

DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO DA LITERATURA

CHALLENGES IN DIAGNOSING PARKINSON'S DISEASE: A REVIEW OF THE LITERATURE

Ana Eliza Vieira Rocha¹
Ana Carolina Braga Máximo²
Reuben Júnio Ferreira Lopes³
Yago Fortunato Marques⁴
Yasmin Ferreira Caires Aguiar⁵

RESUMO: A doença de Parkinson é considerada como a segunda doença neurodegenerativa mais comum, e a expectativa é de que sua prevalência dobre na próxima geração. No entanto, um diagnóstico preciso da doença de Parkinson continua desafiador, e identificar os estágios iniciais da doença é uma grande necessidade atualmente não atendida. Os desenvolvimentos recentes incluem a validação de critérios diagnósticos clínicos modificados, a introdução e o teste de critérios de pesquisa para a doença de Parkinson prodrômica e a identificação de subtipos genéticos e um número crescente de variantes genéticas associadas ao risco da doença de Parkinson. A doença de Parkinson está evoluindo de uma entidade diagnóstica clínica para uma entidade com suporte de biomarcadores, na qual uma identificação mais precoce é possível, diferentes subtipos com prognósticos diversos são reconhecidos e novos tratamentos modificadores da doença encontram-se em desenvolvimento.

578

Palavras-chave: Parkinson. Neurologia. Biomarcadores.

ABSTRACT: Parkinson's disease is considered the second most common neurodegenerative disease, and its prevalence is expected to double in the next generation. However, an accurate diagnosis of Parkinson's disease remains challenging, and identifying the early stages of the disease is a major currently unmet need. Recent developments include the validation of modified clinical diagnostic criteria, the introduction and testing of research criteria for prodromal Parkinson's disease, and the identification of genetic subtypes and an increasing number of genetic variants associated with Parkinson's disease risk. Parkinson's disease is evolving from a clinical diagnostic entity to a biomarker-supported entity in which earlier identification is possible, different subtypes with different prognoses are recognized, and new disease-modifying treatments are in development.

Keywords: Parkinson. Neurology. Biomarkers.

¹Graduando em Medicina pela Universidade Vale do Rio Doce Gov. Valadares – MG.

²Graduando em Medicina pela Universidade Vale do Rio Doce Gov. Valadares – MG

³Graduado em Medicina pela Universidade Vale do Rio Doce - campus II Governador Valadares - UNIVALE-GV.

⁴Graduando em Medicina pela Faculdade Afya ciências médicas Ipatinga Afya Ipatinga.

⁵Graduando em Medicina pela Faculdade Afya ciências médicas Ipatinga Afya Ipatinga.

I INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, com uma prevalência global de mais de 6 milhões de indivíduos, número que corresponde a um aumento de 2,5 vezes na prevalência na última geração, tornando a doença de Parkinson uma das principais causas de deficiência neurológica no mundo. A marca patológica da doença de Parkinson consiste em inclusões neuronais na forma de corpos de Lewy e neuritos de Lewy com perda de células na substância negra e outras áreas do cérebro. Pesquisas recentes sugerem fortemente que a transmissão de célula para célula semelhante a um príon e a modelagem permissiva da sinucleína são mecanismos-chave da progressão da doença. (BEITZ, 2024) (CABREIRA et al, 2019)

A idade é o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento da doença de Parkinson, e os homens são mais suscetíveis do que as mulheres, sendo uma taxa de prevalência de aproximadamente 3:2. Há um forte componente genético para o risco da doença e vários fatores ambientais possivelmente modificáveis (por exemplo, pesticidas, poluentes da água) e comportamentais (por exemplo, uso de tabaco, café, exercícios ou traumatismo craniano) foram encontrados como tendo um papel na patogênese da doença de Parkinson em diferentes populações. (CABREIRA et al, 2019) (CERRI et al, 2019)

A causa da doença de Parkinson permanece enigmática, e nenhuma cura ou terapia preventiva foi encontrada ainda. Critérios de diagnóstico clínico modificados, projetados para aumentar a precisão diagnóstica da doença de Parkinson foram validados recentemente, mas o diagnóstico continua sendo um desafio, pois as características clínicas da doença se sobrepõem a outras condições neurodegenerativas, e os testes de diagnóstico ou biomarcadores ainda não permitem um diagnóstico definitivo desde os estágios iniciais. A identificação da doença prodrômica é uma necessidade ainda maior não atendida, uma vez que futuras terapias modificadoras da doença terão sua maior chance de sucesso neste estágio. (BEITZ, 2024) (CERRI et al, 2019)

Este artigo descreve as características motoras e não motoras da doença de Parkinson e delinea as questões envolvidas na identificação dos subtipos atualmente reconhecidos e o papel crescente da genética no diagnóstico.

