

BMJ Best Practice

Doença de Parkinson

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	19
Tratamento	21
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	27
Novidades	48
Acompanhamento	50
Recomendações	50
Complicações	50
Prognóstico	51
Diretrizes	53
Diretrizes de diagnóstico	53
Diretrizes de tratamento	53
Recursos online	55
Referências	56
Aviso legal	66

Resumo

- ◇ Distúrbio neurológico progressivo crônico caracterizado por sintomas motores de tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural.
- ◇ Início insidioso, muitas vezes assimétrico.
- ◇ Associado a inúmeros sintomas não motores e muitas vezes incapacitantes.
- ◇ O diagnóstico é realizado de forma clínica.
- ◇ O tratamento é sintomático e envolve atendimento multidisciplinar.

Definição

A doença de Parkinson (DP) idiopática é um distúrbio neurodegenerativo descrito em 1817 pelo médico inglês James Parkinson, em um folheto intitulado "An essay on the shaking palsy".[1] As principais características incluem tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Os pacientes podem mostrar uma combinação desses sintomas motores, bem como outros sintomas não motores.

Epidemiologia

Com prevalência aumentando conforme a idade, a doença de Parkinson (DP) é um dos distúrbios neurodegenerativos mais comuns. Dadas as várias distribuições da idade nas populações de estudo, os relatórios de incidência e prevalência variam. A prevalência geral da DP ajustada para a idade é de 1% no mundo e de 1.6% na Europa.[2] A prevalência aumenta de 0.6% na faixa etária de 60 a 64 anos para 3.5% dos 85 aos 89 anos. As taxas mais baixas de prevalência ocorrem na China, no Japão e na África.[3]

A incidência anual média nos países ocidentais varia de 4.9 na Sardenha até o que se considera uma incidência anual média representativa na América do Norte: 25.6 por 100,000 pessoas-ano no município de Olmsted, Minnesota.[4] [5] Estima-se que a prevalência geral nos EUA seja de 329/100,000.[6]

A média da idade de início é aos 65 anos. Os casos que ocorrem dos 21 aos 40 anos de idade são considerados DP de início na juventude; as pessoas com menos de 21 anos têm parkinsonismo juvenil.[7] Do nascimento aos 29 anos de idade, a média da taxa anual de incidência do parkinsonismo é de 0.8/100,000 pessoas-anos. As taxas aumentam progressivamente para 304.8/100,000 pessoas-anos naqueles com idade entre 80 e 99 anos.[4]

Embora alguns estudos mostrem maior prevalência da doença em homens, outros não mostraram diferença evidente entre os sexos.[4] [8] [9] [10] [11]

Alguns estudos mostram evidências de risco reduzido em pessoas com pele mais escura, mas uma revisão não mostrou diferenças consistentes.[5] [12] Em uma metanálise, uma prevalência reduzida foi encontrada entre pessoas na Ásia, embora isso seja significativo somente para o grupo de pessoas com 70 a 79 anos de idade.[11] Apesar de ser o mais comum dos distúrbios neurodegenerativos, ele ainda é considerado raro e, portanto, os estudos epidemiológicos são desafiados a estabelecer estimativas confiáveis de prevalência e incidência. Da mesma forma, os métodos foram questionados para os estudos que sustentam diferenças entre pessoas de diferentes ascendências ou sexos.

Etiologia

A etiologia é desconhecida, embora vários fatores tenham sido implicados. Provavelmente existe uma predisposição genética, com fatores ambientais/exposições subsequentes contribuindo com a evolução da doença clínica. Nesse modelo multifatorial, a idade é o único fator de risco incontestável.

Geralmente, este é considerado um distúrbio esporádico; estudos com gêmeos não mostram claramente uma base genética em pessoas >50 anos de idade.[13] No entanto, algumas formas familiares autossômicas dominantes e recessivas foram identificadas em um pequeno número de pacientes. Existe um número crescente de mutações genéticas que foram mapeadas, e 7 dos genes envolvidos foram identificados, incluindo SNCA, Parkin, PINK-1, DJ-1 e LRRK2. Esses genes codificam para várias proteínas, algumas com o mesmo nome da mutação, incluindo alfa-sinucleína, LRRK2 (quinase 2 repetida rica em

leucina), PINK-1 (uma quinase de proteína mitocondrial) e componentes do sistema de ubiquitina-protease. Além disso, mostrou-se que as mutações no gene que codifica a glucocerebrosidase, a enzima que é deficiente na doença de Gaucher, conferem um aumento do risco de doença de Parkinson (DP).[14] [15]

