

ANÁLISE DOS SINTOMAS MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES DE HOSPITAL TERCIÁRIO DO RIO DE JANEIRO

ANALYSIS OF MOTOR SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE FROM A TERTIARY HOSPITAL IN RIO DE JANEIRO

Mariana Spitz¹, Vitória Tinoco², Fernando Menezes², João Santos Pereira³

RESUMO

Fundamento: A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum. Caracteriza-se clinicamente por tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. O presente estudo busca caracterizar clinicamente uma população com DP em nosso meio. **Objetivos:** Descrever o perfil clínico de pacientes com DP de um hospital terciário do Rio de Janeiro, com foco nos sinais e sintomas motores da doença, para caracterização local da mesma. **Métodos:** Análise retrospectiva de 115 prontuários de pacientes com DP acompanhados no ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Os parâmetros avaliados incluíram: idade, sexo, tempo de doença, sinais motores predominantes, dimídio mais afetado, complicações motoras e tratamento utilizado. **Resultados:** Foram selecionados 95 participantes com DP, sendo a média de idade da amostra de 64,7 anos, com tempo médio de doença de 9,9 anos, predominando no sexo masculino, em uma proporção de 2.5 homens para 1 mulher. Em relação ao tratamento utilizado, predominou o uso da levodopa /inibidor da dopa-descarboxilase, seguindo-se o pramipexole em monoterapia ou a associação de ambos. **Conclusão:** Apesar da grande variação na faixa etária, observou-se maior acometimento da doença entre 60 e 80 anos, chamando atenção o tremor como sinal predominante. Entre as complicações motoras destacamos o "wearing off", seguido pelas discinesias.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, manifestações neurológicas, sintomas motores, levodopa.

ABSTRACT

Background: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. The main clinical features are rest tremor, rigidity, bradykinesia and postural instability. The present study aims to characterize clinically a population with PD in our community. **Objective:** To describe the clinical profile of PD patients from a tertiary hospital in Rio de Janeiro, with emphasis on motor signs and symptoms, for its local characterization. **Methods:** Retrospective analysis of 115 files from PD patients followed at the Movement Disorders Outpatient Clinic at Pedro Ernesto University Hospital from the State University of Rio de Janeiro. Parameters evaluated included: age, sex, disease duration, predominant motor signs, most affected side, motor complications and treatment prescribed. **Results:** Ninety five PD patients were selected, with an average age of the sample of 64.7 years, average disease duration of 9.9 years, male predominance, in a proportion of 2.5 men:1 woman. Regarding treatment, levodopa/dopa decarboxylase inhibitor was the most common drug prescribed, followed by pramipexol monotherapy or both in association. **Conclusion:** In spite of the wide age range, the disease affected mainly individuals between 60 and 80 years old. Tremor was the predominant sign. Among motor complications, wearing off and dyskinesias should be highlighted.

Key words: Parkinson's disease, neurological manifestations, motor symptoms, levodopa.

¹Professor adjunto, Setor de Distúrbios do Movimento, Serviço de Neurologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

²Graduando de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

³Professor Associado, Setor de Distúrbios do Movimento, Serviço de Neurologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Endereço para correspondência: João Santos Pereira jspereira.md@uol.com.br Hospital Universitário Pedro Ernesto - Serviço de Neurologia, Boulevard 28 de setembro, 77 - Vila Isabel - CEP 20551-030 Rio de Janeiro- RJ

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando principalmente indivíduos acima dos 55 anos¹. A doença tem caráter crônico e progressivo, podendo ser de origem genética ou idiopática. O diagnóstico definitivo da DP é realizado pós-morte, através de exames patológicos que investigam a presença de corpos de Lewy – agregados de alfa-sinucleína – e a perda de neurônios dopaminérgicos, sobretudo da substância negra do mesencéfalo². Todavia, um diagnóstico clínico pode ser traçado a partir da observação de alguns sinais e sintomas, ainda que estudos recentes questionem a acurácia do diagnóstico clínico da DP³. Entre 75 e 95% dos pacientes com diagnóstico de DP por especialistas em distúrbios do movimento tem seu diagnóstico confirmado na autópsia⁴. Os sinais cardinais a serem analisados no diagnóstico clínico da DP são: tremor de repouso (4-6 Hz), rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural⁵.

Visando tratar a doença – caracterizada, dentre outros fatores, pela redução da dopamina estriatal – secundária a morte neuronal na substância nigra, oferece-se aos pacientes a levodopa, o precursor da dopamina, e agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoamina oxidase-B, inibidores da Catecol-O-metiltransferase, anticolinérgicos e amantadina⁶. A levodopa representa o medicamento padrão e mais eficiente no combate aos sintomas da DP, mas seu uso prolongado pode resultar em flutuações motoras⁷.

