



Parkinsonismo

Prof. Vitor Tumas

Depto de Neurociências e Ciências do Comportamento
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Parkinsonismo ou síndrome de Parkinson

DEFINIÇÃO: síndrome clínica caracterizada pela presença de:

- **bradicinesia**

e pelo menos um dos seguintes sinais:

- **tremor de repouso**
- **rigidez plástica (“sinal da roda denteada”)**
- **instabilidade postural**



Causas de parkinsonismo:

a) Medicamentos:

- drogas anti-dopaminérgicas
- bloqueadores de canais de cálcio

b) Doenças neurodegenerativas:

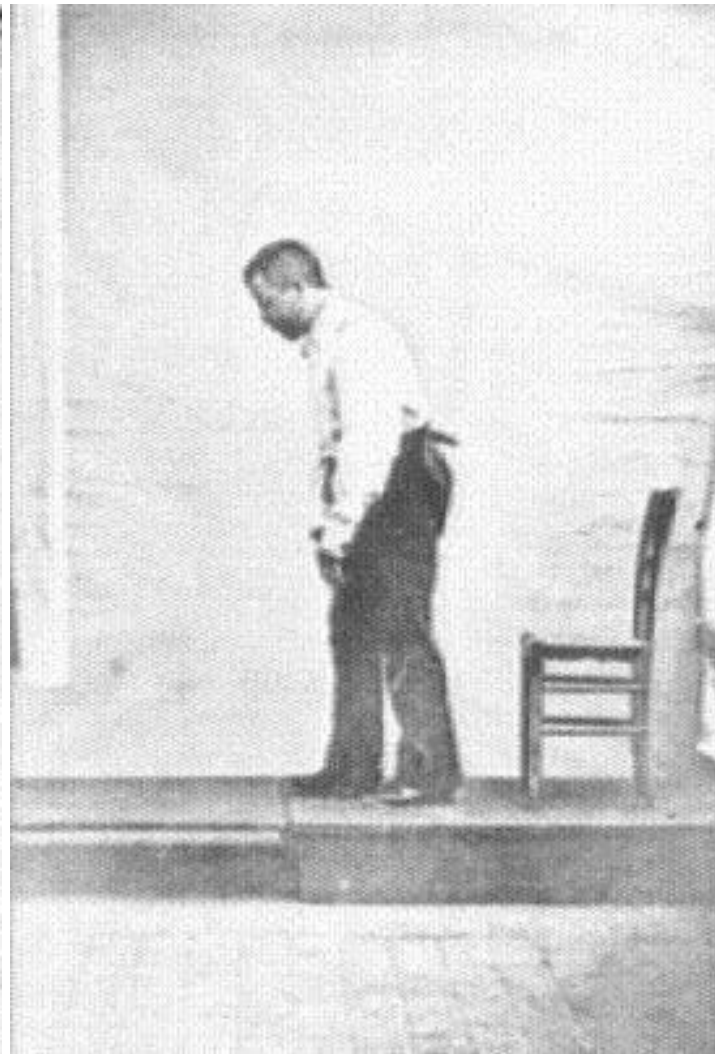
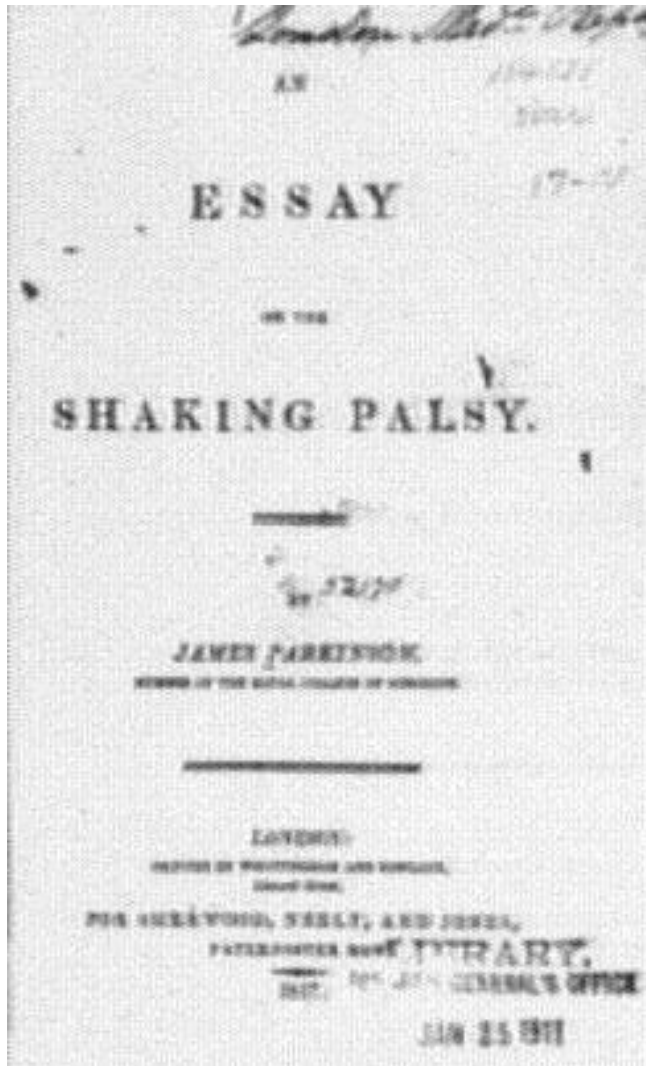
- doença de Parkinson
- paralisia supranuclear progressiva
- atrofia de múltiplos sistemas
- degeneração cortical-ganglionar basal
- demência com corpos de Lewy
- outras

c) Parkinsonismo vascular

d) Outras causas

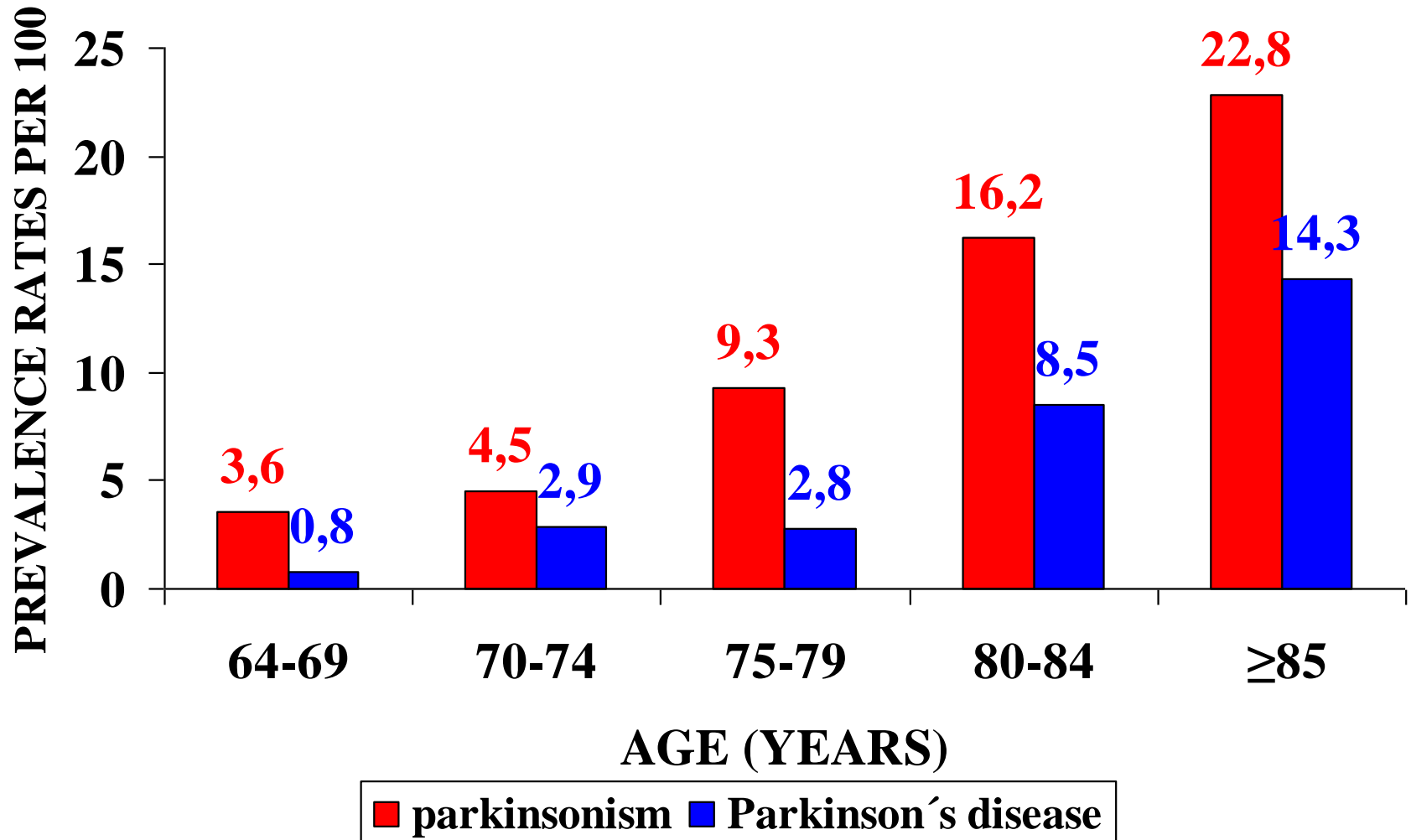
- doença de Wilson
- lesões estruturais
- hidrocefalia de pressão normal, etc.

doença de Parkinson



descrita por James Parkinson em 1817

Barbosa et al. **Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly:
A community-based survey in Brazil (the Bambuí study).** *Mov. Disord*, 2006



Como fazer o diagnóstico de DP?

CRITÉRIOS DO BANCO DE CÉREBROS DE LONDRES

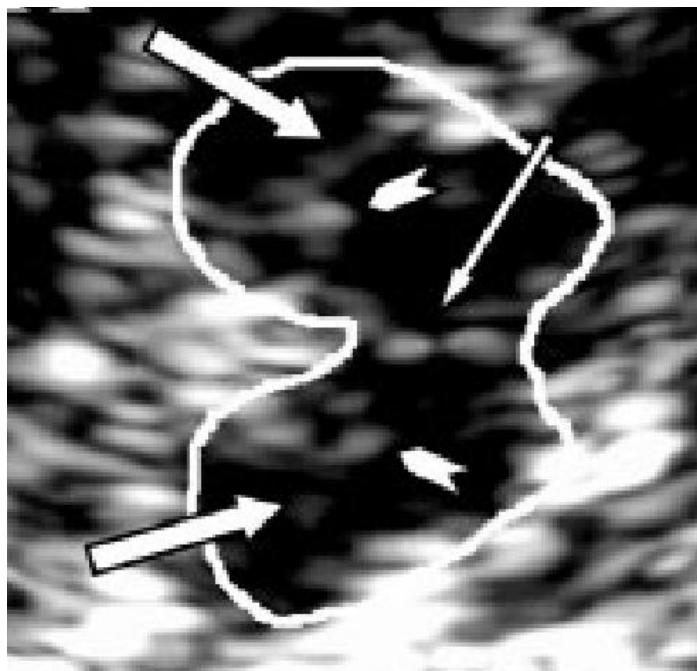
- 1. Presença da síndrome de Parkinson**
- 2. Ausência de critérios para exclusão do diagnóstico**
(Antecedente de: AVCs, TCEs, encefalite; período de remissão dos sintomas, presença de tumor cerebral ou hidrocefalia ; uso de neurolépticos, progressão em degraus, crises oculógiras, paralisia supranuclear do olhar vertical para baixo, sinais cerebelares, disautonomia precoce e importante, sinal de Babinski, demência precoce, sintomas unilaterais após 3 anos de evolução, falta de resposta a levodopa)
- 3. Pelo menos 3 aspectos que reforçam o diagnóstico**
(início unilateral, tremor de repouso presente, quadro progressivo, assimetria persistente dos sinais, resposta excelente á levodopa, coréia induzida pela levodopa, mantém reposta à levodopa por anos, curso clínico >10 anos)

Especificidade:92%, Sensibilidade 90%

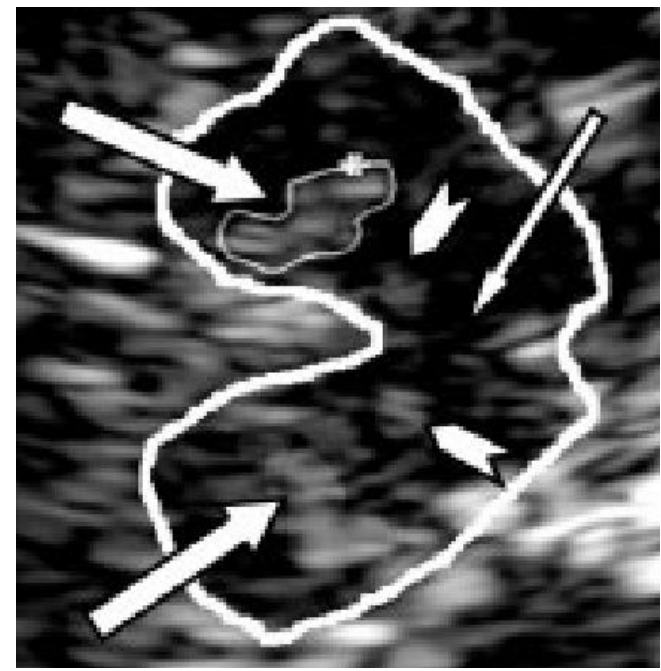
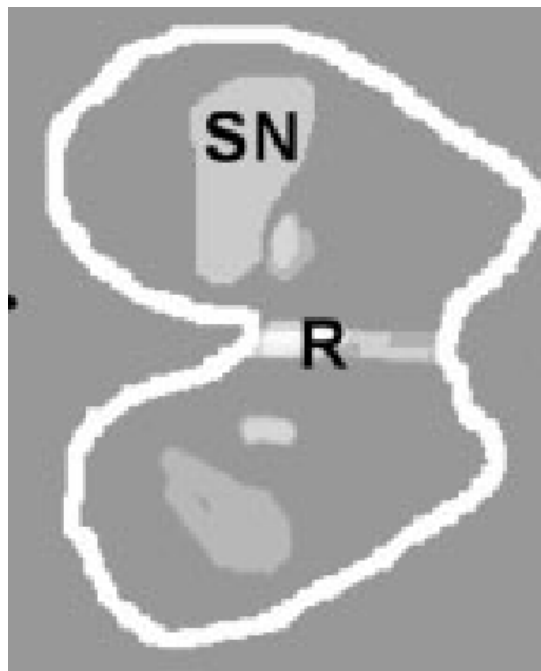
Hughes et al 1992

HÁ ALGUM EXAME ÚTIL PARA O DIAGNÓSTICO DA DP?