Os fatores ambientais provavelmente estão envolvidos na patogênese. Foram propostos mecanismos neurotóxicos com base em achados de que substâncias, como 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), causam danos seletivos aos neurônios dopaminérgicos na via nigroestriatal, por meio do envenenamento mitocondrial do complexo I. A exposição a metais pesados também foi implicada como causa.

O estresse oxidativo provavelmente atua na perda neuronal. A conversão da dopamina em radicais livres por diversos mecanismos pode contribuir com o dano seletivo à substância negra. Defeitos mitocondriais, deficiência de fatores neurotróficos, morte celular programada (apoptose), ativação do sistema imunológico, depuração de proteínas comprometida e infecção também foram implicados.

Fisiopatologia

A fisiopatologia subjacente é desconhecida. A perda seletiva de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais na pars compacta da substância negra (SNc) ocorre com achados de inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas (corpos de Lewy) e neuritos, ambos compostos da proteína sinucleína. Vem ganhando popularidade a teoria de que alfa-sinucleínas que se dobraram de maneira inadequada podem recrutar alfa-sinucleínas endógenas produzindo agregação adicional de proteínas em novos neurônios de modo semelhante ao príon.[16] A perda da saída dopaminérgica estriatal dentro do circuito dos gânglios da base (GB) é responsável pelo conjunto de sintomas motores. Acredita-se que a atividade reduzida do trajeto da via direta e a atividade elevada da via indireta causem a atividade inibidora elevada do globo pálido interno (GPi)/zona reticular da substância negra para o tálamo e, portanto, uma saída reduzida para o córtex.[17]

A bradicinesia, o sintoma mais característico de disfunção dos GB,[18] correlaciona-se com a deficiência de dopamina, conforme evidenciado pela medição reduzida da captação do fluorodopa estriatal pela tomografia por emissão de pósitrons (PET).[19] Isso é resultado da estimulação excessiva do núcleo subtalâmico (NST) e do GPi.[20] A lentidão resultante e a demora para iniciar o movimento ocasionam os sintomas, que incluem perda de destreza, sialorreia, voz monótona, perda da expressão facial e redução do balanço dos braços.

A fisiopatologia da rigidez não é bem compreendida, mas o fortalecimento dos reflexos de alongamento de latência longa é uma hipótese geralmente aceita.[21] A instabilidade postural é decorrente da perda e/ou disfunção dos reflexos de endireitamento postural.[22]

Não se conhece uma causa definitiva do tremor de repouso (4 a 6 Hz). Foi formulada a hipótese de que a degeneração nigroestriatal causa a desinibição do NST ou do GPi[23] ou possivelmente interrompe os circuitos tálamo-cortical-cerebelares,[24] causando uma manifestação clínica das células de marca-passo talâmicas.[25] Pesquisas sugerem que a patologia da sinucleína pode, na verdade, começar no tronco encefálico inferior (do núcleo motor dorsal do vago no bulbo) e evoluir em previsível padrão caudal a rostral.[26] Também existem evidências de que a patologia pode começar distalmente no sistema nervoso autônomo entérico e no periférico.[27] [28]

Classificação

Idade de início

Não há uma classificação geral aplicável para a doença de Parkinson (DP) idiopática. Caso seja descrita de acordo com a idade de início, o seguinte se aplica:

- Parkinsonismo juvenil: idade abaixo de 21 anos
- Parkinsonismo de início na juventude: idade de 21 a 40 anos.

Prevenção primária

Não há prevenção conhecida.