2 OBJETIVO

O objetivo desta revisão é fornecer uma revisão prática acerca da doença de Parkinson abordando a fisiopatologia dessa doença, manifestações clínicas, classificação, abordagem diagnóstica e tratamento de uma forma que possa ser traduzida na prática clínica e ajudar os médicos a identificar e tratar melhor os casos potenciais dessa doença.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: Parkinson, Neurology, Biomarkers. Foram encontrados 61 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação anteriores ao ano de 2018 foram excluídos da análise, selecionando-se 8 artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A marca clínica da doença de Parkinson é uma síndrome motora caracterizada por bradicinesia, tremor de repouso e rigidez, bem como alterações na postura e na marcha do paciente. Os distúrbios motores causam incapacidade progressiva com comprometimento nas atividades da vida diária e redução da qualidade de vida. Embora os sintomas motores clássicos ocorram precocemente e sejam os pilares dos critérios diagnósticos atuais, o desenvolvimento de instabilidade postural e o aumento das dificuldades de marcha, bem como disfagia e disartria, impulsionam a progressão da incapacidade motora. (BEITZ, 2024) (CERRI et al, 2019)

Embora a doença de Parkinson seja definida como um distúrbio do movimento, ela está associada a uma variedade de sintomas não motores (SNM) em praticamente todos os pacientes que sofrem com essa doença, incluindo hiposmia, constipação, disfunção urinária, hipotensão ortostática, perda de memória, depressão, dor e distúrbios do sono. (CABREIRA et al, 2019) (CERRI et al, 2019)

NMS são frequentes nos estágios iniciais e, embora intensos e perturbadores para alguns pacientes, estudos observacionais indicam que são leves na maioria dos casos, aumentando em gravidade com a duração da doença. Os NMS na evolução da doença de Parkinson causam um fardo importante, reduzem a qualidade de vida e são um fator

determinante do custo geral do tratamento. Particularmente, o declínio cognitivo e as alucinações são uma causa comum de hospitalização e institucionalização na doença de Parkinson avançada. (BEITZ, 2024) (CABREIRA et al, 2019)

Vários NMS associados à doença de Parkinson, como perda do olfato ou constipação, são comumente vivenciados pelos pacientes antes do início dos sintomas motores clássicos. O período em que esses sintomas surgem foi conceituado como a fase prodrômica da doença de Parkinson, correspondendo a um estágio da doença em que as alterações neurodegenerativas envolvem locais extranigrais, como o tronco cerebral inferior, o bulbo e os tratos olfativos e o sistema nervoso autônomo periférico. (CHEN et al, 2020) (ELSWORTH, 2020)

5 SUBTIPOS DA DOENÇA

A doença de Parkinson é heterogênea em relação à idade de início, apresentação clínica, taxa de progressão e resposta ao tratamento. As abordagens para subtipificação da doença de Parkinson têm usado avaliações empíricas de características clínicas individuais ou a metodologia mais objetiva e livre de hipóteses de análise de cluster hierárquica e outras formas de aprendizado de máquina. (CABREIRA et al, 2019) (CERRI et al, 2019)

As características clínicas que foram usadas para subtipificação com qualquer abordagem incluíram idade de início (início precoce versus início tardio), fenótipo motor predominante (casos com tremor dominante versus casos sem tremor), complicações motoras em resposta à levodopa crônica, características não motoras (particularmente disfunção autonômica, disfunção cognitiva e RBD), bem como a taxa de progressão. (CHEN et al, 2020)