ULTRASSONOGRAFIA TRANSCRANIANA



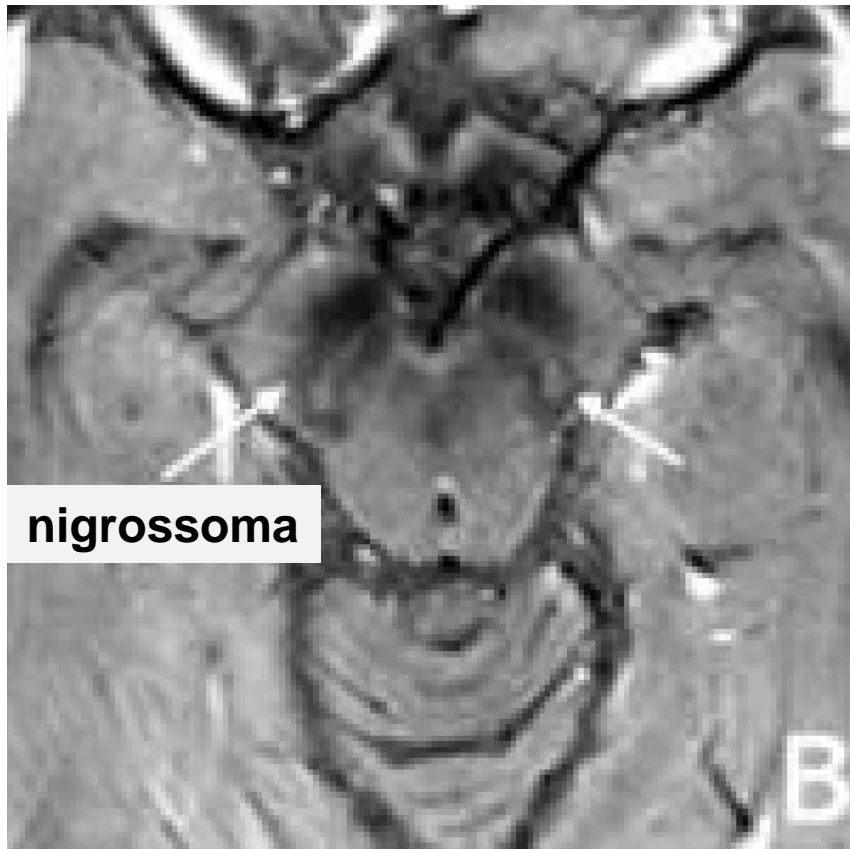
NORMAL



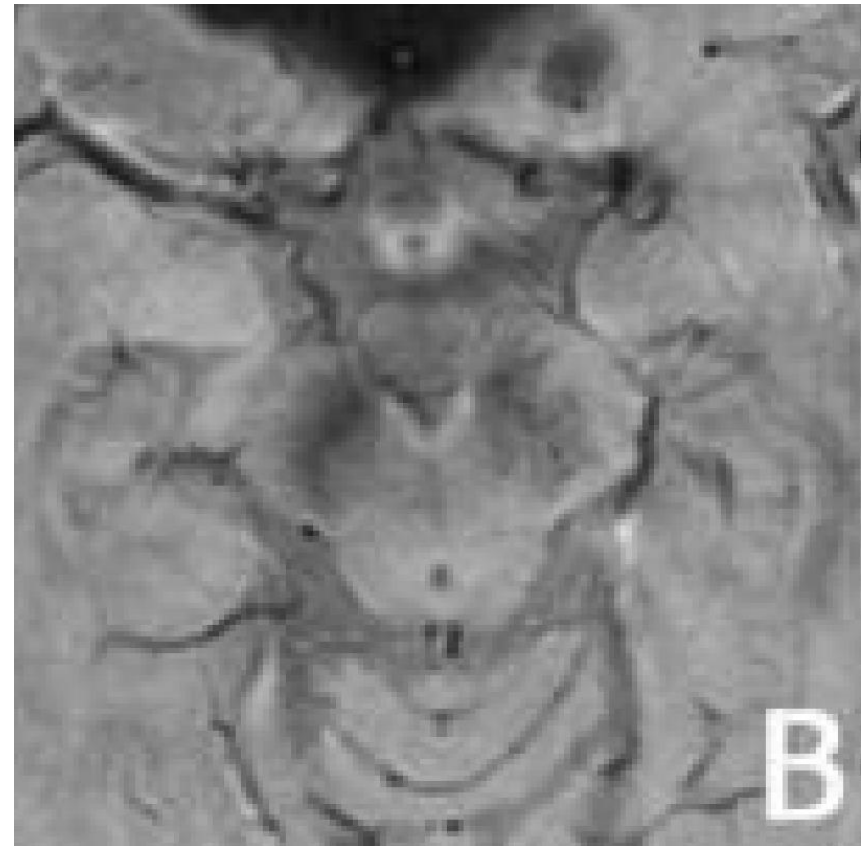
D PARKINSON

HÁ ALGUM EXAME ÚTIL PARA O DIAGNÓSTICO DA DP?

RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

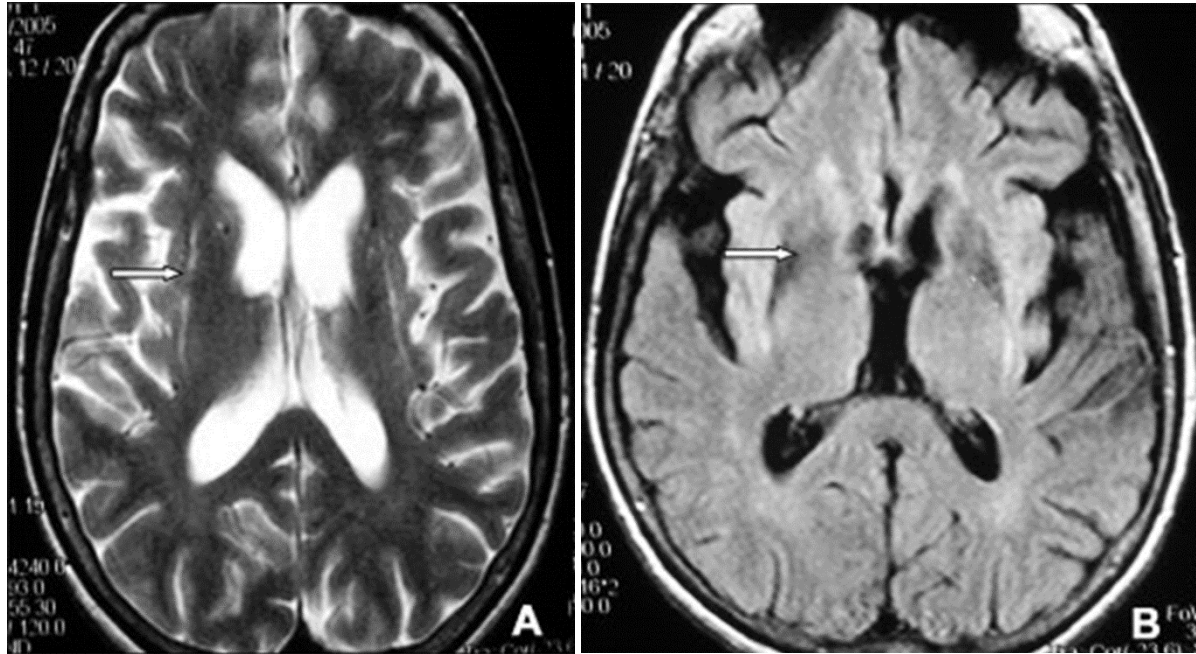


NORMAL



D PARKINSON

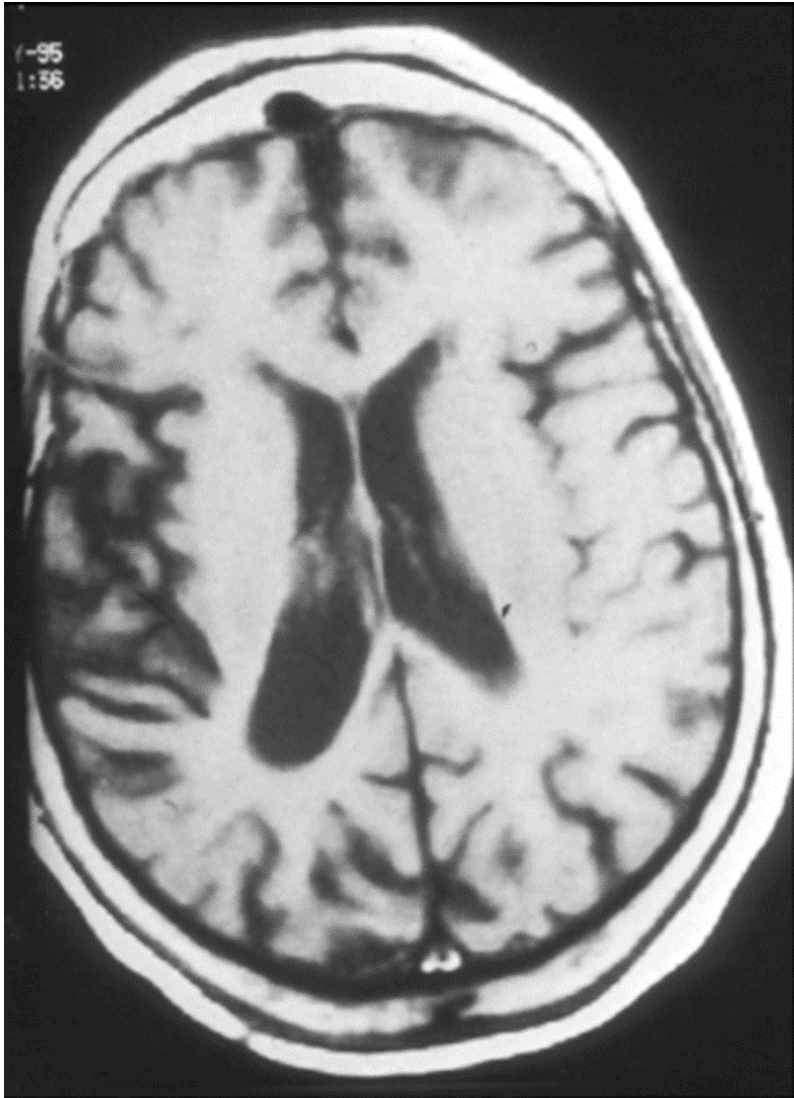
Parkinsonismo atípico: atrofia de múltiples sistemas



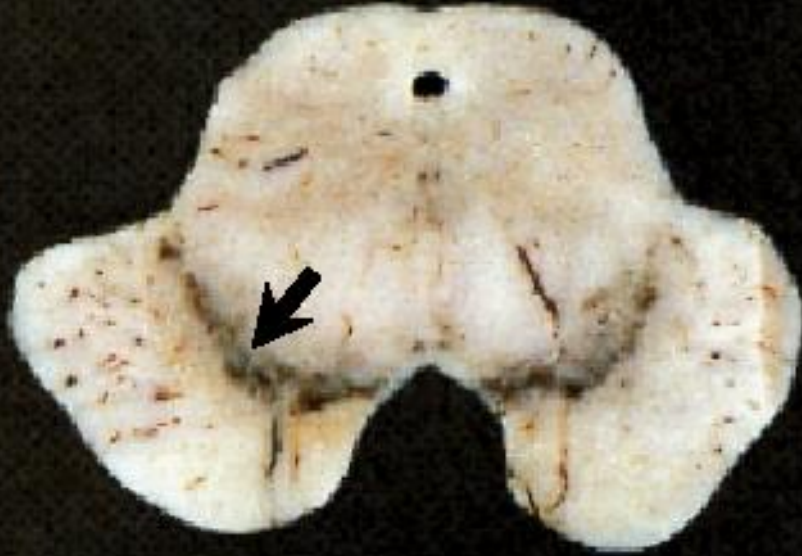
Parkinsonismo atípico: paralísia supranuclear progressiva



