurológicas degenerativas ou dismetabólicas, que podem ser didaticamente divididas em 2 grupos: a) doenças, geralmente esporádicas, que instalam-se na meia idade (após os 45 anos); b) doenças, freqüentemente com história familiar positiva, instaladas antes dos 45 anos^{3,6}.

O grupo A inclui as seguintes condições: paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas, degeneração córtico-basal e demência com corpos de Lewy. Essas doenças neurodegenerativas que são as que oferecem maiores dificuldades para serem distinguidas da DP, porque do mesmo modo que a forma clássica desta moléstia instalam-se na meia idade (acima dos 40 anos) e geralmente são esporádicas. O reconhecimento precoce dessas moléstias reveste-se ainda de grande importância porque todas apresentam prognóstico pior que a DP⁶.

Portanto, dada a relevância desse grupo de moléstias na diferenciação com a DP faremos uma breve descrição de suas características com ênfase nos critérios habitualmente empregados para a sua identificação.

Paralisia Supranuclear Progressiva

A paralisia supranuclear progressiva (PSP) é uma taupatia que se apresenta na sua forma mais típica como uma síndrome parkinsoniana em que sobressai a instabilidade postural que, diferentemente do que ocorre na DP, é

acentuada já em fase inicial da doença. Posteriormente, ao longo do segundo ou terceiro ano de evolução da doença manifesta-se a oftalmoparesia supranuclear vertical (OSV) que vem a definir o diagnóstico da PSP^{11,12}.

No Quadro 3¹³ estão especificadas as principais diferenças clínicas, farmacológicas e de neuroimagem entre a PSP e a DP.

Quadro 3. Principais Diferenças entre a Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) e a Doença de Parkinson (DP)

PSP	DP
<ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonismo Simétrico e Quedas Precoces • Instabilidade Postural em Extensão • Postura do Tronco • Expressão Facial de “Espanto” • Tremor de Repouso é Incomum • Frequência de Piscamento: 3-5/min • Proeminente OSV • Posturas Distônicas de Predomínio de Axial • IRM: Redução de Diâmetro do Mesencéfalo • Resposta Precária à Levodopa 	<ul style="list-style-type: none"> Assimetria no Início Manifestações Tardias Postura em Flexão Hipomímia Tremor de Repouso Frequente Frequência de Piscamento: 10-14/ min Eventual OSV para cima Predomínio em Membros Alterações Inespecíficas Boa Resposta
<p>OSV: Oftalmoparesia Supranuclear Vertical IMR: Imagens de Ressonância Magnética</p>	

Atrofia de Múltiplos Sistemas

A atrofia de múltiplos sistemas (AMS) é uma doença que pode manifestar-se através 2 formas: uma com predomínio de parkinsonismo (forma rígido-acinética ou estriatonigral) e outra com predomínio de alterações cerebelares (tipo atrofia olivopontocerebelar), ambas associadas a distúrbios autonômicos graves (hipotensão postural, impotência sexual e disfunção de esfíncter vesical). A forma rígido-acinética é a mais comum (cerca de 80% dos casos) e a que pode ser confundida com a DP. A denominação síndrome de Shy-Drager é frequentemente empregada para designar essa forma da AMS¹⁴.

As imagens de ressonância magnética (IRM) em pacientes com AMS podem revelar alterações de sinal no putâmen, além de atrofia de tronco cerebral e cerebelo, que, embora não específicas não são encontradas na DP^{6,14}.

Degeneração Corticobasal

A degeneração corticobasal (DCB) é uma doença degenerativa relacionada à proteína de tau, descrição

mais recente, mais rara, de início mais tardio e de mais difícil caracterização do que a PSP e a AMS⁶.

Na sua forma mais conhecida a DCB apresenta-se com uma síndrome rígido-acinética (às vezes com posturas distônicas) com acentuada e persistente assimetria, associada a uma ou mais das seguintes manifestações de disfunção cortical: apraxia ideomotora, síndrome da mão alienígena, alterações sensoriais corticais (ex: fenômeno de extinção, agrafostesia, estereoagnosia) ou mioclonias corticais¹⁵. Da mesma forma que a PSP e a AMS responde mal à levodopa¹⁴.

Mais recentemente tem sido reconhecida uma variante da moléstia, possivelmente ocorrendo com a mesma frequência que a forma clássica, que se manifesta com quadro predominantemente de disfunções cognitivas de tipo frontal ou afasia primária progressiva. Essa variante deve ser diferenciada das demências frontotemporais¹⁴.