OBJETIVO

Realizar estudo retrospectivo dos sintomas motores e da medicação antiparkinsoniana em pacientes ambulatoriais com diagnóstico de DP.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo documental através de análise retrospectiva dos prontuários de pacientes com diagnóstico de DP em atendimento regular no Setor de Distúrbios do Movimento/Neurologia/Hospital Universitário Pedro Ernesto/ UERJ. O diagnóstico de DP seguiu os critérios do Banco de Cérebro do Reino Unido⁵. Foram analisados 115 prontuários, sendo excluídos aqueles em que o paciente não havia comparecido a consultas no último ano ou não tivesse adesão adequada à medicação, assim como aqueles prontuários com preenchimento incompleto dos dados clí-

nicos, inviabilizando o estudo em questão. Desta forma 95 prontuários foram selecionados e fizeram parte do estudo. Os parâmetros avaliados incluíram: idade, sexo, tempo de doença, sinais motores predominantes, dimídio mais afetado, complicações motoras e tratamento utilizado.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ.

RESULTADOS

A distribuição da amostra em relação ao sexo, média de idade e tempo médio de doença encontra-se no quadro I. Os quadros II e III apresentam os grupos divididos quanto à faixa etária e o tempo de doença.

A frequência dos principais sinais motores da doença e o dimídio predominante encontram-se nos gráficos Ia e Ib respectivamente. As principais complicações motoras decorrentes da terapêutica medicamentosa ou da doença encontradas nos pacientes com DP avaliados encontram-se descritas no quadro IV.

A frequência dos principais fármacos antiparkinsonianos, tanto em monoterapia como em associação, utilizados por estes pacientes, estão descritos no quadro V.

Quadro I: Distribuição da amostra em relação ao sexo, média de idade e tempo de doença (n=95).

	Amostra	Masculino	Feminino
Sexo	95	68	27
Média de idade*	64,76 (±10,7)	64 (±11)	66,9 (±10,2)
Tempo de doença*	9,96 (±6,37)	9,91 (±6,31)	10,11 (±6,64)

Quadro II. Distribuição dos pacientes com diagnóstico de DP, de acordo com a faixa etária (n=95).

FAIXA ETÁRIA ATUAL	Nº DE PACIENTES	
	Absoluto	Relativo (%)
< 40 anos	1	1,05%
≥ 40 < 50 anos	11	11,57%
≥ 50 < 60 anos	16	16,84%
≥ 60 < 70 anos	30	31,57%
≥ 70 < 80 anos	35	36,84%
> 80 anos	2	2,10%
TOTAL	95	100%

Quadro III. Distribuição dos pacientes com diagnóstico de DP em relação ao tempo de acometimento da doença, independente da idade e gênero (n=95)

TEMPO DE DOENÇA	Nº DE PACIENTES	
	Absoluto	Relativo (%)
< 5 anos	16	16,84%
≥ 5 < 10 anos	40	42,10%
≥10 <15 anos	21	22,10%
≥15 anos	18	18,94%
TOTAL	95	100%

Quadro IV. Frequência de complicações motoras encontradas na amostra, podendo haver mais de uma complicação por paciente*. O total de pacientes com complicações motoras foi de 32.

Complicações motoras	Absoluto n=32	Relativo a n=95
Wearing off	14	14,73%
Discinesias	13	13,68%
Freezing da marcha	4	4,21%
Outras ("delayed on", acatisia e distonia, isolados ou em combinação com anteriores)	13	13,68%
TOTAL*	32	33,6%

Quadro V. Frequência dos principais fármacos antiparkinsonianos em uso pelos pacientes com DP (n=95).

Tipo de fármaco	Frequência de pacientes	
	Absoluta	Relativa
MONOTERAPIA		
Levodopa/Inibidor de dopa-descarboxilase (LD)	43	45,2%
Pramipexol (PRAM)	2	2,1%
Selegilina (SEL)	1	1,0%
TOTAL	46	48,4%
POLITERAPIA (2 ou mais medicamentos)		
LD+PRAM	19	20,0%
LD+ ENTAC	7	7,3%
LD + AMANT	2	2,1%
LD + ANTICOL	1	1,0%
PRAM + AMANT	1	1,0%
LD + PRAM + ENTAC	9	9,3%
LD +PRAM + AMANT	4	4,2%
Outras combinações (≥3 drogas)	7	7,3%
TOTAL	49	51,5%

Legenda: L-B levodopa-benzerasida; L-C levodopa-carbidopa ; PRAM pramipexol; SELEG selegilina; ENTAC entacopona; AMANT amantadina; ANTICOL anticolinérgico.

Gráfico Ia. Frequência de sinais motores predominantes na amostra (n=95).