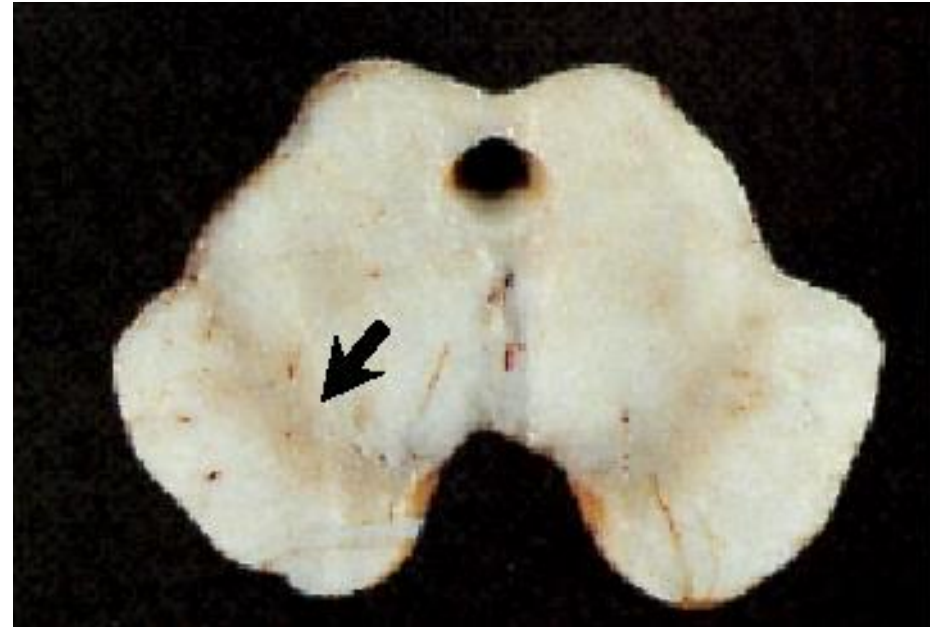
Parkinsonismo atípico: degeneração corticobasal



Patologia da doença de Parkinson



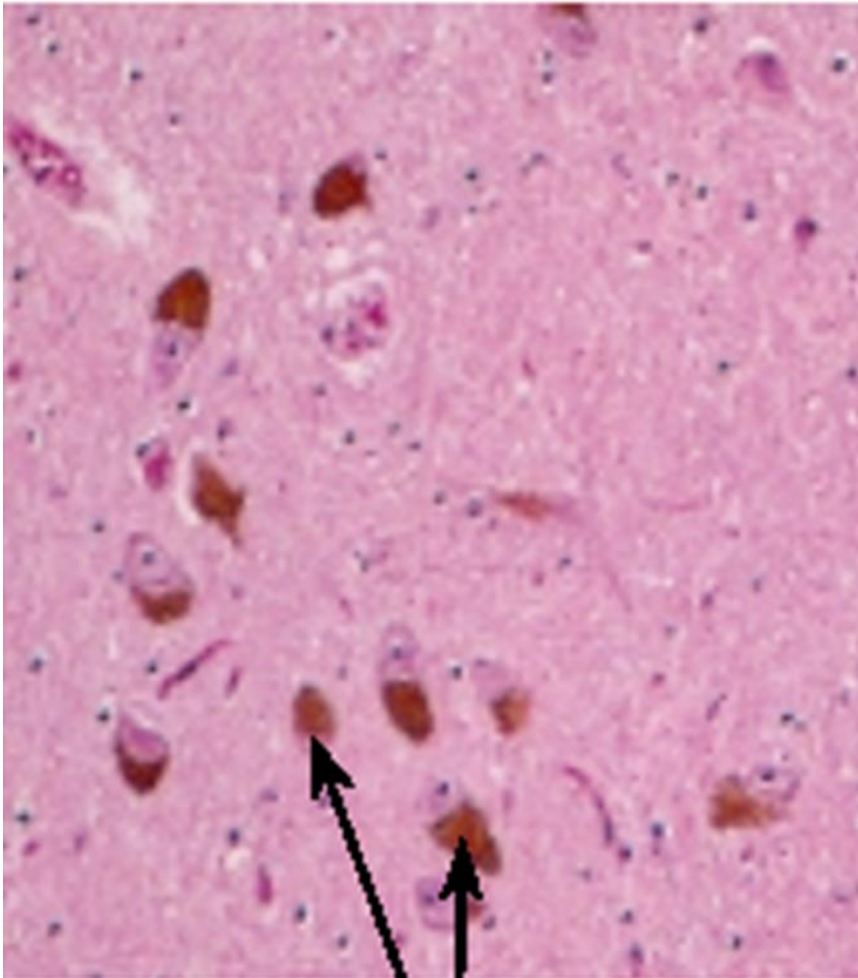
NORMAL



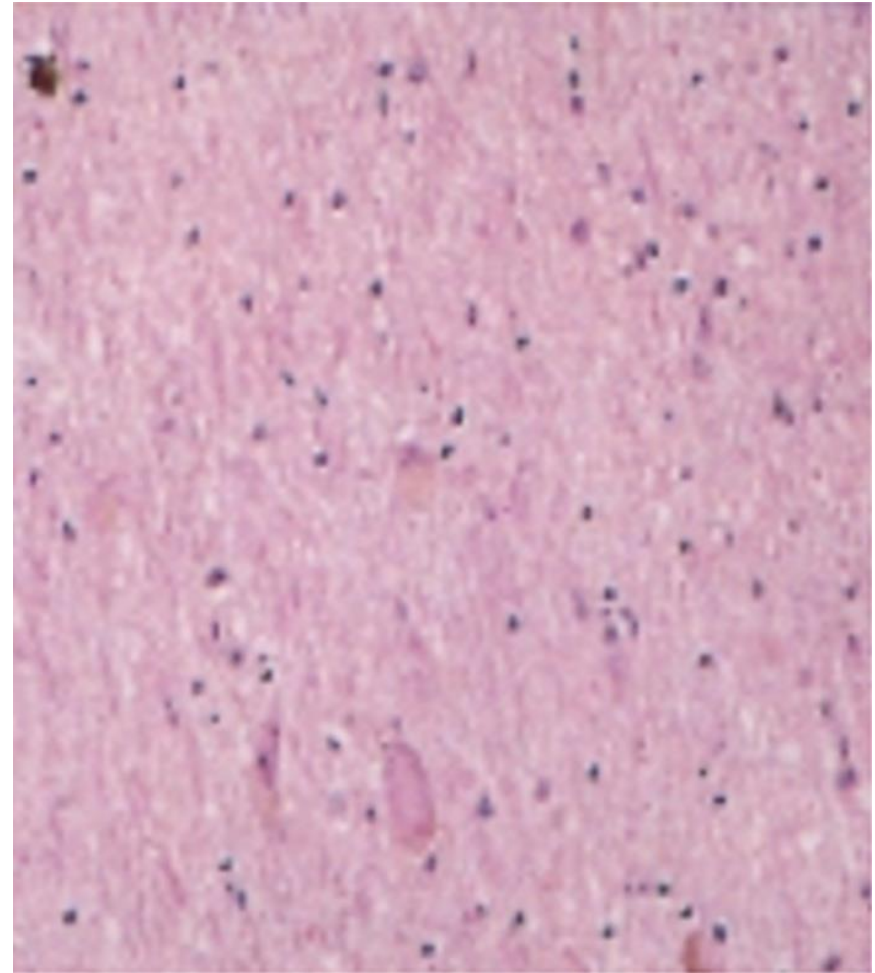
D PARKINSON

Patologia da doença de Parkinson

NORMAL

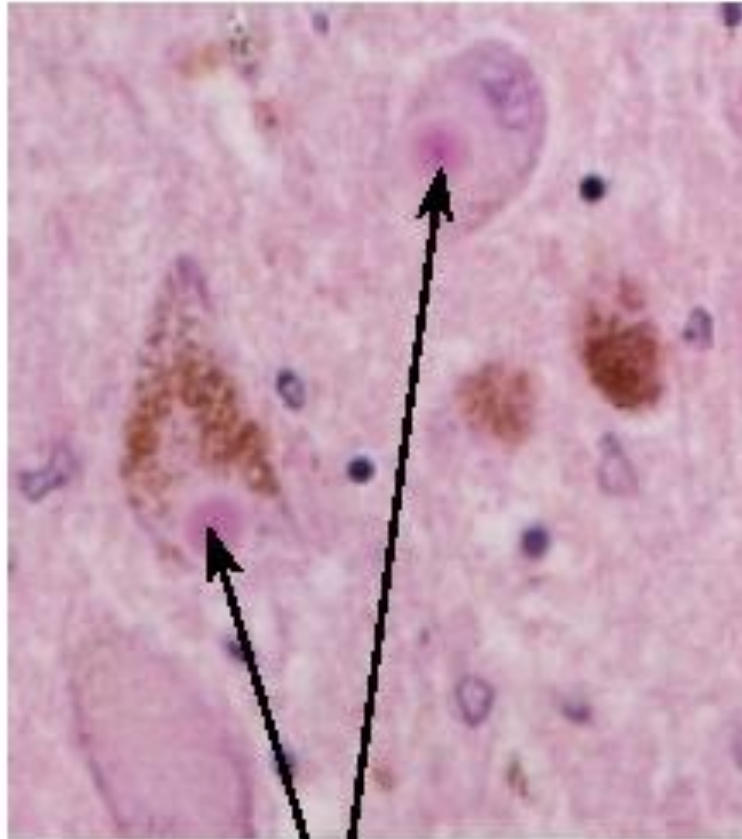


D PARKINSON



Patologia da doença de Parkinson

substância nigra

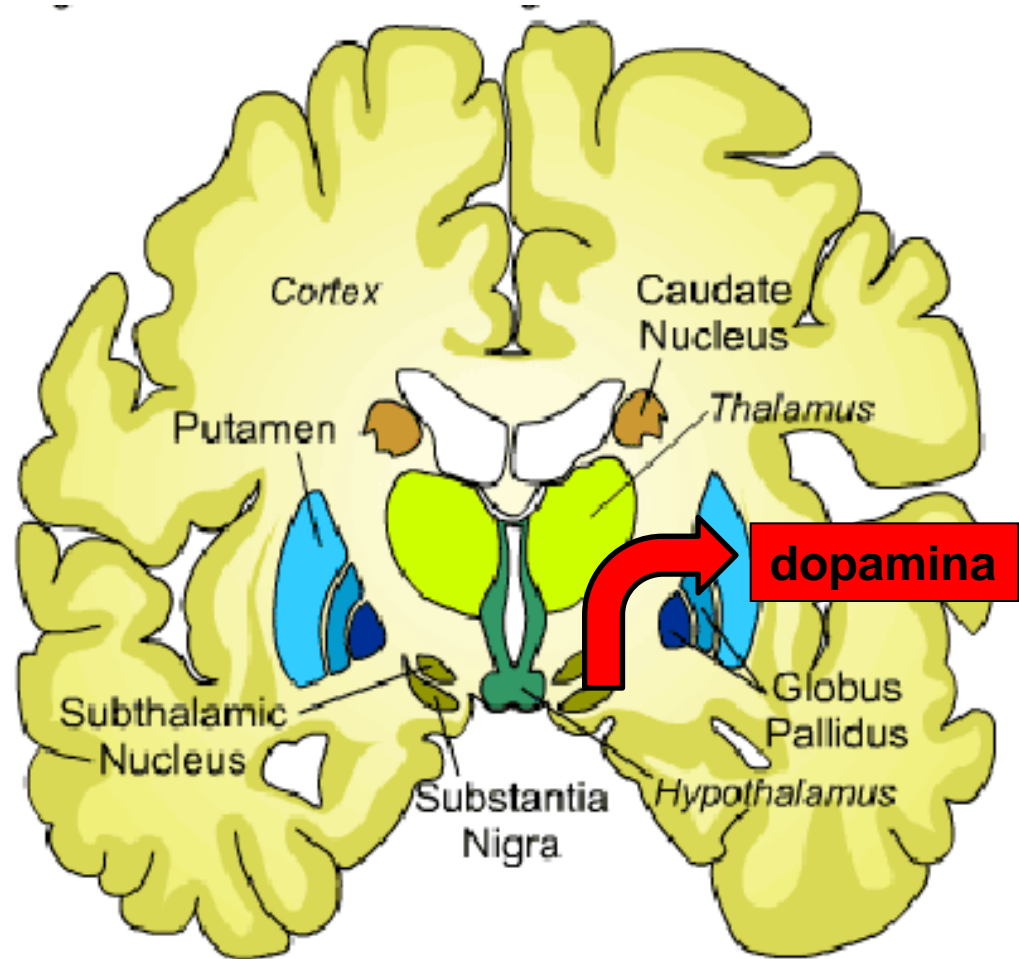
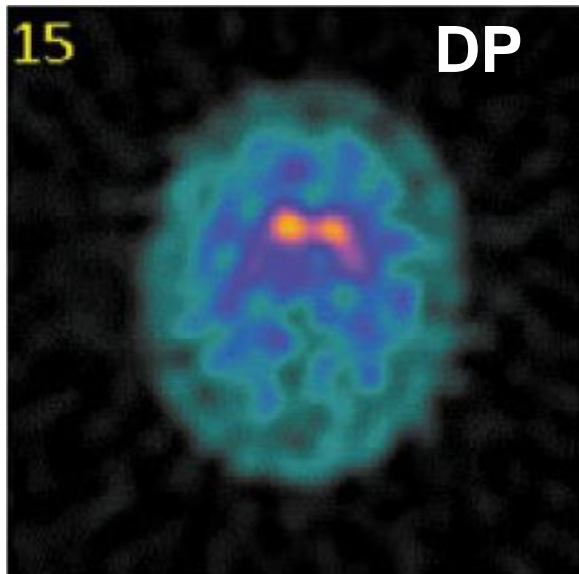
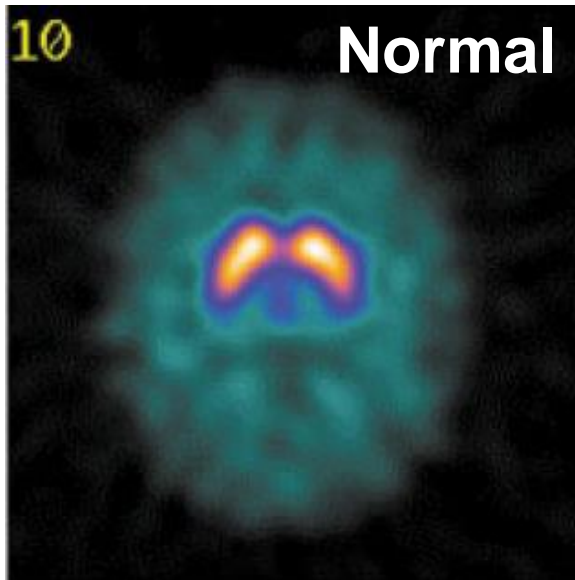