Demência com Corpos de Lewy

Os corpos de Lewy, inclusões intraneuronais tipicamente encontradas na substância negra de pacientes com DP, nos fim dos anos 70 começaram a ser identificados em várias outras áreas do encéfalo, incluindo o córtex cerebral em indivíduos que haviam falecido com quadro demencial. Definiu-se a partir de então uma nova entidade nosológica denominada “demência com corpos de Lewy” (DCL), em que as características clínicas predominantes são parkinsonismo e demência frequentemente associados a quadro alucinatório visual¹⁴.

Cerca de 15-20% dos pacientes com DP desenvolvem quadro demencial em fases avançadas da doença. Contrariamente na DCL o quadro demencial está presente em fases iniciais da evolução da moléstia. Por outro lado, alucinações visuais espontâneas, não relacionadas a efeito de drogas, são extremamente raras na DP, mas frequentes na DC¹⁶. Embora para critérios de diagnóstico da DCL seja incluído apenas o parkinsonismo espontâneo, pacientes com essa moléstia que não apresentam sinais de parkinsonismo são extremamente susceptíveis a desenvolverem esse tipo de alteração quando tratados com neurolépticos, mesmo em baixas doses, drogas que frequentemente são empregadas para controlar as alucinações visuais ou outros distúrbios psiquiátricos que apresentem. Esse tipo de resposta aos neurolépticos em pacientes ainda não diagnosticados pode levantar a suspeita de que se trate da DCL⁶.

Parkinsonismo Atípico Grupo B

Esse grupo de doenças é mais facilmente distinguível da DP por suas características básicas, já mencionadas: instalação precoce e freqüente positividade de história familiar. No Quadro 4 constam as principais moléstias desse grupo.

Quadro 4. Parkinsonismo Atípico
Instalação Precoce e/ou com História Familiar

- Parkinsonismo Primário de Causa Genética (PARK 1 - PARK 11)
- Doença de Wilson
- Doença de Hallervorden - Spatz
- Calcificação Estriato-Pálido-Denteada (Síndrome de Fahr)
- Degeneração Palidal (ou Dentato-Rubro- Pálido-Luysiana)
- Parkinsonismo com Neuroacantocitose
- Atrofias Espinocerebelares tipos 2 e 3
- Demência Fronto -Temporal com Parkinsonismo (Cr/17)
- Forma Rígida da Doença de Huntington (Variante de Westphal)
- Parkinsonismo em Distonias Hereditárias (DYT 3, DYT 5, DYT 13, DYT 14)
- Parkinsonismo Associado à Doença de Gaucher
- Parkinsonismo Atípico das Antilhas (Guadalupe)
- Parkinsonismo - Demência - Esclerose Lateral Amiotrófica da ilha de Guam

O primeiro subgrupo de afecções neste quadro é representado pelas formas genéticas de parkinsonismo primário (PARK 1 - PARK 11), das quais a mais frequente é o PARK 2, na qual mutações no gene *parkin* levam ao aparecimento da doença¹⁷.

Em pacientes com parkinsonismo de início precoce a doença de Wilson deve sempre ser considerada e investigada através do estudo do metabolismo do cobre, pois comporta tratamento específico. A presença de sinais de parkinsonismo é comum em pacientes com doença de Wilson. Barbosa e col.¹⁸ constataram a presença de algum sinal de parkinsonismo em 86% de 95 casos com manifestações neurológicas. Contudo, na doença de Wilson na maioria dos casos o parkinsonismo está associado a quadro distônico ou tremor postural, dado que facilita o diagnóstico. Outro elemento que pode auxiliar na identificação dessa moléstia é a presença de anel de Kayser-Fleischer, conseqüente a depósito de cobre na córnea, que é encontrado em virtualmente todos os casos que expressam alterações neurológicas¹⁸.

A doença de Hallervorden Spatz que se instala mais tardiamente (na adolescência ou no adulto jovem) pode manifestar-se com quadro em que predomina o parkinsonismo, diferentemente do que ocorre na infância em as manifestações distônicas são mais comuns. As alterações de sinal no globo pálido (aspecto em "olhos de tigre") são muito sugestivas, embora não exclusivas, dessa moléstia⁶.