(Possibilidade de mais de um sintoma motor por paciente).

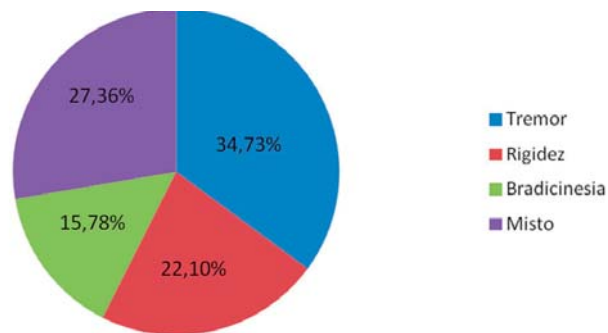
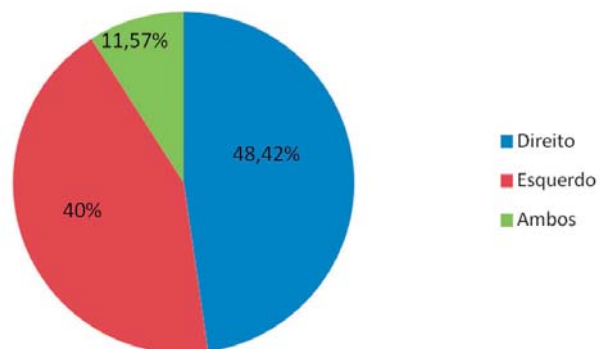


Gráfico Ib. Predominância de sinais motores em relação ao dimídio corporal (n=95).



DISCUSSÃO

Observou-se neste estudo predomínio do sexo masculino, sendo a média de idade de 64,7 anos, estando de acordo com a literatura, sendo o tempo médio de comprometimento pela doença de 9,9 anos.

De acordo com a literatura, a prevalência da DP aumenta com a idade, com pico na maioria dos estudos em torno de 80 anos⁸. A idade média de início da doença é de aproximadamente 60 anos⁹. Um estudo brasileiro identificou uma prevalência de 3,3% em uma população acima de 64 anos¹⁰.

Este estudo evidenciou predominância da doença entre a sétima e oitava décadas de vida, sendo que a maioria encontrava-se na sétima década, com pouco mais de 12% do grupo abaixo de 50 anos. A maioria dos participantes do estudo apresentaram um tempo médio de doença de 5 a 10 anos de doença. Aproximadamente 19% tinham mais de 15 anos de doença. Uma pequena proporção dos pacientes com DP sobrevivem e mantêm a capacidade de deambulação após 20 anos de doença. Início precoce da doença, predominância manual esquerda e início da doença à esquerda já foram associados a maior sobrevida¹¹.

No que se refere ao sintoma motor predominante, tremor foi o mais prevalente na população estudada, com

aproximadamente 35% dos casos, seguido por uma forma mista, em que estavam presentes tremor, rigidez e bradicinesia, sendo difícil caracterizar o sintoma principal. O modo mais comum de definir os subtipos de DP divide os pacientes quanto à forma predominante: tremulante ou não tremulante¹².

A forma não tremulante pode ser caracterizada pelos fenótipos rígido-acinético ou instabilidade postural/distúrbio da marcha. O curso e prognóstico da doença diferem entre estes subtipos: a forma tremulante frequentemente está associada a uma taxa de progressão mais lenta e menor incapacidade funcional¹³.

A DP classicamente se inicia de modo segmentar, com acometimento de um único membro, que pode evoluir acometendo um dimídio (ex: membro superior e inferior de um lado do corpo) e posteriormente ambos os lados. Em alguns casos pode acometer segmentos homólogos e evoluir. Neste estudo o dimídio primariamente acometido foi o direito, em cerca de 48% dos casos. A DP é clinicamente reconhecida como uma doença assimétrica, com início unilateral dos sintomas motores. Esta assimetria clínica está associada à degeneração nigroestriatal contralateral mais grave¹⁴. Vários estudos sugerem uma susceptibilidade do hemisfério esquerdo, isto é, a via nigroestriatal esquerda seria afetada inicialmente, o que está de acordo com o resultado da nossa amostra, em que o lado predominante de início dos sintomas foi o direito. Um estudo de 2012 mostrou, em um grupo de pacientes com DP submetidos a SPECT com marcador de transportador dopaminérgico, preponderância de redução do transportador putaminal à esquerda, reforçando as observações clínicas de que a maior parte dos pacientes destros com DP tem predomínio de sintomas motores à direita¹⁵.