alfa-sinucleína

corpos de Lewy

A causa da síndrome parkinsoniana na DP

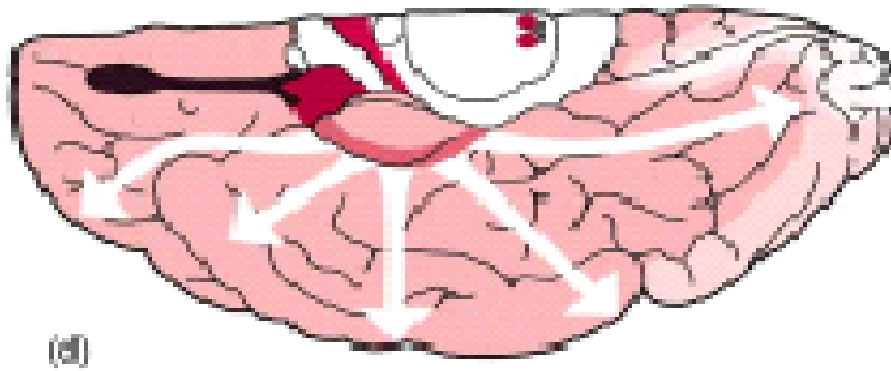
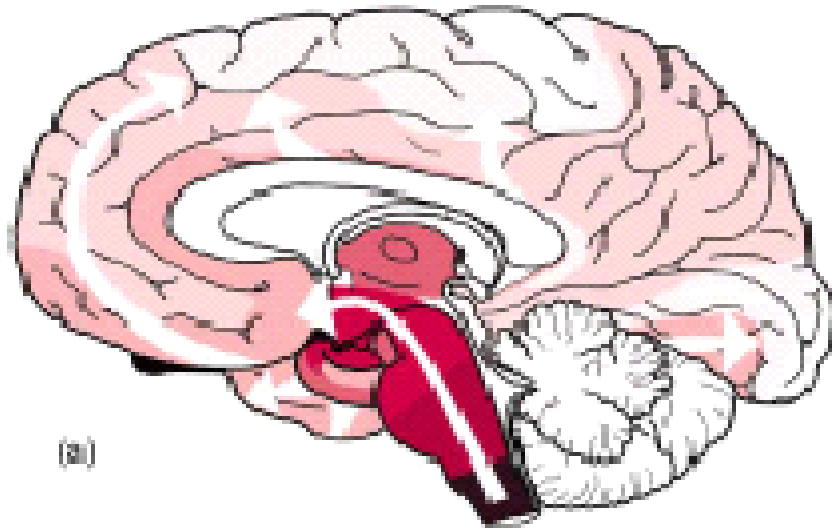
SPECT marcação do transportador de dopamina no estriado (Oertel et al, 2003)



A etiologia da doença de Parkinson

- **Vários processos celulares estão anormais:**
 - ↑↑ estresse oxidativo
 - comprometimento energético
 - disfunção do sistema ubiquitina-proteossoma
 - ↓↓ fatores de crescimento
 - ativação da apoptose
 - acúmulo de Ferro
 - mecanismos inflamatórios ativados
 - disfunção da glia.....
- Deposição de alfa-sinucleína

Patologia da doença de Parkinson



Braak et al. **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.** *Neurobiology of Aging* 24 (2003) 197–211

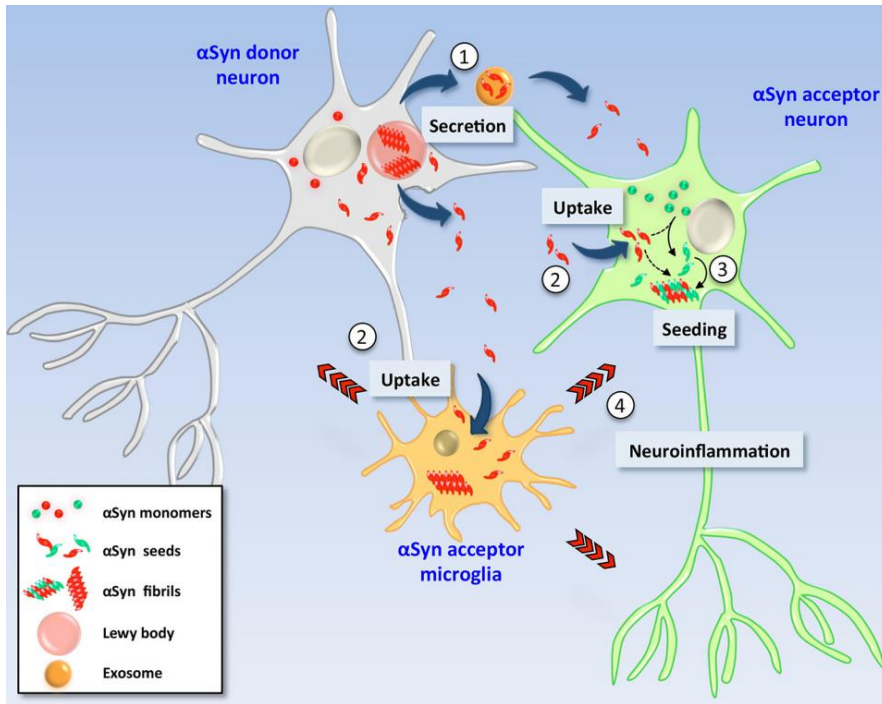
(i)

	dm	co	sn	mc	hc	fc
1						
2						
3						
4						
5						
6						

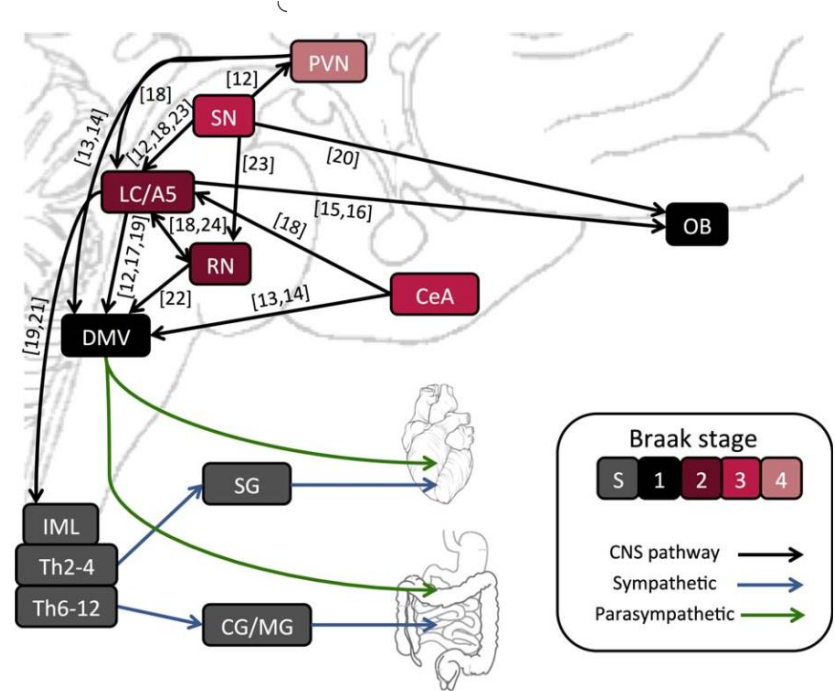
PD-stages

The table shows a diagonal progression of pathology from the substantia nigra (sn) to the cerebral cortex (dm) and cerebellum (co). The shading intensity increases from top-right to bottom-left. A dashed diagonal line is drawn from the top-right to the bottom-left.

Patologia da doença de Parkinson

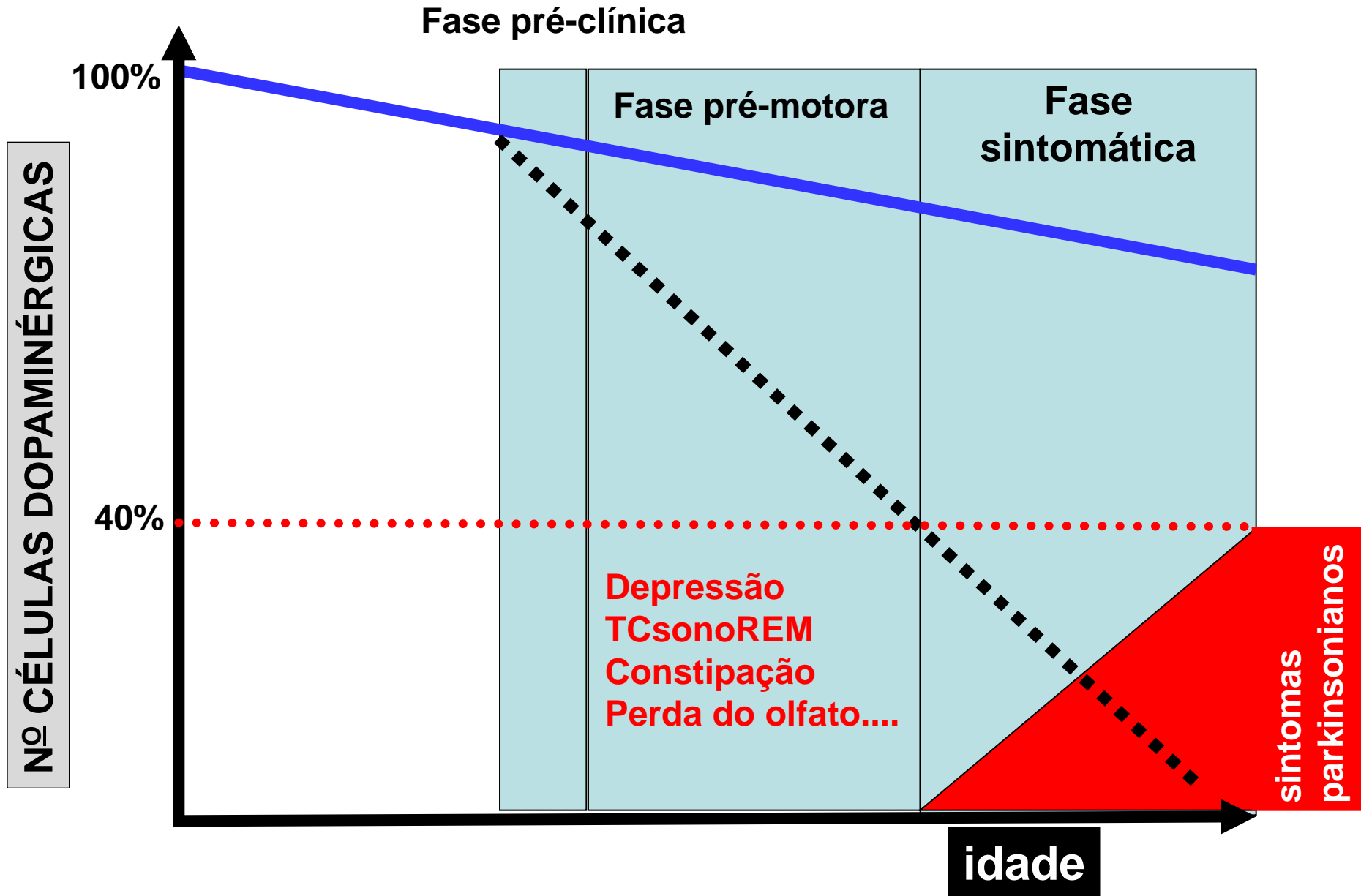


Hypothetical model of a-Synuclein cell-to-cell transmission
 Prymaczok et al 2016



Relevant neuro-anatomical pathways necessary for a-syn propagation.
 Borghammer 2017

O curso da doença de Parkinson



Sintomas não-motores na doença de Parkinson

- **Neuropsiquiátricos:** depressão, apatia, ansiedade, déficit de atenção, alucinações, ilusões, delírios, demência, pânico, confusão
- **Distúrbios do sono:** RLS, distúrbio comportamental do sono REM, hipersonolência diurna, insônia, sonhos vívidos, SAOS
- **Sintomas autonômicos:** distúrbios miccionais, sudorese, hipotensão ortostática, disfunção sexual, sintomas gastrintestinais (constipação)
- **Sintomas sensoriais:** dor, parestesias, disfunção olfatória
- **Outros:** fadiga, seborréia, perda de peso, diplopia

A etiologia da doença de Parkinson

Predisposição genética:

Glucocerebrosidase

Alfa-sinucleína

MAPT

LRRK2

HLA...