Os subtipos definidos empiricamente incluem a doença de Parkinson de início precoce ou a doença de Parkinson de início precoce, geralmente definida por limites de idade de início abaixo de 40 ou 50 anos e caracterizada por progressão mais lenta, cognição preservada e risco aumentado de desenvolver complicações motoras em resposta à levodopa. A doença de Parkinson benigna-trémula ou doença de Parkinson com tremor dominante são dois termos que têm sido usados para descrever a predominância clínica do tremor de repouso sobre outros sintomas motores e esse subtipo clínico tem sido associado a uma progressão mais lenta e menos declínio cognitivo em comparação a outras apresentações clínicas. (CERRI et al, 2019) (CHEN et al, 2020)

As apresentações clínicas com instabilidade postural proeminente e distúrbio da marcha foram classificadas como um subtipo de instabilidade postural e distúrbios da marcha (PIGD) caracterizado por um rápido declínio da função motora, bem como da cognição. Os problemas com subtipos definidos empiricamente incluem o fato de que os pacientes que inicialmente apresentam sinais motores trêmulos ou não trêmulos da doença de Parkinson podem mudar de categoria com um acompanhamento mais longo. Atualmente, apenas a subtipagem genética da doença de Parkinson estabeleceu bases biológicas. (CABREIRA et al, 2019) (LOTANKAR et al, 2019)

6 DIAGNÓSTICO

Fazer um diagnóstico de doença de Parkinson idiopática pode ser um exercício clínico simples em casos com histórico clássico, sinais motores assimétricos típicos, sem características atípicas e exclusão de etiologias alternativas. No entanto, na prática clínica de rotina, a classificação diagnóstica errônea é comum, com taxas de erro variando de 15% a 24% em diferentes séries. (ELSWORTH, 2020) (LOTANKAR et al, 2019)

O maior desafio, mesmo para especialistas em distúrbios do movimento, é a diferenciação diagnóstica precoce da doença de Parkinson de distúrbios parkinsonianos atípicos. O termo parkinsonismo atípico é um termo genérico para uma variedade de distúrbios neurodegenerativos nos quais uma síndrome parkinsoniana é uma característica clínica proeminente, mas o espectro clínico completo, patologia subjacente, progressão e prognóstico diferem fundamentalmente da doença de Parkinson. (CHEN et al, 2020) (ELSWORTH, 2020)

As síndromes de parkinsonismo atípico incluem atrofia de múltiplos sistemas (MSA), que é patologicamente definida por inclusões citoplasmáticas gliais de α -sinucleína mal dobrada em oligodendrócitos, bem como as tauopatias paralisia supranuclear progressiva (PSP) e degeneração corticobasal (CBD), definidas pela deposição neuronal de agregados tau fosforilados de quatro repetições. No início da doença, todas as três condições podem ser muito difíceis de distinguir da doença de Parkinson, bem como umas das outras. (LOTANKAR et al, 2019) (OPARA et al, 2019)

Para aumentar a precisão diagnóstica de um diagnóstico clínico da doença de Parkinson, a International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) propôs um conjunto de critérios que representam essencialmente uma versão revisada dos Critérios do

Queens Square Brain Bank (QSBB) que têm sido os mais comumente usados nas últimas décadas. Esses critérios se baseiam no exame neurológico clínico especializado que mostra uma síndrome parkinsoniana definida pela presença de bradicinesia e pelo menos uma característica motora cardinal adicional (rigidez ou tremor de repouso assimétrico clássico de 5 Hz), além da aplicação de características de suporte e exclusão. (CHEN et al, 2020) (LOTANKAR et al, 2019)

Com base na presença de características de suporte e ausência de exclusão, bem como na presença ou ausência de 'bandeiras vermelhas', os critérios MDS operacionalizam dois níveis de certeza diagnóstica para a doença de Parkinson, a saber, 'cl clinicamente estabelecido' e 'cl clinicamente provável'. A primeira categoria estabelece um conjunto de critérios que visam maximizar a especificidade à custa da possível sensibilidade, enquanto os critérios para o segundo nível visam uma sensibilidade aumentada. (ELSWORTH, 2020) (OPARA et al, 2019)

