

LIANU – Liga Acadêmica de Neurociências do UniCEUB

**Autores:** Henrique de Lacerda Pereira e Carolina Vitor Nazaré

**Orientadora:** Dra. Talyta Cortez Grippe

**Instituição:** Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

**Revisor Técnico:** Raul Raposo Pereira Feitosa

## **CASO CLÍNICO: DOENÇA DE PARKINSON**

## **SUMÁRIO**

- 1. HISTÓRIA CLÍNICA**
- 2. EXAME FÍSICO INICIAL**
- 3. EXAMES COMPLEMENTARES**
- 4. PONTOS DE DISCUSSÃO**
- 5. DISCUSSÃO**
- 6. PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS**
- 7. OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM/COMPETÊNCIA**
- 8. DICAS PRÁTICAS**
- 9. REFERÊNCIAS**

## 1. HISTÓRIA CLÍNICA

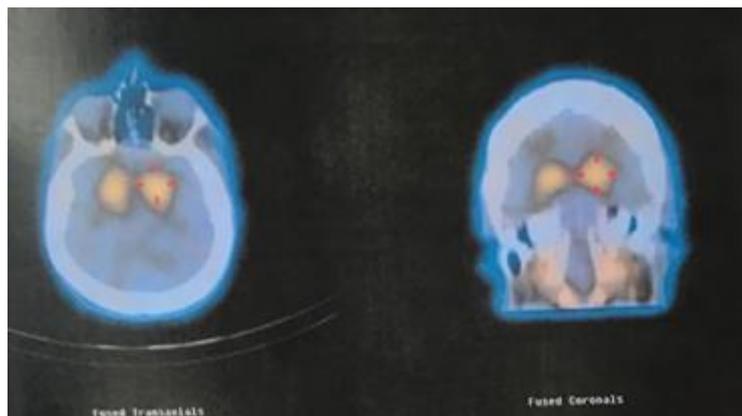
Paciente de 86 anos, sexo feminino. Compareceu à consulta em hospital terciário em 2013, referindo tremor na mão direita de início há três anos, com envolvimento da mão esquerda há dois anos. Afirmou, também, possuir lentidão de movimentos e “endurecimento das pernas”. No momento da consulta se queixou de apatia, sonolência diurna excessiva e sintomas depressivos, mas sem queixas cognitivas. Como antecedentes, apresentava diabetes, hipertensão arterial e hipotireoidismo já em seguimento, com bom controle clínico das comorbidades. Em uso crônico de losartana, metformina, AAS e flunarizina.

## 2. EXAME FÍSICO INICIAL

- Bom estado geral, lúcida e orientada no tempo e espaço; mucosas normocoradas e hidratadas;
- Face com hipomímia discreta;
- Tremor de repouso de moderada amplitude em membros superiores, mais intenso à direita;
- Tremor postural reemergente em membros superiores;
- Rigidez discreta em cano de chumbo em membros superiores e inferiores;
- Bradicinesia discreta à manobra de bater de dedos, pronação/supinação e bater de pernas;
- Pull test sem queda com 1 passo para trás para se equilibrar.

## 3. EXAMES COMPLEMENTARES

- Tomografia de crânio: sem alterações.
- SPECT com TRODAT: Esse exame é a tomografia computadorizada de emissão de fóton único com uso de um marcador radioativo – TRODAT, que tem afinidade pelos transportadores dopaminérgicos, permitindo inferir a densidade de dopamina na fenda pré-sináptica, que é modulada por esses transportadores. O TRODAT1-99mTc é um marcador do sistema dopaminérgico pré-sináptico dos gânglios da base (GB), mais especificamente no corpo estriado (CE). A análise do exame consiste de dois parâmetros. O primeiro é a análise qualitativa das imagens, a qual evidência o padrão de distribuição da concentração do transportador de dopamina no corpo estriado. O segundo parâmetro é a análise quantitativa, traduzida pela área de captação, evidência o padrão de concentração do transportador de dopamina e permite a comparação com a normalidade.
- Laudo: atividade dopaminérgica preservada nos núcleos estriados pelas análises qualitativa e quantitativa.  
CE direito: 1,03; CE esquerdo: 0,97; Valor de referência: 0,83 +/- 0,16.  
Conclusão: Padrão cintilográfico sem evidências de Doença de Parkinson.