O espectro de recursos disponível para o manejo da DP tem crescido nas últimas décadas. No entanto, mesmo com seu uso remontando à década de 60, a levodopa continua a ser o tratamento mais eficaz para a doença¹⁶. Em relação ao tratamento utilizado pelos pacientes, 48,4% encontravam-se em monoterapia, dentre estes a grande maioria (45,2% do total ou 93% deste grupo) com levodopa associada a inibidor de dopa-descarboxilase, seguida por agonista dopaminérgico. A maioria dos pacientes, no entanto, 51,5%, encontrava-se em politerapia, sendo a associação mais frequente, em 20% (39% deste grupo) levodopa/inibidor de dopa-descarboxilase com pramipexol, seguido de levodopa/inibidor da dopa-descarboxilase com entacapona. Dos pacientes em politerapia, 14% estavam

em uso de 3 ou mais drogas.

Apesar de a levodopa permanecer como primeira linha de tratamento para os sintomas da DP, o seu uso em longo prazo pode causar complicações motoras graves¹⁷. À medida que a DP avança, a questão chave no tratamento dos sintomas motores são as flutuações motoras e discinesias relacionadas ao tratamento com levodopa. Após alguns anos de tratamento com levodopa, os pacientes referem que o benefício não dura até a dose seguinte, com retorno precoce dos sintomas motores: o chamado “wearing off” ou efeito de fim de dose¹⁸. Estudos epidemiológicos mostraram que fatores associados a maior risco de desenvolvimento de flutuações motoras são: idade de início mais precoce da DP, uso mais prolongado de levodopa e doses mais altas de levodopa^{18,19}. As complicações motoras podem ser incapacitantes e afetar a qualidade de vida dos pacientes²⁰. Houve dificuldade em detecção das complicações motoras por dificuldade na interpretação dos manuscritos nos prontuários avaliados. Entretanto, as mais frequentes foram “wearing off” e discinesias, presentes respectivamente em cerca de 44 e 41% dos pacientes com flutuações motoras.

CONCLUSÃO

Neste estudo observou-se que o acometimento da DP predominou na faixa etária de 60 a 80 anos, sendo o tremor o sinal predominante e que mais chama a atenção nas queixas dos pacientes com DP. O tratamento medicamentoso não foge ao clássico instituído para a DP, encontrando-se um número significativo de pacientes em monoterapia, com predomínio do uso da levodopa/inibidor da dopa descarboxilase, medicamento mais eficaz no tratamento da DP, seguindo-se o pramipexole. Já ao se necessitar de mais de uma droga, predominou a levodopa/inibidor da dopa descarboxilase em associação com o pramipexol. Apesar de o tempo de comprometimento da doença encontrou-se uma média de 33,68% complicações motoras, sendo mais frequente o “wearing off”, seguindo-se as discinesias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2005;115:1449-1457.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson disease in 2015: Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. *Nat Rev Neurol* 2016 Feb;12(2):65-66.
- Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016;86(6):566-576.
- Postuma RD, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-1601.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases.

- JNNP 1992;55:181-184.
6. Parkinson's disease. National Guideline for diagnosis and management in primary and second care. London: Royal College of Physicians (UK); 2006:59-100.
 7. Tolosa E, Marti MJ, Valldeoriola F, Molinuevo JL. History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment. *Neurology* 1998;50(Suppl 6):S2-S10.
 8. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 2016;15:1257-1272.
 9. Ishihara LS, Cheesbrough A, Brayne C, Schrag A. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1304-1309.
 10. Tonidandel MT, Caramelli P, Maia DP, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord*. 2006 Jun;21(6):800-808.
 11. Munhoz RP, Espay AJ, Morgante F, et al. Long-duration Parkinson's disease: Role of lateralization of motor features. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:77-80.
 12. Marras C. Subtypes of Parkinson's disease: state of the field and future directions. *Curr Opin Neurol*. 2015;28:382-386.
 13. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet* 2015;386:896-912.
 14. Claassen DO, McDonnell KE, Donahue M, et al. Cortical asymmetry in Parkinson's disease: early susceptibility of the left hemisphere. *Brain Behav*. 2016;6:e00573.
 15. Scherfler C, Seppi K, Mair KJ, et al. Left hemispheric predominance of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 2012; 135:3348-3354.
 16. Lotia M, Jankovic J. New and emerging medical therapies in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(7):895-909.
 17. Kasemsap N, Onsanit S, Chiewthanakul P, et al. Efficacy and motor complications of original and generic levodopa in Parkinson's disease treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1185-1189.
 18. Morgan JC, Fox SH. Treating the Motor Symptoms of Parkinson Disease. *Continuum (Minneap Minn)* 2016;22:1064-1085.
 19. Scott NW, Macleod AD, Counsell CE. Motor complications in an incident Parkinson's disease cohort. *Eur J Neurol* 2016;23:304-312.
 20. Hechtner MC, Vogt T, Zöllner Y, et al. Quality of life in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias in five European countries. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(9):969-974.