Fatores ambientais:

risco

↓ ácido úrico

trauma craniano

Vida na zona rural

Exposição a pesticidas

Exposição a metais pesados

proteção

Fumo

caféina

disfunção celular

morte celular

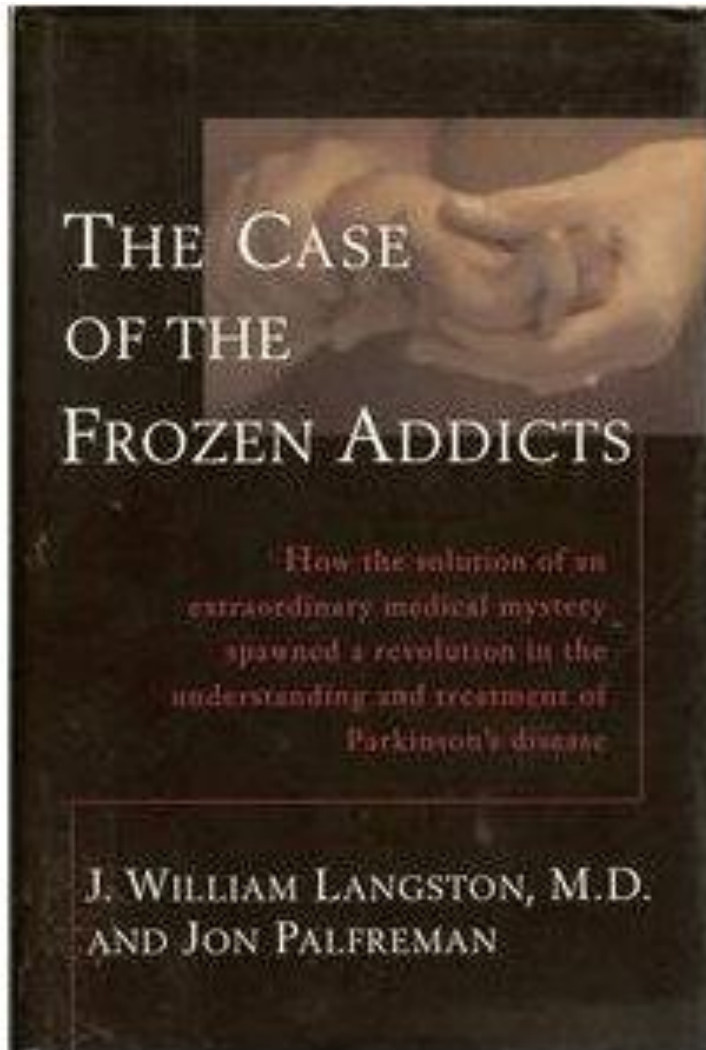
doença de Parkinson

formas monogênicas da “doença de Parkinson”

	cromossomo	Herança	gene	Mutações
PARK1/4	4q	AD	α-sinucleína	várias
PARK2	6q	AR	Parkin	-
PARK5	4p14	AD	UCH	-
PARK6	1p35-p36	AR	PINK1	-
PARK7	1p36	AR	DJ1	-
PARK8	12p11-q13	AR	LRRK2	-
PARK9	1p32	AR	ATP13A2	-

As formas monogênicas conhecidas atualmente são responsáveis por **menos de 10%** dos casos de “doença de Parkinson”

formas “ambientais” da “doença de Parkinson”



MPTP



ESCALA DE HOEHN & YAHR (1967)

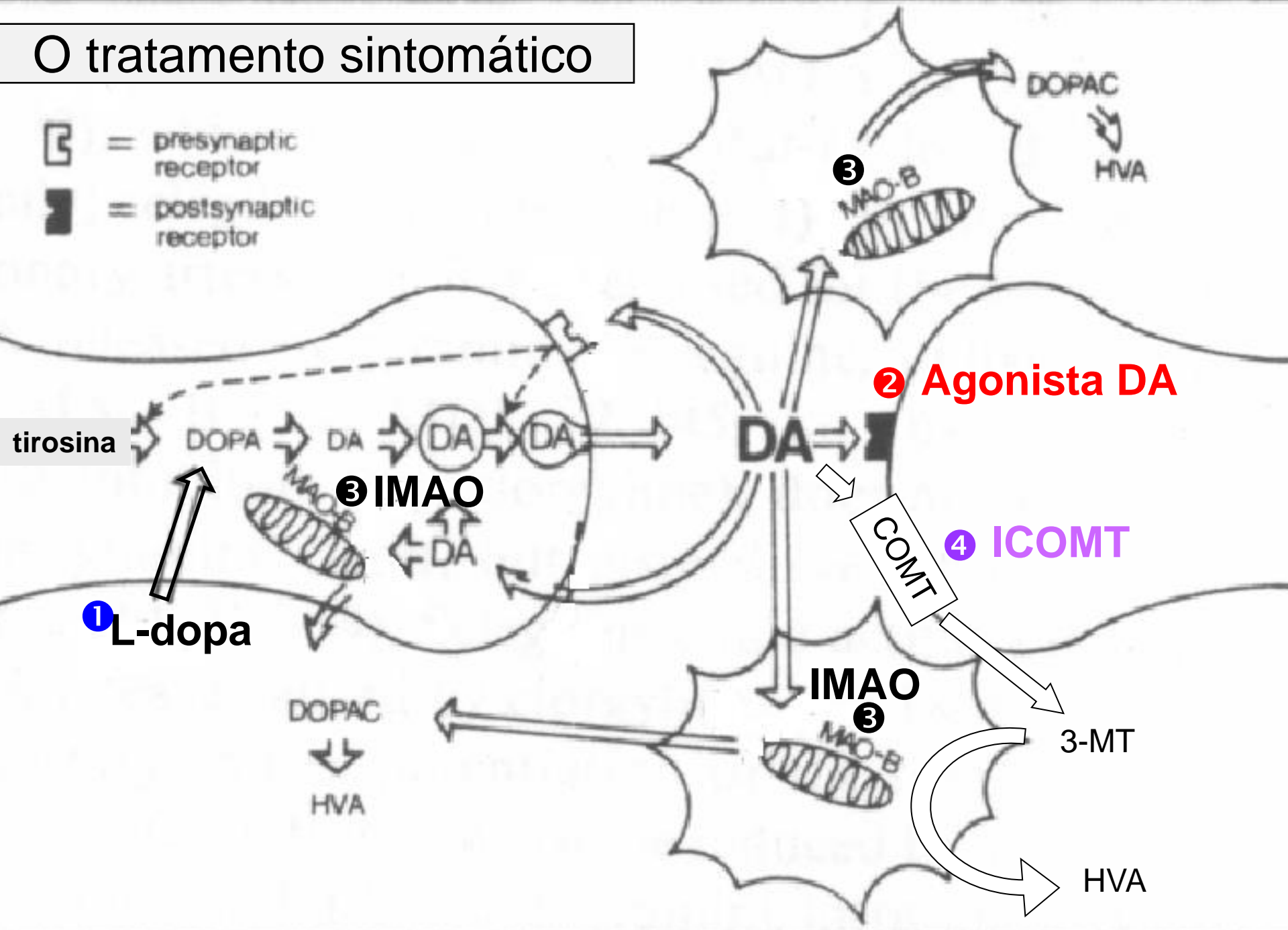
- 1 doença unilateral
- 1,5 doença unilateral com sintomas axiais
- 2,0 doença bilateral sem instabilidade postural
- 2,5 doença bilateral com recuperação no teste de instabilidade postural
- 3 doença bilateral moderada, instabilidade postural presente, ainda independente
- 4 Incapacidade grave, anda e fica em pé sem auxílio
- 5 restrito ao leito se não for auxiliado

O tratamento da doença de Parkinson

- **Tratamento neuroprotetor**
- **Tratamento sintomático**
 - Medicamentoso
 - Cirúrgico
- **Reabilitação**

O tratamento sintomático

-  = presynaptic receptor
-  = postsynaptic receptor



Tratamento sintomático

- **Levodopa**+inibidor da DOPA descarboxilase periférica (carbidopa ou benserazida)
- **Inibidores da COMT**
entacapone, tolcapone
- **Agonistas dopaminérgicos**
bromocriptina, pramipexol, rotigotina
- **inibidores da MAO B**
Selegilina, Rasagilina
- **Amantadina**
- **Anticolinérgicos**

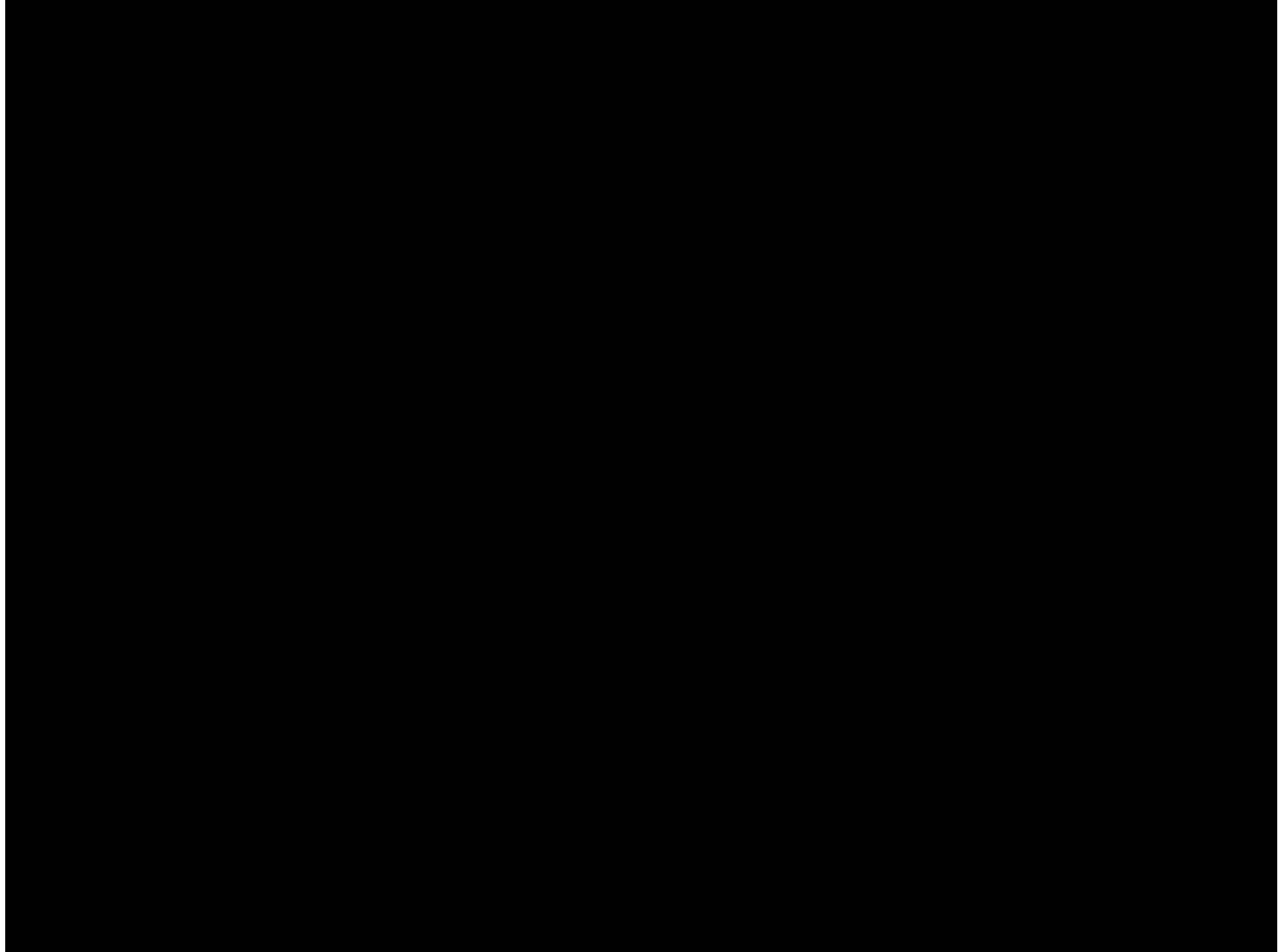
O efeito “mágico da levodopa”



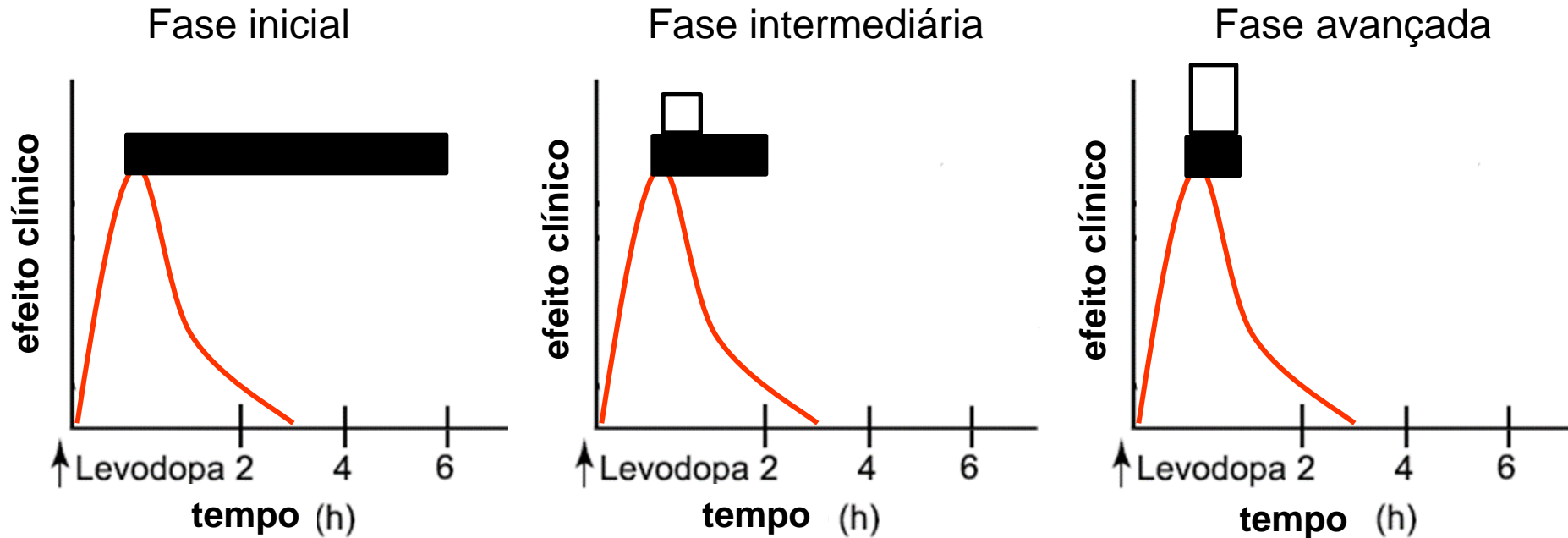
O efeito “mágico da levodopa”