#### 4. PONTOS DE DISCUSSÃO

- Quais sinais e sintomas fazem parte da síndrome parkinsoniana?
- Qual a principal causa primária dessa síndrome?
- Que fatores nos remetem a uma possível causa secundária?
- Qual a epidemiologia da doença de Parkinson e dos diagnósticos diferenciais referentes à essa síndrome?
- Como confirmar ou excluir esse diagnóstico por meio de exames complementares?
- Quais são os princípios terapêuticos básicos?

#### 5. DISCUSSÃO

A síndrome parkinsoniana é composta por bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural. A causa mais comum de Síndrome Parkinsoniana é a Doença de Parkinson (DP). Essa doença tem um quadro clínico de início insidioso e gradual. O aumento da sua incidência é a partir dos 55 anos de idade e é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente, com acometimento de cerca de 3% da população acima de 65 anos. Suas manifestações clínicas são limitadas, normalmente, a uma metade do corpo. Com o avançar da doença, seus sintomas podem se manifestar de forma bilateral.

A musculatura axial pode estar envolvida, o que pode levar a um comprometimento da voz (disartrofonía) e também de deglutição (disfagia). Essa última é responsável pela perda de saliva pelo canto da boca, a sialorréia persistente. O envolvimento do equilíbrio costuma ser mais tardio e se apresentar nas fases mais graves, em que o risco de quedas do paciente é maior. O paciente gradualmente assume uma postura encurvada para frente, com os braços fletidos na altura da cintura, fazendo com que a marcha passe a ter passadas mais curtas. A execução de virada na direção da marcha passa a se realizar com movimentos decompostos e desarmônicos, o que pode ser traduzido como movimento em bloco. A escrita do paciente é peculiar, a letra diminui progressivamente à medida que avança na mesma linha (micrografia).

O diagnóstico é eminentemente clínico e os critérios mais utilizados atualmente estão descritos a seguir:

Critério de Diagnóstico Clínico – UK Parkinson's Disease Society Brain Bank
<b>PRIMEIRO PASSO:</b> critérios de inclusão da Síndrome Parkinsoniana
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Bradicinesia</i> (lentificação da iniciação do movimento voluntário com progressiva redução na amplitude e rapidez de movimentos repetitivos) associada a mais um critério dos listados a seguir:</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rigidez muscular</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tremor de repouso entre 4 a 6 Hz</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Instabilidade postural não originada por disfunção proprioceptiva devido a um comprometimento visual primário, vestibular ou cerebelar.</li></ul>
<b>SEGUNDO PASSO:</b> critérios de exclusão da Síndrome Parkinsoniana
<i>Um ou mais dos critérios abaixo sugere um diagnóstico diferente da Síndrome Parkinsoniana</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Histórico de repetidas injúrias de cabeça</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Histórico de repetidas hemorragias encefálicas associadas a progressão dos achados clínicos da Síndrome Parkinsoniana</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Histórico de encefalites diagnosticadas</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamento neuroléptico durante o início dos sintomas</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Exposição ao (MPTP) 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Resposta negativa ao uso de grande doses de levodopa (caso mal absorções sejam descartadas)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Remissão sustentada</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Envolvimento autonômico grave precoce</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Demência grave precoce com distúrbios de memória e linguagem</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sinal de Babinski</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sinais cerebelares</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Presença em RNM ou TC de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante</li></ul>
<b>TERCEIRO PASSO:</b> critérios que corroboram o diagnóstico de Síndrome Parkinsoniana
<ul style="list-style-type: none"><li>• Acometimento unilateral</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tremor de repouso presente</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Desordem progressiva</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Persistência da assimetria associada ao lado primeiramente acometido</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Resposta excelente (70% a 100%) ao uso de levodopa</li></ul>

• Coreia severa induzida por levodopa
• Resposta ao uso de levodopa por 5 anos ou mais
• Curso clínico de 10 anos ou mais

Adaptado e traduzido do artigo: Lorraine VK, Anthony EL. Parkinson's disease. Lancet 2015;386:896-912.