Um estudo de validação dos critérios MDS mostrou excelente sensibilidade (96%) e especificidade (95%) para um diagnóstico de 'doença de Parkinson clinicamente provável'. A especificidade de um diagnóstico de 'doença de Parkinson clinicamente estabelecida' foi ainda maior (98,5%), mas – como previsto – isso foi às custas de sensibilidade reduzida (59,3%). Para pacientes com duração da doença de menos de 5 anos, a especificidade de um diagnóstico clinicamente provável de doença de Parkinson foi de 87%. Os critérios MDS incorporam dois testes auxiliares entre os quatro critérios diagnósticos de suporte, mas algoritmos diagnósticos futuros precisarão incorporar testes e biomarcadores adicionais para aumentar ainda mais a precisão e a sensibilidade do diagnóstico para estágios iniciais ou prodrômicos da doença. (CHEN et al, 2020) (ELSWORTH, 2020)

7 TRATAMENTO

Embora a doença de Parkinson atualmente não tenha cura, há várias opções de tratamento, incluindo medicação e cirurgia. Os tratamentos medicamentosos para Doença de Parkinson incluem: medicamentos dopaminérgicos (incluindo levodopa) – uma classe de medicamentos com ação semelhante à dopamina usada para se tratar os sintomas da doença de Parkinson; inibidor de decarboxilase – um medicamento usado com levodopa para se tratar os sintomas da doença de Parkinson; agonistas de dopamina – uma classe de

medicamentos que se une aos receptores de dopamina e imita a sua ação. (LOTANKAR et al, 2019) (OPARA et al, 2019)

Além desses, também podem ser utilizados: anticolinérgicos – uma classe de medicamentos que relaxa músculos lisos e é usada primariamente para se tratar o tremor na doença de Parkinson; inibidores de MAO-B – bloqueiam uma enzima que quebra a dopamina, permitindo que ela permaneça no receptor por mais tempo; inibidores de COMT – uma classe de medicamentos que se une aos receptores de dopamina e imita a sua ação. (OPARA et al, 2019) (OPARA et al, 2019)

Embora os medicamentos para a doença de Parkinson possam ser usados para se melhorar a função motora, eles podem perder sua eficiência com o tempo, causar efeitos colaterais ou ambos. Além disso, conforme o problema progride, os níveis de medicação exigidos para o controle da função motora podem causar efeitos colaterais intoleráveis e indesejáveis. (OPARA et al, 2019)

CONCLUSÃO

O diagnóstico da doença de Parkinson tem implicações profundas para os pacientes e suas famílias e, apesar dos avanços importantes, continua sendo um desafio. Ele é ancorado em critérios bem definidos que demonstraram excelente sensibilidade e especificidade em séries clínicas, mas a precisão diagnóstica na primeira visita do paciente está bem abaixo de 100%, mesmo nas mãos de neurologistas especializados em distúrbios do movimento. Este cenário irá melhorar na próxima década, à medida que novos biomarcadores específicos da doença de Parkinson se tornem disponíveis. (OPARA et al, 2019) (OPARA et al, 2019)

REFERÊNCIAS

BEITZ, Janice M. “Parkinson's disease: a review.” *Frontiers in bioscience (Scholar edition)* vol. 6,1 65-74. 1 Jan. 2024, doi:10.2741/s415

CABREIRA, Verónica, and João Massano. “Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização” [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. *Acta medica portuguesa* vol. 32,10 (2019): 661-670. doi:10.20344/amp.11978

CERRI, Silvia et al. “Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference?.” *Journal of Parkinson's disease* vol. 9,3 (2019): 501-515. doi:10.3233/JPD-191683

CHEN, Zhichun et al. “Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment.” *Neurobiology of disease* vol. 134 (2020): 104700. doi:10.1016/j.nbd.2019.104700

ELSWORTH, John D. “Parkinson's disease treatment: past, present, and future.” *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* vol. 127,5 (2020): 785-791. doi:10.1007/s00702-020-02167-1

LOTANKAR, Sharvari et al. “Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement.” *Neuroscience bulletin* vol. 33,5 (2019): 585-597. doi:10.1007/s12264-017-0183-5

Opara, Józef et al. “Motor assessment in Parkinson `s disease.” *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM* vol. 24,3 (2019): 411-415. doi:10.5604/12321966.1232774

TOLOSA, Eduardo et al. “Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease.” *The Lancet. Neurology* vol. 20,5 (2021): 385-397. doi:10.1016/S1474-4422(21)00030-2 (TOLOSA et al, 2021)