Tempo de despertar (*awakenings*)



“as limitações da levodopaterapia”



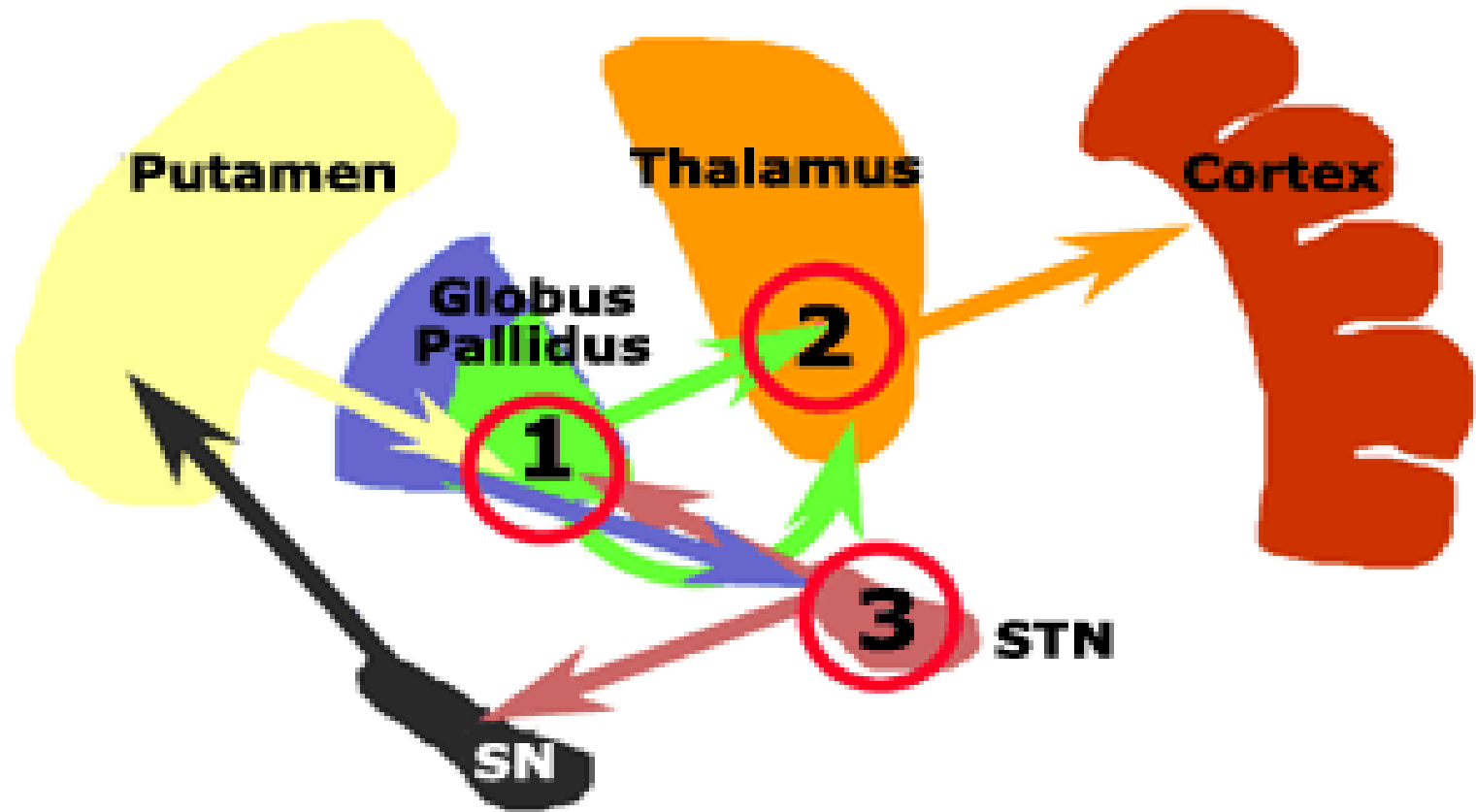
(Obeso and Olanow, 1997)

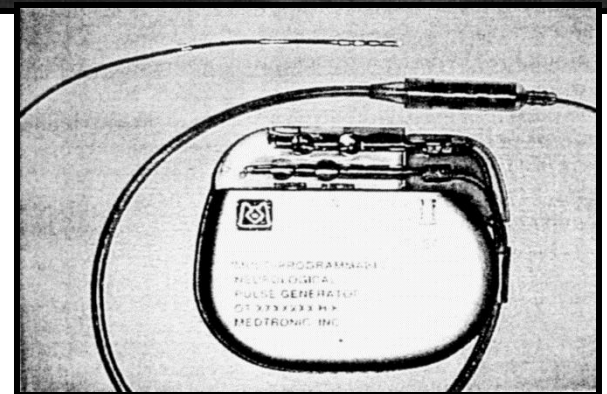
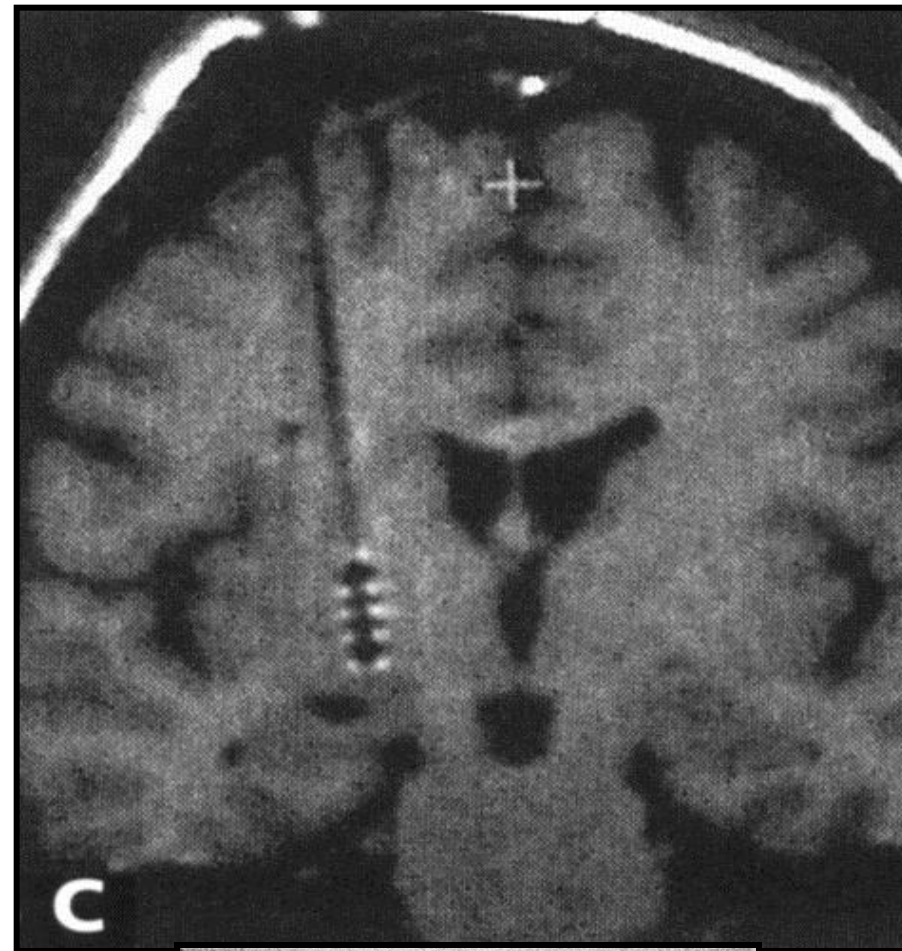
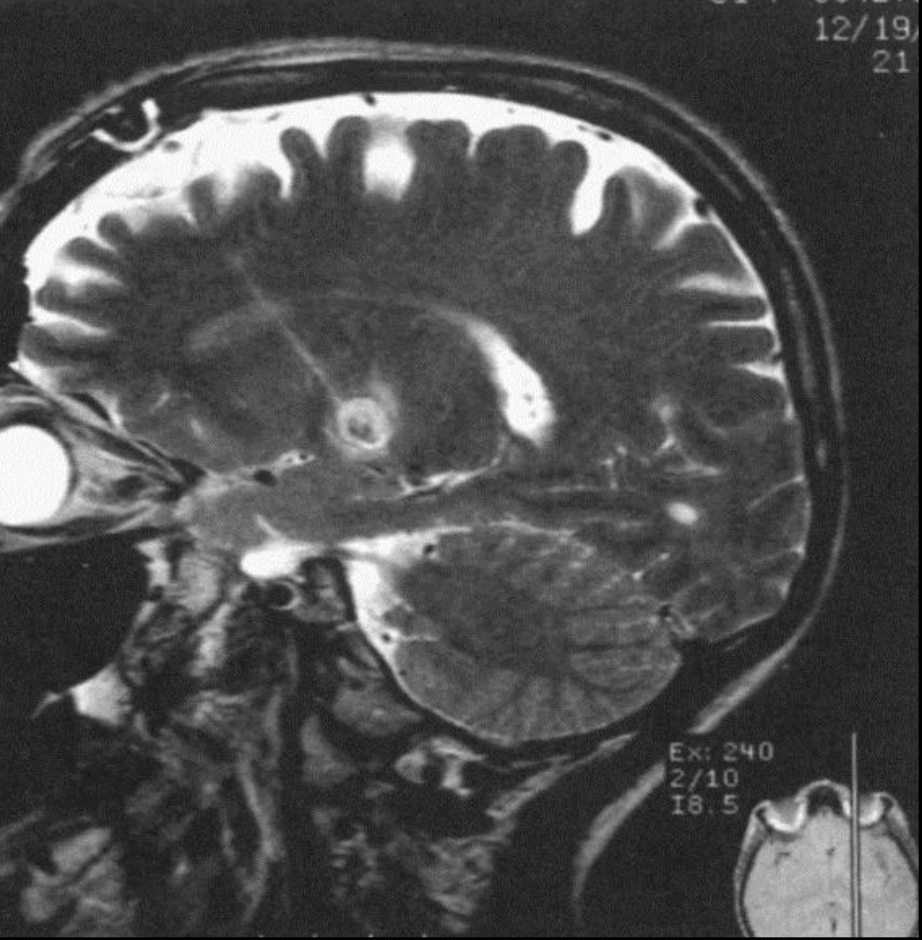
AS DISCINESIAS PELA LEVODOPA



O tratamento cirúrgico da DP

Basal Ganglia Circuit – Target Sites





Quando indicar o tratamento cirúrgico?

- Não tão idoso (<70 anos)
- Com complicações do tratamento
- Sem anormalidades cognitivas significativas
- Sem alterações comportamentais

Tratamento dos sintomas não-motores da doença de Parkinson

- **ALTERAÇÕES MENTAIS**

Demência: Rivastigmina,
Donepezil, Galantamina

Psicose: Clozapina, Quetiapina

Depressão: tricíclicos, ISRS,
eletroconvulsoterapia

Problemas Gastrointestinais:
náusea: Domperidone

- **DISFUNÇÃO AUTONÔMICA**

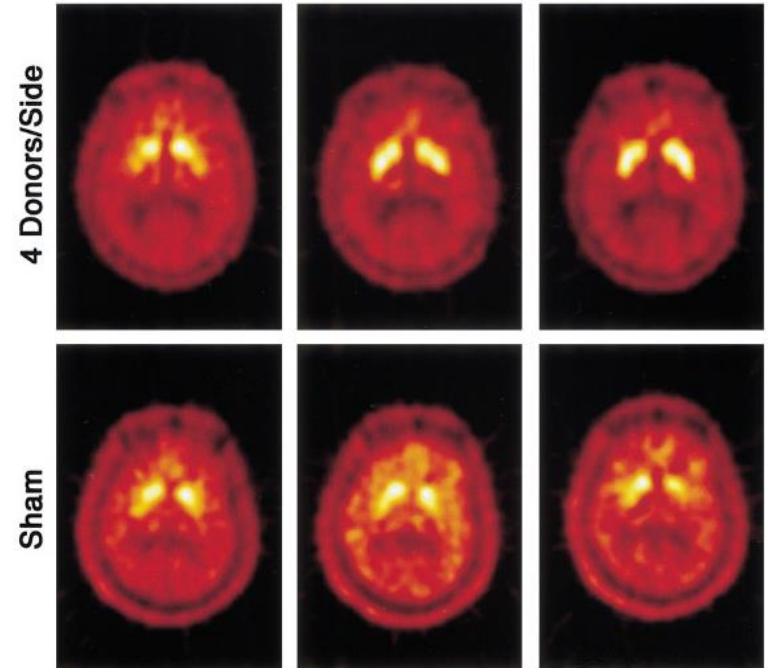
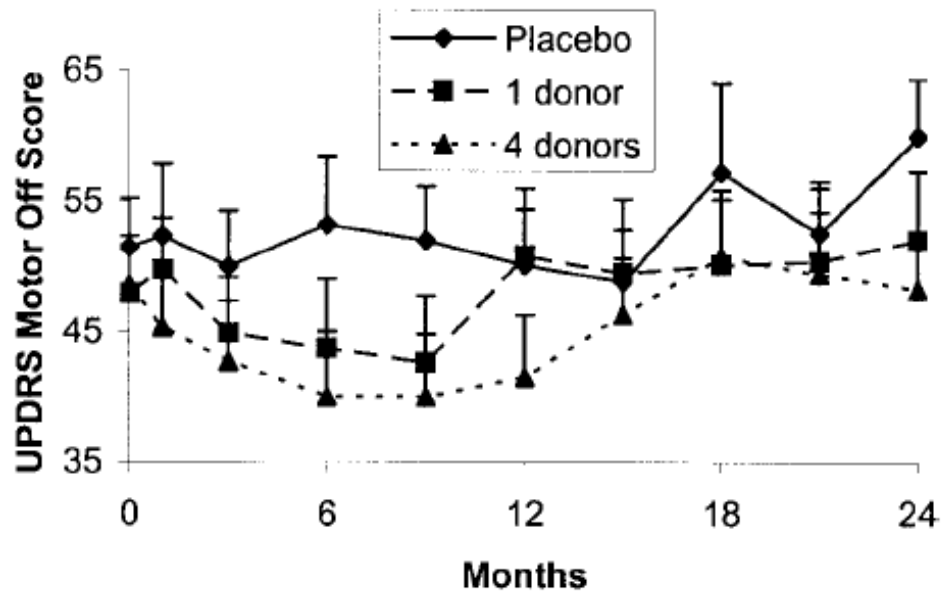
Hipotensão Ortostática: Midodrine,
fludrocortisone, indometacina,
yohimbina, eritropoetina