O caso relatado trata-se de uma paciente na oitava década de vida apresentando um quadro insidioso e progressivo compatível com uma síndrome parkinsoniana, caracterizado por tremor de repouso, bradicinesia e rigidez. Ao se revisar os critérios diagnósticos de Parkinson expostos acima, percebe-se que essa seria uma hipótese contundente para o caso.

A paciente exibia um **tremor** parkinsoniano clássico, em repouso, numa frequência de 4 a 7 Hz e atingindo principalmente as mãos, mento, lábios e pés. Esse tremor aparece quando o indivíduo está relaxado ou distraído, com os membros apoiados. Entretanto, diminui ou desaparece quando iniciado algum tipo de ação. É caracterizado em membros superiores como tremor em “contar dinheiro” ou em “enrolar fumo”, uma flexão/extensão dos dedos combinada com a adução/abdução do polegar.

A **rigidez muscular** – também presente no exame da paciente – pode apresentar-se em qualquer parte do corpo. Ela é melhor notada quando o examinador realiza a movimentação passiva das extremidades. Essa ação pode ser exacerbada quando se realiza uma manobra “distratora” (como abrir e fechar a mão) com o membro contralateral ao testado.

A **bradicinesia**, traduzida pela paciente como “lentidão”, caracteriza-se por uma redução na velocidade e na amplitude dos movimentos, com a presença de decremento ao realizar movimentos repetidos.

O único sintoma da síndrome parkinsoniana não exibido no caso clínico é a **instabilidade postural**, que se manifesta por uma dificuldade em manter o equilíbrio durante a marcha e, principalmente, pela dificuldade do paciente em reequilibrar-se quando desestabilizado. Esse quesito seria traduzido no exame físico, caso presente, se houvesse mais de três passos para trás ou queda após o *pull test*.

A fim de ratificar o diagnóstico de doença de Parkinson, é importante pesquisar a existência de sintomas não motores. Em ordem cronológica de surgimento, seriam eles: constipação, distúrbio comportamental do sono REM, sonolência excessiva diurna, hiposmia e depressão. Apesar do quadro depressivo, a paciente negava quaisquer outros sintomas não motores, o que é um sinal de alerta para a pesquisa de possíveis diagnósticos diferenciais.

## 6. PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

- Depressão psíquica;
- Tremor essencial;
- Hipotireoidismo;
- Uso prolongado de flunarizina e cinarizina;
- Síndrome cerebelar;
- Distúrbio da marcha do idoso;
- Alterações no movimento induzidas por drogas – descritos na tabela abaixo.

Até o momento não existem testes sorológicos que possam determinar o diagnóstico da DP, apesar do grande número de biomarcadores que estão sendo estudados para esse fim. Entretanto, algumas ferramentas complementares ajudam a pesquisar causas secundárias. Pode ser realizada dosagem de hormônios tireoidianos, paratireoidianos e função hepática a fim de excluir outras causas de parkinsonismo.

Quando os sinais clínicos não são suficientes para discriminar entre a doença de Parkinson e seus diagnósticos diferenciais, alguns exames de imagem podem ser incluídos nessa propedêutica. A ressonância magnética é normalmente recomendada para avaliar a possibilidade de causas estruturais. Para análise funcional dos núcleos da base, pode-se usar o DAT-SPECT, como foi utilizada nesse caso clínico.

Esse exame tem a função de identificar o nível de dopamina no núcleo estriado. Partindo desse pressuposto, tentamos diferenciar a neurodegeneração parkinsoniana (que ocorre na DP) das doenças que não cursam com neurodegeneração dessa via. Dentre as possíveis doenças temos os tremores essenciais, distonias ou causas secundárias de parkinsonismo (principalmente medicamentosa). Abaixo estão as principais drogas responsáveis por esse quadro.