Rastreamento

Os pacientes assintomáticos não são submetidos a uma triagem de rotina. No futuro, à medida que os agentes neuroprotetores forem desenvolvidos, as populações em risco podem ser submetidas à triagem. Isso incluiria pessoas com história familiar ou outros fatores de riscos significativos. O uso da imagem do transportador de dopamina com SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) com fluoropropil-carbometoxi-3 beta-(4-iodofenil) tropano (FP-CIT) ou beta-carbometoxi-3-beta(4-iodofenil) tropano (beta-CIT) e/ou PET (tomografia por emissão de pósitrons) com 18F-dopa pode permitir a identificação da doença de Parkinson (DP) pré-clínica.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 69 anos de idade relata história de 1 ano de lentidão leve e perda de destreza. A letra de sua escrita manual tem se tornado menor; sua esposa acha que seu rosto está menos expressivo e sua voz mais baixa. Nos últimos meses, ele desenvolveu um tremor sutil na mão direita, observado enquanto assistia à televisão. Seus sintomas se desenvolveram insidiosamente, mas evoluíram levemente. Ele não apresenta outra história médica, mas observou depressão leve e constipação nos últimos 2 anos. Seu exame físico mostra hipofonia, hipomímia, frequência reduzida de piscar e micrografia, além de rigidez e bradicinesia leves no lado direito. Observa-se tremor de repouso intermitente no membro superior direito quando ele está caminhando. O restante do exame e a ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica estão normais.

Outras apresentações

A doença de Parkinson (DP) pode se apresentar de maneiras variadas. As características principais de tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural podem ocorrer em várias combinações e sequências na evolução da doença. Os sinais e sintomas são tipicamente assimétricos. A bradicinesia e a rigidez muitas vezes se apresentam de maneira sutil no início da evolução da doença. Por exemplo, balanço dos braços reduzido, marcha arrastada, voz mais baixa, frequência reduzida de piscar, expressividade facial reduzida e movimento espontâneo reduzido são sinais de parkinsonismo. Os sintomas não motores da DP, como depressão, fadiga, disfunção autonômica (constipação, incontinência, disfagia) e perturbação do sono, podem até preceder a evolução dos sintomas motores. Dada a falta de especificidade, no entanto, sua relação com a DP só é firmada depois que os sinais/sintomas motores são identificados.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

História abrangente e exame clínico permitem o diagnóstico de doença de Parkinson (DP). Nenhum teste diagnóstico específico está disponível. A história conterá sintomas sugestivos de bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e/ou instabilidade postural. Outros sintomas não motores, como sintomas neuropsiquiátricos (isto é, depressão), disfunção autonômica, distúrbios de sono e dor, também podem estar presentes. A história deve excluir a exposição a medicamentos (como neurolépticos ou antieméticos) que podem induzir a um parkinsonismo secundário.

Os critérios diagnósticos da Movement Disorders Society de 2015 para DP definem o "parkinsonismo" como a presença de bradicinesia com pelo menos um tremor de repouso ou rigidez. Após o diagnóstico do parkinsonismo, os critérios de suporte para DP idiopática incluem: uma resposta clara à terapia dopaminérgica e/ou a presença de discinesias induzidas pela levodopa. Os critérios de exclusão que se opõem à DP idiopática incluem: anomalias cerebelares; paralisia do olhar; demência precoce na evolução da doença; parkinsonismo restrito aos membros inferiores por mais de 3 anos; tratamento com um agente bloqueador do receptor da dopamina; ausência de resposta a levodopa em altas doses; perda sensorial cortical, apraxia ou afasia; e neuroimagem funcional normal do sistema dopaminérgico pré-sináptico.^[47]

Exame

Um exame neurológico completo deve fornecer evidências objetivas do parkinsonismo na ausência de qualquer outra anormalidade neurológica. Muitas vezes, uma observação simples revela a lentidão generalizada e a falta de movimento espontâneo.

O exame neurológico fundamentará a história:

- Lentidão ao executar movimentos (bradicinesia) e paralisia ou imobilidade motora (acinesia) observadas durante as etapas do exame que se referem aos movimentos alternados rápidos e à marcha.
- O rosto parece uma máscara, com expressividade reduzida, menor frequência de piscamento dos olhos e voz baixa e mal-articulada.
- O exame oculomotor pode revelar anormalidades que incluem deficiência dos movimentos sacádicos e da convergência.
- A rigidez é avaliada pelo movimento passivo de uma articulação e pode ser acentuada ou reforçada pedindo-se ao paciente para mover o membro oposto (isto é, em movimento circular ou com o punho aberto/fechado).
- O tremor de repouso costuma ser observado passivamente, mas a distração pode promover achados sutis. Com os braços estendidos, é possível observar tremor postural e tremor de repouso que ressurgem.
- A parte do exame referente à marcha pode demonstrar postura encurvada e marcha arrastada, além de balanço dos braços reduzido. Muitas vezes, os pacientes se giram em bloco, precisando de vários passos para completar um giro de 180°.
- O pull test (teste de retropulsão, em que o paciente é rapidamente puxado para trás quando está ortostático) é realizado para avaliar os reflexos posturais. A perda dos reflexos posturais geralmente ocorre na fase média a tardia da doença.