Constipação: Psyllium, vários

Disfunção urinária: Oxibutinina,
tolterodine, Prazosin e outros
alfa-2-antagonistas

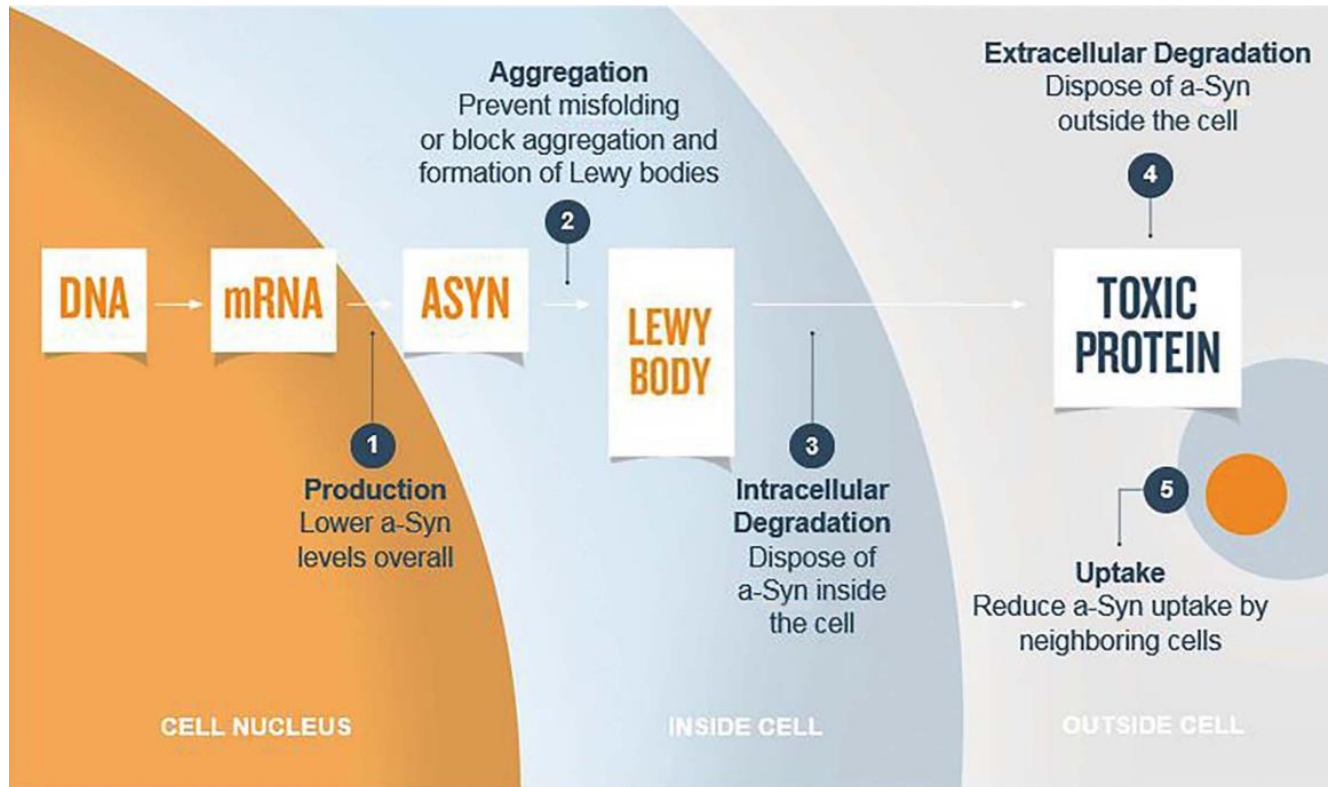
- **DISTÚRBO DO SONO**
Clonazepan, etc.

Therapies promissoras

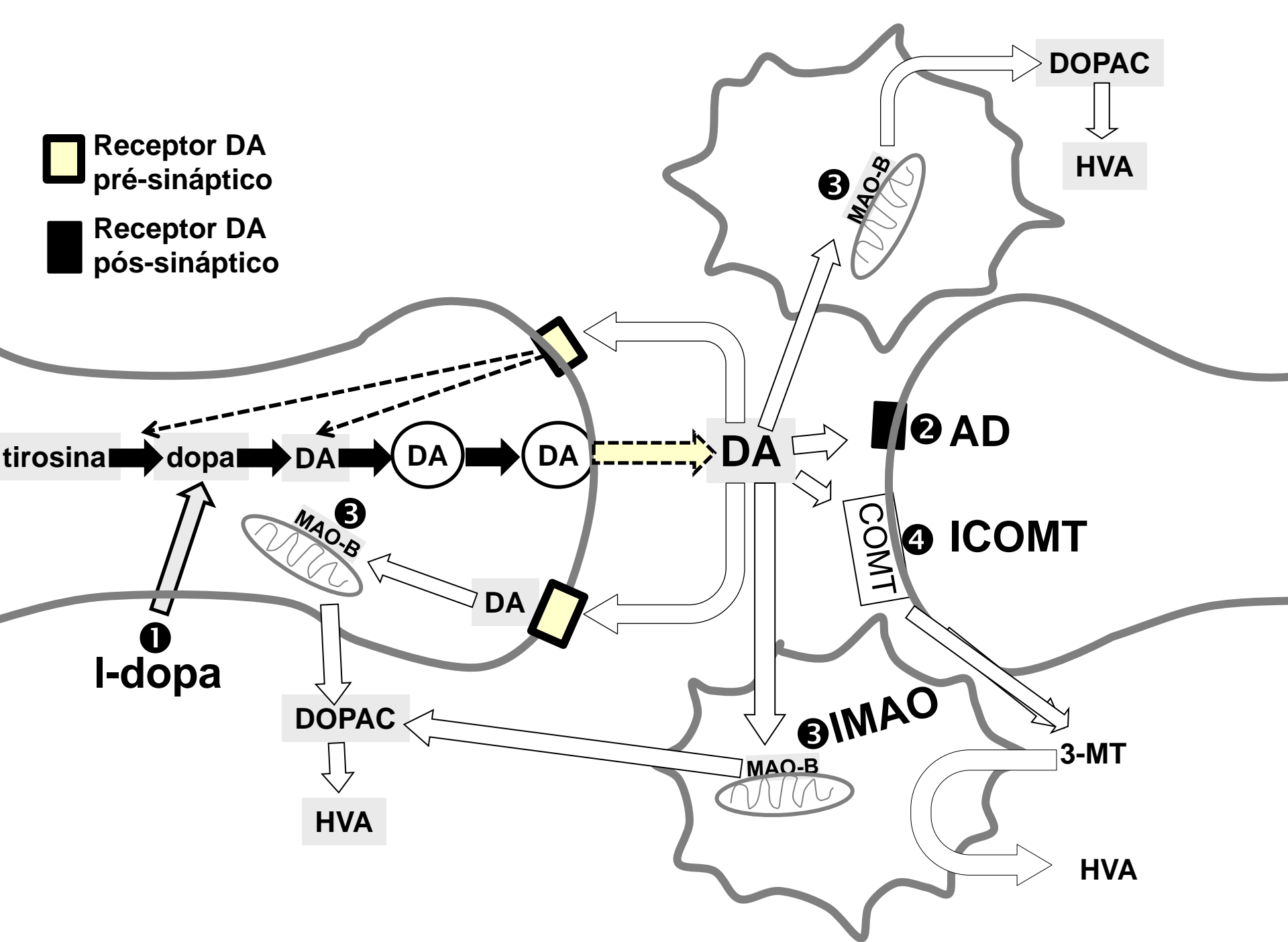


Olanow et al. A Double-blind Controlled Trial of Bilateral Fetal Nigral Transplantation in PD. Ann Neurol 2003;54:403–414

Therapias promissoras



Brundin *et al.* **Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology.** Experimental Neurology 2017



Receptor DA pré-sináptico

Receptor DA pós-sináptico

tirosina

dopa

DA

DA

DA

DA

3 MAO-B

DOPAC

HVA

MAO-B

2 AD

COMT

4 ICOMT

1 I-dopa

3 MAO-B

DOPAC

HVA

DA

Receptor DA pré-sináptico

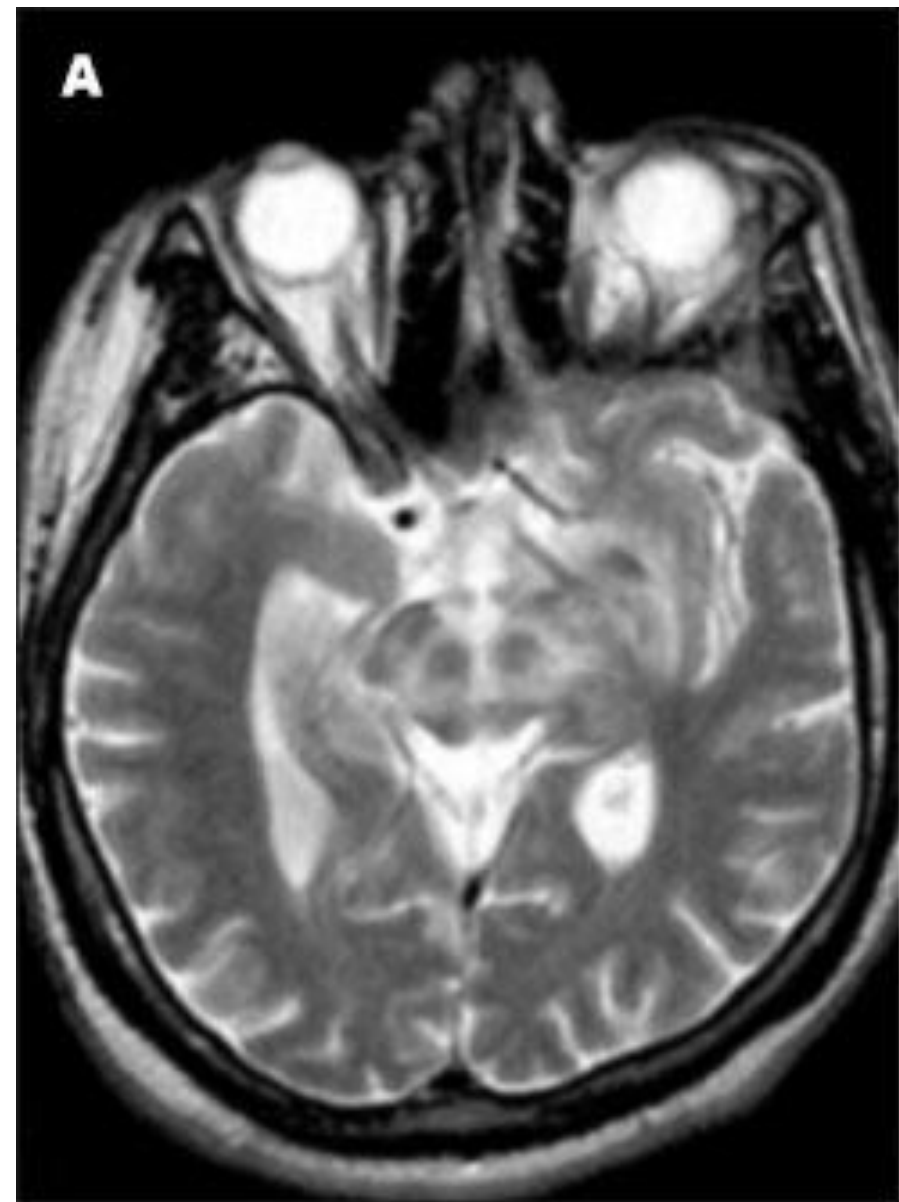
3 IMAO

MAO-B

3-MT

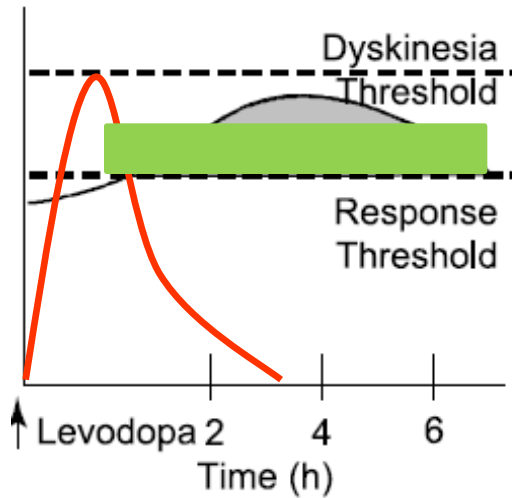
HVA

necessário solicitar um exame de neuroimagem

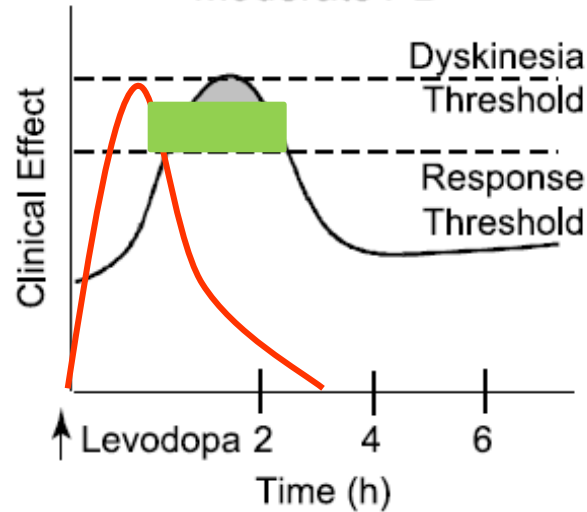


“as limitações da levodopaterapia”