Alterações no movimento induzidas por drogas	
Parkinsonismo induzido por drogas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psicofármacos (antidepressivos, antipsicóticos, lítio);</li> <li>• Analgésicos (petidina);</li> <li>• Antiarrítmicos (amiodarona);</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-infecciosos (anfotericina B);</li> <li>• Antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, valproato de sódio);</li> <li>• Anti-hipertensores (antagonistas dos canais de cálcio, agonistas alfa 2 centrais);</li> <li>• Imunomoduladores (ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina);</li> <li>• Modificadores da motilidade gástrica;</li> <li>• Outros (dissulfiram).</li> </ul>
Tremores induzidos por drogas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurolépticos;</li> <li>• Antieméticos;</li> <li>• Antidepressivos tricíclicos;</li> <li>• Inibidores seletivos da recaptação de serotonina;</li> <li>• Lítio;</li> <li>• Ácido Valpróico;</li> <li>• Amiodarona;</li> <li>• Procainamida;</li> <li>• Ciclosporina;</li> <li>• Interferon;</li> <li>• Tamoxifeno.</li> </ul>

Protógenes M. Distúrbios do movimento induzidos por drogas. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto 2010 jan/jun.

No caso clínico, apesar de apresentar uma síndrome parkinsoniana clássica, a paciente não exibiu quaisquer sintomas não motores da DP. Além disso, fazia uso crônico de uma medicação com efeitos extrapiramidais amplamente conhecidos. O SPECT com TRODAT sem alterações corroborou a hipótese de uma causa secundária não degenerativa.

Dado esse diagnóstico, deve-se, sempre que possível, retirar a medicação indutora do quadro e administrar anticolinérgicos, se não houver contraindicação. É necessário acompanhar o paciente por alguns anos até que haja melhora dos sintomas induzidos por drogas.

Em quadros de DP, descartada a possibilidade de um parkinsonismo medicamentoso, pensamos na reposição dopaminérgica, com o uso da levodopa, uma droga precursora da dopamina. Esse medicamento é rapidamente absorvido no duodeno e jejuno proximal e tem uma meia-vida que varia de 50 a 120 minutos. Portanto, sua administração deve estar dissociada de refeições, a fim de otimizar sua absorção.

Esquema para utilização de levodopa	
•	Prolopa 250 (levodopa 200 + benserazida 50): iniciar com ¼ a ½ do comprimido 2 vezes ao dia e aumentar até o efeito desejado. Ideal manter com doses abaixo de 2 comprimidos por dia (em 3 a 4 tomadas).
•	Prolopa HBS (levodopa 100 + benserazida 25): iniciar com 1 cápsula por dia. Ideal manter abaixo de 4 cápsulas por dia (em 2 a 3 tomadas).
•	Cronomet (levodopa 200 + benserazida 25): iniciar com 1 comprimido, 1 vez ao dia. Ideal manter com doses abaixo de 2 ou 3 comprimidos por dia (em 2 a 3 tomadas).
•	Sinemet (levodopa 250 + carbidopa 25): iniciar com ½ comprimido 2 vezes ao dia. Ideal manter abaixo de 2 comprimidos por dia (em 3 a 4 tomadas).

Adaptado do artigo: FERRAZ HB. Tratamento da Doença de Parkinson. Rev. Neurociências 1999;7(1):6-12.

Apesar da levodopa contribuir para uma melhora significativa dos sintomas em pacientes com DP, ela pode trazer um quadro de intolerância gastrointestinal, além de alterações psiquiátricas e hipotensão ortostática. Também foi observado que metade dos pacientes apresentavam flutuações de rendimento motor e discinesias induzidas pelo medicamento após cinco anos de tratamento com levodopa.

Associado à levodopa ou em monoterapia, existem algumas outras drogas antiparkinsonianas, como agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos, antiglutamatérgicos e inibidores da monoaminoxidase B. Entretanto, a levodopa ainda permanece como a droga mais eficaz no tratamento da DP.

Caso existam associações de outros sintomas, podemos tomar como base a tabela abaixo para combinação no tratamento.