A DP idiopática apresentará qualquer combinação entre os itens anteriores. Em geral, os achados ocorrem de maneira assimétrica.

Existem características que podem sugerir parkinsonismo atípico. Uma história com características como início agudo, doença rapidamente progressiva, comprometimento cognitivo, instabilidade postural proeminente, disfunção autonômica grave ou características neuropsiquiátricas significativas (por exemplo, alucinações, níveis flutuantes de alerta) sugere parkinsonismo atípico e não DP idiopática. Além disso, quedas precoces, resposta insatisfatória à levodopa, simetria dos achados motores, falta de tremor e disfunção autonômica precoce são características que distinguem outras síndromes parkinsonianas da DP.[47]

As anormalidades do exame neurológico fora do sistema extrapiramidal devem alertar o médico sobre um possível diagnóstico alternativo. Achados como paralisia do olhar vertical, afasia, demência, fraqueza, hiper-reflexia, disfunção cerebelar, perda sensorial ou desequilíbrio acentuado não costumam ser esperados na DP.

Sintomas não motores, como sintomas neuropsiquiátricos (por exemplo, depressão), demência, disfunção autonômica, distúrbios de sono e dor, devem ser pesquisados. Existem ferramentas de triagem para depressão e demência, porém ainda são necessárias mais ferramentas validadas que sejam sensíveis e específicas para DP, além de serem práticas para o médico.[48] O Inventário de Depressão de Beck (BDI), a Escala de Depressão Geriátrica (GDS) e a Avaliação Cognitiva Montreal (MoCA) são exemplos de escalas de classificação comumente usadas.

Investigações

Em todos os pacientes mais jovens (<40 anos de idade), o diagnóstico da doença de Wilson deve ser excluído. O nível baixo de ceruloplasmina sérica, o aumento do cobre urinário de 24 horas e a presença dos anéis de Kayser-Fleischer no exame da lâmpada de fenda sustentam este diagnóstico. Além disso, a doença de início na juventude deve levantar a suspeita de DP familiar. Se disponíveis, testes genéticos que procurem mutações específicas devem ser solicitados em pacientes de início na juventude.

Se os achados do exame são consistentes com a DP idiopática, nenhum teste adicional é necessário. A melhora objetiva dos sinais em resposta aos medicamentos antiparkinsonianos (dopaminérgicos) confirmará o diagnóstico.^[47]

Embora não seja realizado rotineiramente, o exame do olfato pode ser aplicado para evidenciar o diagnóstico presuntivo. Hiposmia ou anosmia é um achado inespecífico^[47] que pode ser observado em até 75% a 90% dos pacientes.^[49]

Recomenda-se a ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica com e sem contraste de gadolínio caso sejam encontradas características atípicas como início agudo, doença rapidamente progressiva, comprometimento cognitivo precoce, achados simétricos ou sinais dos neurônios motores superiores. Se o comprometimento cognitivo for observado no exame do estado mental, além da RNM, deve-se realizar exame neuropsicométrico formal para ajudar a determinar se a demência é consistente com a DP com demência ou com outro distúrbio neurodegenerativo.

Se forem observadas características de etiologia psicogênica dos sintomas ou se houver suspeita de etiologia vascular ou induzida por medicamentos dos sintomas, deve-se considerar a imagem do transportador da dopamina, se disponível.^[50]

A imagem do transportador da dopamina também pode ser útil para distinguir os casos de DP com tremor de ação dos casos de tremor essencial com parkinsonismo.