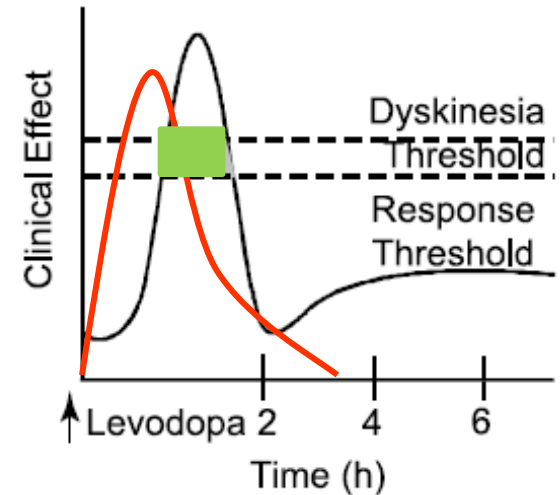
Early PD



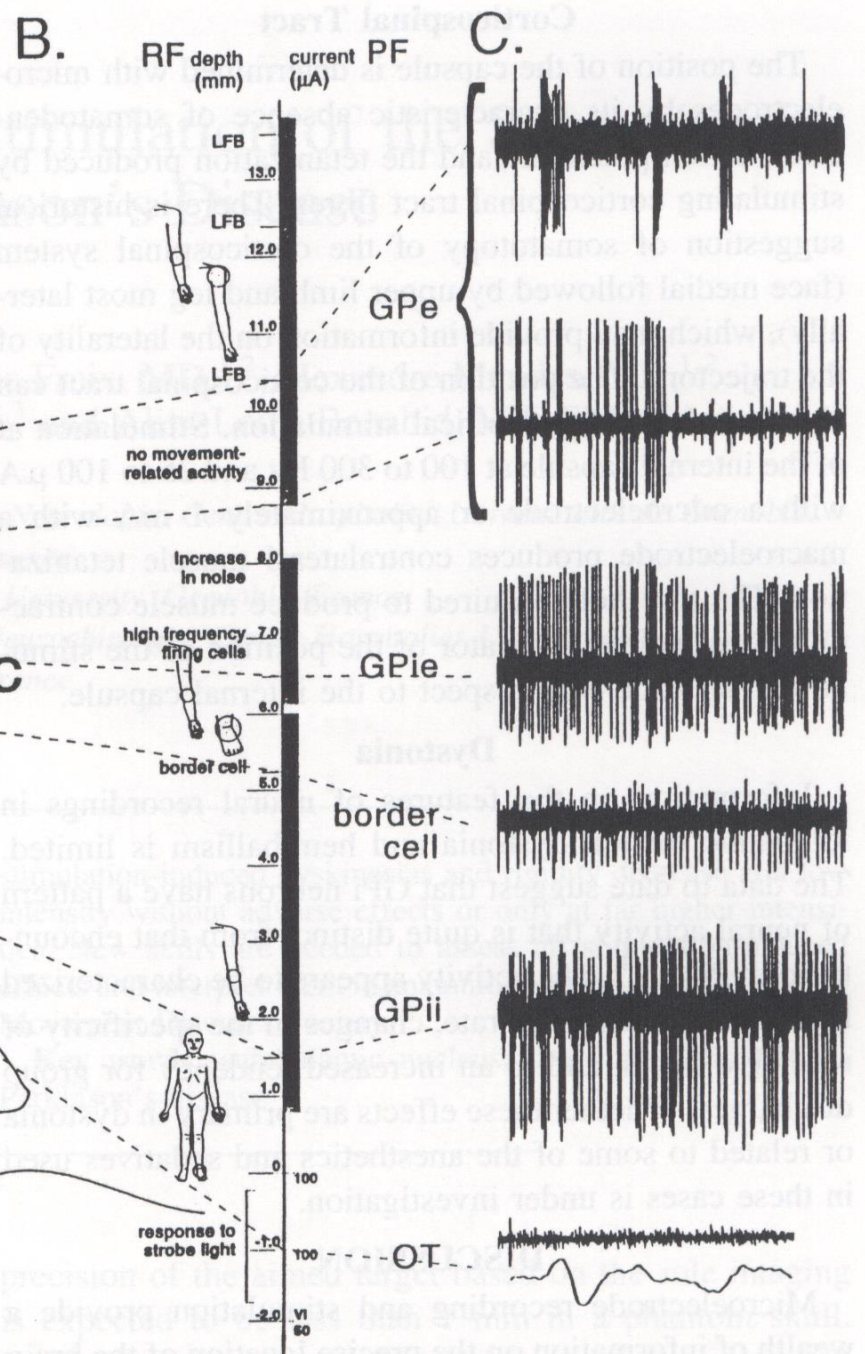
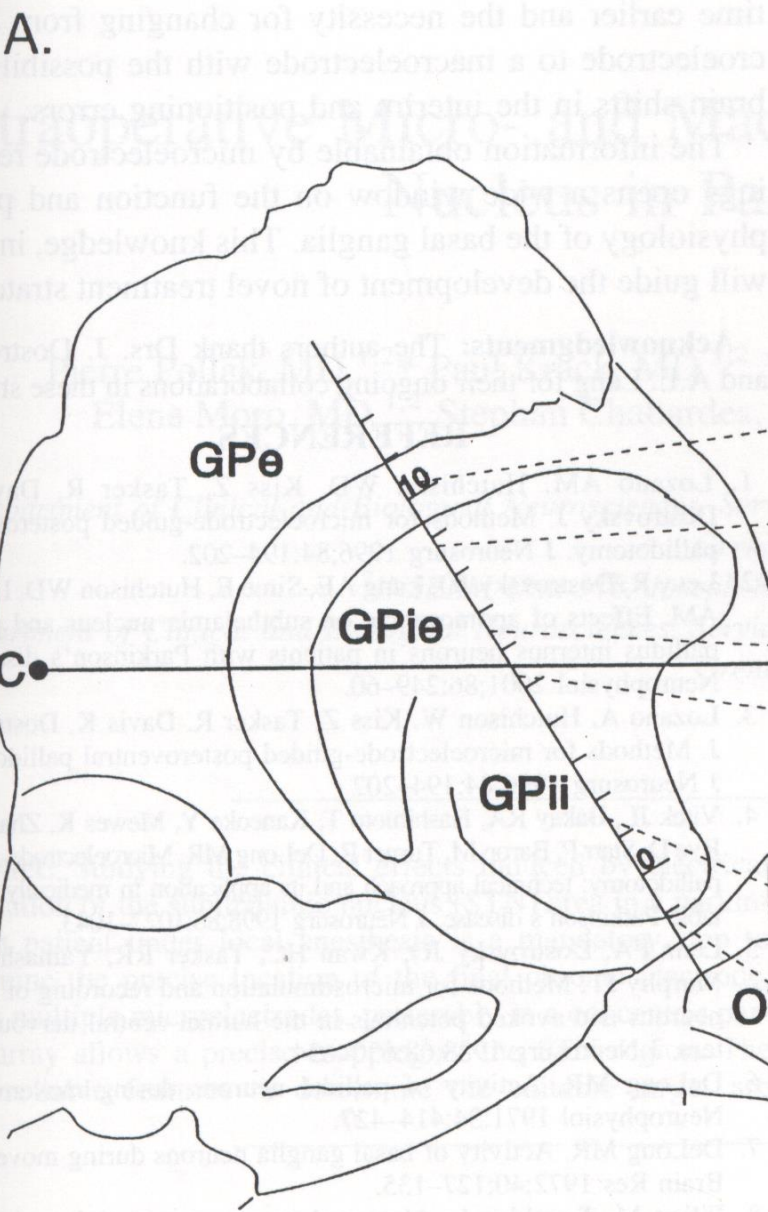
Moderate PD

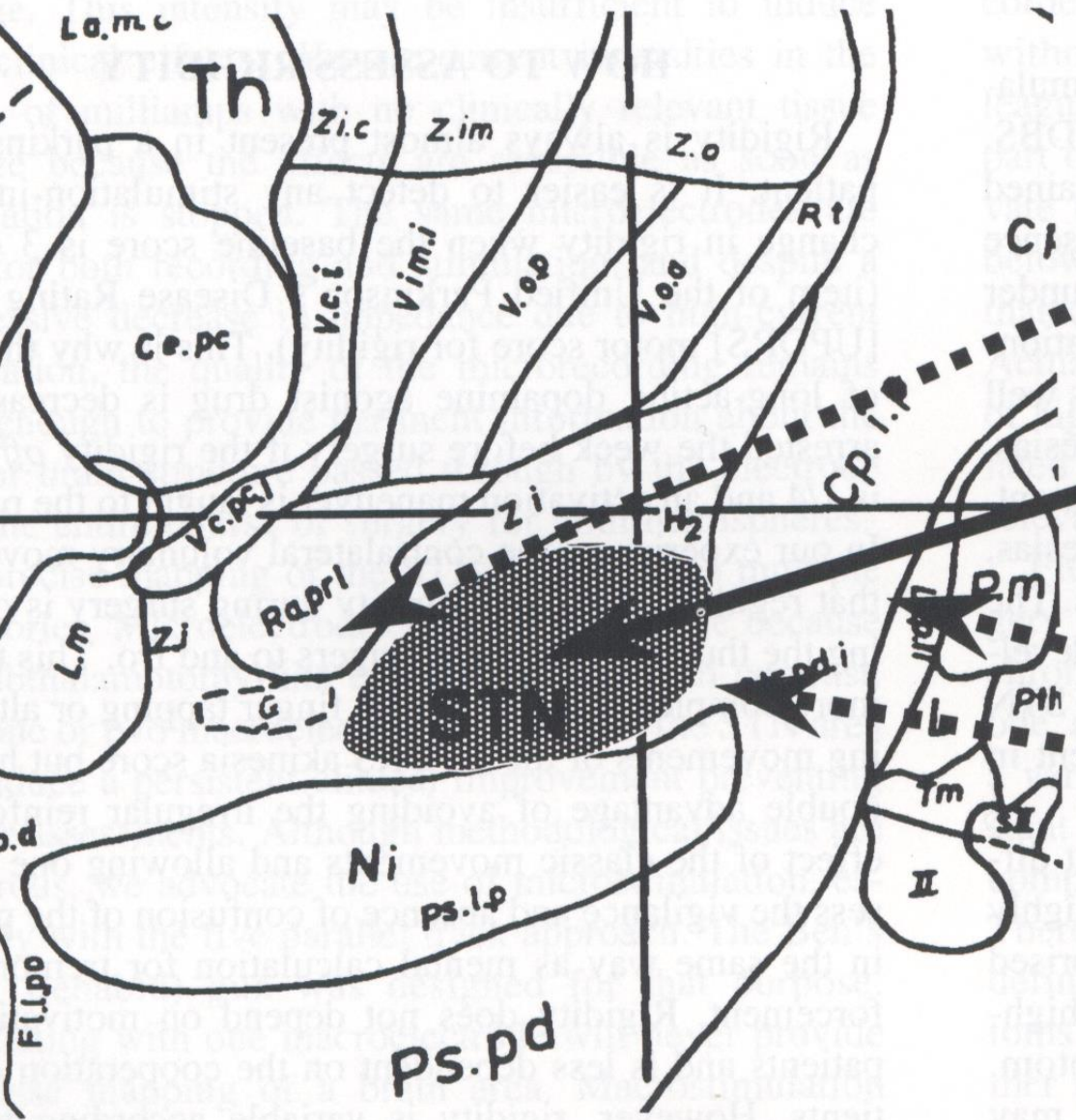


Advanced PD



(Obeso and Olanow, 1997)





Stimulation-induced effects

- Paraesthesias
- Improvement in rigidity
- tremor
- akinesia
- Dyskinesias
- Autonomic symptoms
- Tetanic motor contractions ("fixed dystonia")
- Gaze deviation
- Eye deviation
- Dizziness

TABLE 3. *Respective effects of stimulating STN, GPi, and Vim in Parkinson's disease*

	STN	GPi	Vim
Tremor	+++	++	+++
Akinesia	+++	++	0
Rigidity	+++	++	+
Gait	+++	++	0
Dyskinesias	- or +	+++	+(++ Voa)
	(short-term)		
	++(+)		
	(long-term)		
off-period dystonia	+++	++	0/-
L-dopa dose decrease	+++	+/0	+/0
Difficulties in	Great	Minimal	Minimal
postoperative management			
Electrical consumption	Mild	Great	Mild to moderate

+, mildly effective; ++, moderately effective; +++, greatly effective; 0, no effect; -, may be deleterious.

STN, subthalamic nucleus; GPi, globus pallidus pars interna; Vim, ventral intermediate nucleus of the thalamus; Voa, ventrooralis anterior nucleus of the thalamus.

Estimulação cerebral profunda