A doença de Huntington quando instalada precocemente, ou seja, nas primeiras 3 décadas de vida, frequentemente manifesta-se com quadro rígido-acinético, contrariamente do que ocorre na forma clássica que se inicia mais tardiamente em que predominam os movimentos coréicos¹⁹. A presença de história familiar facilita o diagnóstico que, suspeitado pode ser comprovado através de teste de DNA.

As atrofias espinocerebelares tipo 2, 3, 6 e 17 eventualmente podem apresentar-se com síndrome parkinsoniana, mas que geralmente se associa a outras anormalidades neurológicas²⁰. Novamente a história familiar pode ser útil para o diagnóstico, que é feito através de teste genético.

A calcificação dos gânglios da base que pode manifestar-se com variadas formas de quadro neurológico, inclusive parkinsonismo pode ser constatada à tomografia de crânio (TC)⁶.

A neuroacantocitose, condição rara que geralmente manifesta-se com quadro coréico excepcionalmente podem apresentar-se com parkinsonismo e o diagnóstico baseia-se na presença das alterações hematológicas próprias dessa condição⁶.

Entre as diversas formas de degeneração palidal algumas podem expressar-se com parkinsonismo. Essas entidades são raras e geralmente o seu diagnóstico só é comprovado em necropsia. A suspeição pode basear-se na presença de parkinsonismo atípico e eventualmente em alterações de neuroimagem. A atrofia pálido-dentato-rubro-luysiana pode ser diagnosticada com base em teste genético⁶.

Na demência frontotemporal com parkinsonismo ligada ao cromossomo 17, além da presença da deterioração cognitiva precoce há história familiar positiva. O teste genético confirma o diagnóstico^{6,14}.

Entre as distonias primárias de causa genética o parkinsonismo pode estar presente nos seguintes tipos: DYT 3, DYT 5, DYT 13 e DYT 14^{6,14}.

Parkinsonismo relacionado à doença de Gaucher foi recentemente descrito em diversos relatos na literatura²¹.

O complexo parkinsonismo-demência-esclerose lateral amiotrófica da ilha de Guam e o parkinsonismo atípico de Guadalupe (Antilhas) são entidades patológicas restritas a essas regiões⁶.

Sinais de Alerta que Sugerem Parkinsonismo Atípico

Esses sinais (*red flags*) estão sumarizados no Quadro 5^{6, 14}.

Quadro 5. Evidências de Parkinsonismo Atípico ("Red Flags")

- Início Precoce; História Familiar Positiva; Instalação Bilateral e Simétrica ou Aguda; Evolução por Patamares; Assimetria Acentuada e Persistente
- Ausência de Tremor de Repouso; Presença de Tremor Atípico
- Instabilidade Postural, Demência ou Distúrbios Autonômicos Graves em Fase Inicial da Doença
- Presença de: Déficit de Olhar Vertical para Baixo; Sinais Piramidais; Sinais Cerebelares; Mioclonias; Acometimento de Neurônio Motor Inferior; Sinais Parietais ou Síndrome da Mão Estrangeira em Qualquer Fase da Evolução da Doença
- Parkinsonismo Afetando Exclusivamente a Marcha
- Resposta Precária à Levodopa

Exames Complementares e Testes Terapêuticos no Diagnóstico da DP

Os exames de neuroimagem estrutural (TC e IRM) ou funcional (*Positron Emission Tomography* e *Single Photon Emission Computed Tomography*), particularmente os primeiros são de grande utilidade na diferenciação entre a DP e as síndromes parkinsonianas de diversas etiologias. Contudo, não há anormalidades evidenciáveis por esses exames que sejam características da DP⁶. Recentemente foram descritas anormalidades da ecogenicidade na substância negra demonstráveis por sonografia transcraniana em pacientes com DP⁴. Porém, o significado dessas evidências ainda deve ser elucidado por novos estudos.

O teste da apomorfina¹⁰, que é um potente agonista dopaminérgico D1 e D2, consiste na administração de 1,5 mg dessa substância por via subcutânea, precedida pelo uso do antiemético domperidona. Este deve ser administrado na dose de 20mg 3 vezes por dia, durante 1-3 dias antes do teste. A avaliação da resposta deve ser feita pelo bloco III da UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). As doses podem ser repetidas, caso não haja resposta a cada 30 minutos até 5-10 mg no total. Considera-se como resultado positivo uma melhora de 15-20%. O teste da apomorfina é útil para avaliar a responsividade dopaminérgica e tem sensibilidade de cerca de 80%. Contudo, a responsividade dopaminérgica não é exclusiva da DP. Pacientes com outras doenças que se manifestam com parkinsonismo podem apresentar resposta,