Há evidências insuficientes para dar suporte ao uso de levodopa ou testes de desafio com apomorfina para diferenciar entre DP e outras síndromes parkinsonianas.^[51]

Como ocorre com pacientes mais jovens, uma forte história familiar pode levar à consideração de um teste genético sorológico. No entanto, isso é muitas vezes realizado como parte de um protocolo de pesquisa para determinar ou investigar uma linhagem específica, e raramente usado como meio primário para estabelecer um diagnóstico. Esses exames são direcionados a mutações genéticas específicas, conhecidas como associadas à DP, e são realizados apenas em clínicas especializadas.

A ultrassonografia dos gânglios de base e os estudos cardíacos de inervação simpática são exemplos de novos testes diagnósticos que podem ser oferecidos conforme disponibilidade, muitas vezes como parte de um protocolo de pesquisa.

O diagnóstico definitivo pode ser estabelecido após a morte, com o exame patológico do cérebro.

Fatores de risco

Fortes

idade mais avançada

- Fator de risco mais importante. Do nascimento aos 29 anos de idade, a média da taxa anual de incidência do parkinsonismo é de 0.8/100,000 pessoas-anos. As taxas aumentam progressivamente para 304.8/100,000 pessoas-anos naqueles com idade entre 80 e 99 anos.[4]

história de doença de Parkinson (DP) familiar na doença de início mais precoce

- Na doença de início mais precoce, foram identificadas mutações autossômicas dominantes e recessivas nas coortes da DP familiar.[29] [30] [31]

mutação no gene que codifica a glucocerebrosidase

- As mutações no gene que codifica a glucocerebrosidase (GBA), a enzima que é deficiente na doença de Gaucher, conferem um risco 5 vezes maior de DP.[14] [15]

exposição a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP)

- No início da década de 1980, essa neurotoxina produziu parkinsonismo de início agudo em um grupo de pessoas inadvertidamente expostas.[32] Ela é raramente encontrada fora dos modelos de laboratório e, portanto, impõe risco mínimo às populações em geral. No entanto, a exposição teria alta associação ao parkinsonismo.

Fracos

exposição crônica a metais (manganês, ferro)

- Geralmente, a exposição crônica a metais (isto é, mineração ou soldagem)[33] ou um distúrbio metabólico específico (por exemplo, hemocromatose) pode causar uma síndrome de parkinsonismo em vez da DP idiopática.[34]

sexo masculino

- Alguns estudos mostraram maior incidência em homens.[4] [10]

fatores adicionais de risco genético

- Evidência de leve aumento do risco se um parente de primeiro grau for afetado. Incidência cumulativa de 2% até os 75 anos de idade em parentes de primeiro grau com DP, versus incidência de 1% em parentes de primeiro grau dos controles.[35]

trauma cranioencefálico

- História de lesão cerebral traumática significativa aumenta o risco.[36] [37]

influência geográfica

- Pode ser um fator de risco que contribui, entre outras numerosas influências multifatoriais. As variações na prevalência da doença em grupos raciais individuais de diferentes áreas geográficas sugeriram aumento do risco associado à vida em zonas rurais.[38]

exposição a toxinas

- A exposição a toxinas, como o dissulfeto de carbono, e a solventes,[39] como o tricloroetileno, o percloroetileno e o tetracloreto de carbono, podem contribuir com a DP, juntamente com vários outros

fatores. A exposição ocupacional a inseticidas e herbicidas foi identificada como um fator de risco.[40] Alguns casos de parkinsonismo ocorreram após exposição aguda a paraquat[41] [42] ou glifosato.[43]

profissão de professor, profissional da saúde, operário de construções, carpinteiro ou faxineiro

- Altas frequências da doença foram relatadas em professores, profissionais da saúde,[44] operários de construções,[45] carpinteiros e faxineiros,[46] bem como em pessoas envolvidas com agricultura, indústria do aço e soldagem.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores principais de risco incluem idade avançada, doença de Parkinson (DP) familiar e exposição ao 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP).[4] [29] [30] [31] [32] A etiologia é provavelmente multifatorial.[52]

bradicinesia (comum)

- A lentidão dos movimentos, a redução progressiva na amplitude de movimentos repetitivos, o retardo para iniciar os movimentos e o congelamento da marcha são observados em um dado momento em todos os pacientes. Sinal obrigatório para muitos critérios de diagnóstico.[53]

tremor de repouso (comum)

- Um tremor de 4 a 6 Hz é observado em repouso e se dissipa com o uso dos membros. Geralmente, o início é assimétrico. O tremor do queixo também pode ocorrer. Esse tremor pode ressurgir quando os braços estão estendidos.

rigidez (comum)

- A hipertonciedade é definida como uma resistência elevada invariável dentro da amplitude de movimento passivo de uma articulação.[54] Muitas vezes, observa-se rigidez em roda dentada, principalmente (mas não apenas) se também houver tremor.

instabilidade postural (comum)

- Desequilíbrios ou quedas observados no pull test ou espontaneamente; retropulsão; comum na fase média a tardia da doença.