PREJÚÍZO COGNITIVO	CLASSE DA DROGA	NOME DA DROGA
<b>Demência</b>	Inibidor da acetilcolinesterase	Rivastigmina

SINTOMAS PSQUIÁTRICOS	CLASSE DA DROGA	NOME DA DROGA
<b>Depressão</b>	Agonista da dopamina	Pramipexol
	Inibidor da recepção de serotonina	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina
	Inibidor da recepção de serotonina e norepinefrina	Venlafaxina de liberação prolongada
	Antidepressivos tricíclicos	Desipramina, nortriptilina
<b>Psicoses</b>	Antipsicótico atípico	Clozapina, quetiapina
	Inibidor da acetilcolinesterase	Rivastigmina

DESORDENS DE SONO	CLASSE DA DROGA	NOME DA DROGA
<b>Desordem do comportamento do sono REM</b>	Benzodiazepina	Clonazepam
	Hormônio	Melatonina

DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA	CLASSE DA DROGA	NOME DA DROGA
<b>Constipação</b>	Laxante osmótico	Polietileno glicol
	Ativador do canal de cloreto	Lubiprostona
<b>Motilidade gastrointestinal</b>	Antagonista periférico da dopamina	Domperidona
<b>Hipotensão ortostática</b>	Antagonista periférico da dopamina	Domperidona
	Norepinefrina	Fludrocortisona
	Mineralocorticóide	Midodrine
	Vasopressor	Piridostigmina
	Inibidor da acetilcolinesterase	Droxidopa
<b>Sialorreia</b>	Anticolinérgico	Atropina, glicopirrolato
	Neurotoxina	Toxina botulínica A, toxina botulínica B

OUTROS	CLASSE DA DROGA	NOME DA DROGA
<b>Fadiga</b>	Estimulante	Metilfenidato, modafinil

Adaptado e traduzido do artigo: Lorraine VK, Anthony EL, Parkinson's disease. Lancet 2015;386:896-912.

Com o estabelecimento de fases mais tardias da DP, é sugerido o ajuste de dosagem de levodopa e dos agonistas dopaminérgicos, visto que o processo degenerativo das células nigroestriadas é continuada. Nos casos em que o tratamento medicamentoso não foi eficaz ou em que existem complicações motoras graves e incapacitantes – como discinesias e flutuações – pode-se pensar no tratamento cirúrgico. Esse último pode ser realizado pela lesão do globo pálido ou tálamo (irreversível e pouco frequente atualmente) ou pela estimulação da núcleo subtalâmico ou globo pálido

A estimulação é feita com o uso de eletrodos implantados de maneira estereotáxica acoplados a uma bateria, sua vantagem reside no fato de permitir um controle mais fino dos núcleos estimulados, além dessa estimulação ser reversível. Entretanto, é um tratamento mais oneroso, com risco de infecção e possível necessidade reoperações para troca de bateria.

## 7. OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM/COMPETÊNCIA

- Identificar uma síndrome Parkinsoniana;

- Relacionar fatores da história clínica com possíveis causas secundárias;
- Conhecer os diagnósticos diferenciais da doença de Parkinson;
- Aplicar os exames complementares para descartar ou ratificar outras causas;
- Conhecer as principais classes de medicamento utilizados no tratamento da doença de Parkinson.

## **8. DICAS PRÁTICAS**

- Realize uma história clínica ampla, sem pular etapas ou esquecer de questionar detalhes.
- Examine o paciente sempre em situação usual e com o uso de manobras de distração, visto que podem exacerbar o movimento anormal.
- Descarte acometimento de outras áreas envolvidas no comando motor: Córtex motor e cerebelo.
- Busque ativamente na história e exame físico os sinais ou sintomas particulares da doença.

## Referências

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015;386:896-912;
2. Hess CW, Okun MS. Diagnosing Parkinson Disease. Continuum (Minneap Minn) 2016;22(4):1047-1063;
3. Souza CFM, Helayne CPA, Sousa JB, Costa PH, Silveira YSS, Bezerra JCL. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. Rev Neurocienc 2011;19(4):718-723;
4. Mattos JP. Diagnóstico diferencial de tremores. Arq de neuropsiquiatria 1998;56(2):320-323.
5. Protógenes M. Distúrbios do movimento induzidos por drogas. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto 2010 jan/jun.
6. Damásio J, Carvalho S. Doenças do movimento induzidas por fármacos. Acta Med Port 2011;24:915-922.
7. Shih MC et al. Neuroimagem do transportador de dopamina na doença de Parkinson. Arq Neuropsiquiatr 2006; 64(3-A): 628-634.