ainda que inferior à observada na DP, a agentes dopaminérgicos e, portanto resposta positiva ao teste da apomorfina. Entre estas doenças destacam-se aquelas que são mais difíceis de serem diferenciadas da DP como a PSP e AMS. Estima-se que 20% dos pacientes com PSP¹² e 50% dos casos de AMS⁵ respondam à levodopa em fases iniciais dessas doenças. Particularmente na AMS a resposta a agentes dopaminérgicos pode aproximar-se daquela observada na DP e, eventualmente, persistir até fases mais avançadas da moléstia. Deve-se considerar ainda que embora a boa resposta à levodopa seja uma regra na DP há relatos, raros, de casos dessa moléstia, com comprovação por necrópsia que não respondem a essa droga.

CONCLUSÃO

Como pode-se deduzir do exposto o diagnóstico da DP, nos casos típicos não oferece maiores dificuldades mas, em situações em que há elementos atípicos o leque de diagnósticos diferenciais é amplo. Deve-se considerar ainda que os conhecimentos a respeito das condições degenerativas e heredodegenerativas que podem ser apresentar-se com síndrome parkinsoniana, tem aumentado de forma exponencial. Do mesmo modo novas causas de parkinsonismo secundário a drogas ou exposição a agentes tóxicos tem surgido constantemente na literatura médica. Portanto, este tema, que é de grande interesse prático, requer revisões periódicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horstink MWIM, Morrish PK. Preclinical diagnosis of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1999; 80: 327-334.
2. Fearnley JM, Lees AJ. Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-2301.
3. Paulson HL, Stern BM. Clinical Manifestations of Parkinson's Disease. In Watts RL, Koller WC. *Movement Disorders Neurologic Principles and Practice*. New York: MacGraw, 2004, pp 233-246.
4. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001; 248: 684-689.
5. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55: 181-184.
6. Kashmere J, Camicioli R, Martin W. Parkinsonian syndromes and differential diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 461-466.
7. Louis E. Essential tremor. *N Engl J Med* 2001; 345: 887-891.
8. Elble R. Essential tremor is a monosymptomatic disorder. *Mov Disord* 2002; 17: 633-637.
9. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee*. *Mov Disord* 1998; 13 (Suppl 3):2-23.
10. Baker R, Duncan J, Lees AJ. Subcutaneous apomorphine as a diagnostic test for dopaminergic responsiveness in parkinsonian syndromes. *Lancet* 1989; 1: 675-678.
11. Carrilho PEM, Barbosa ER. Progressive supranuclear palsy in a sample of Brazilian population. Clinical features of 16 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 917-922.

12. Litvan I, Mangone CA, Mckee A et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996; 60: 615-620.
13. Litvan I, Agyd I, Calne D et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele, Richardson, Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1966; 47: 1-9.
14. Mark MH. Lumping and splitting the parkinson plus syndromes. Dementia with Lewy bodies, Multiple System Atrophy, Progressive Supranuclear Palsy and Cortical-Basal Ganglionic Degeneration. *Neurol Clin* 2001; 19: 607-627.
15. Kumar R, Bergeron C, Lang AE. Corticobasal Degeneration. In Jankovic JJ, Tolosa E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia, Lippincott, 2002, p 185-198.
16. Goetz C. Hallucinations in Parkinson's disease: the clinical syndrome. *Adv Neurol* 1999; 80: 419-423.
17. Bertolli-Avella AM, Giroud-Benitez JL, Akyol A et al. Novel parkin mutations detected in patients with early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 424-431.
18. Barbosa ER, Haddad MS, Pinto AMP, Omuro AMP. Parkinsonism in Wilson's disease. *Parkinsonism Related Disord* 5 1999; Suppl: S95.
19. Haddad MS, Cummings JL. Huntington's Disease. In Miguel EC, Rauch SL, Leckman JF (eds). *Neuropsychiatry of the Basal Ganglia*. *Psychiatr Clin* 1997; 20: 791-808.
20. Teive HG, Arruda WO, Werneck LC. Mov disorders in a series of 83 spinocerebellar ataxia families. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 5): S313.
21. Spitz M, Barbosa ER. Parkinsonismo em pacientes com doença de Gaucher. *Rev Bras Neurol* 2005; 41: 5-10.