Outros fatores de diagnóstico

hipomimia (comum)

- Perda do movimento facial espontâneo e expressividade, muitas vezes observada apenas pelo cônjuge.

hipofonia (comum)

- Volume reduzido da voz.

disartria hipocinética (comum)

- Relacionado à bradicinesia e à rigidez da musculatura orobucolingual e laríngea.

micrografia (comum)

- Diminuição na amplitude da escrita manual/caligrafia.

postura encurvada (comum)

- Relacionada à rigidez.

marcha arrastada (comum)

- Relacionada a rigidez e bradicinesia.

distúrbios do olhar conjugado (comum)

- Movimento sacádico de busca (espasmódico) e sacudidelas hipométricas (não chegando a alcançar o alvo pretendido).

fadiga (comum)

- Sintoma incapacitante relatado comumente.

constipação (comum)

- Reflexo da disfunção autonômica.

depressão (comum)

- Queixa neuropsiquiátrica comum. Deve ser procurada nos pacientes.

demência (comum)

- Sintoma não motor que deve ser rastreado nas consultas; comum na fase média a tardia da doença.

exposição a neurolépticos ou antieméticos (incomum)

- Os agentes de bloqueio da dopamina podem induzir um parkinsonismo secundário. Além disso, eles podem revelar a DP incipiente.

características do parkinsonismo atípico (incomum)

- Incluem início agudo, doença rapidamente progressiva, comprometimento cognitivo, instabilidade postural proeminente, disfunção autonômica grave ou características neuropsiquiátricas significativas (isto é, alucinações, níveis flutuantes de alerta).

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
estudo do agente dopaminérgico <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de DP é feito clinicamente e em casos sem características atípicas nenhum exame diagnóstico adicional é indicado. Se exames diagnósticos forem necessários em virtude de características atípicas ou ausência de diagnóstico clínico claro, então os exames podem incluir ensaio clínico com agente dopaminérgico. Realizado se o diagnóstico for questionável; por fim, realizado em todos os pacientes à medida que o tratamento é instituído. Útil para confirmar o diagnóstico. No entanto, em alguns casos, como doença com tremor predominante, podem ser necessárias doses tão altas quanto 1200 mg de levodopa antes de se poder demonstrar ausência de eficácia. 	melhora dos sintomas

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de DP é feito clinicamente e em casos sem características atípicas nenhum exame diagnóstico adicional é indicado. Se exames diagnósticos forem necessários em virtude de características atípicas ou ausência de diagnóstico clínico claro, então os exames podem incluir uma RNM. O exame deve ser solicitado se características atípicas (por exemplo, evolução atípica, demência precoce, desequilíbrio significativo no começo da doença, disfunção autonômica, anormalidades do olhar ou anormalidades atípicas nos exames neurológicos) estiverem presentes. A ausência de hiperintensidade dorsolateral na região da substância negra na imagem ponderada em suscetibilidade no equipamento 3.0 Tesla (um achado normal, "sinal de cauda de andorinha") foi usada, com alta confiabilidade, para distinguir controles saudáveis de pacientes com parkinsonismo neurodegenerativo. [55] Avaliação de hiperintensidade dorsolateral na região da substância negra na RNM sensível ao ferro também pode ser um marcador patológico da região da substância negra. [56] 	imagem normal na maioria dos pacientes com DP idiopática; alterações relacionadas à idade, como leve doença dos pequenos vasos, são aceitáveis; similarmente aceitáveis se a história do paciente explicar adequadamente outras anormalidades (isto é, acidente vascular cerebral [AVC], trauma); na doença avançada com demência, pode-se observar atrofia cortical; hiperintensidade dorsolateral na região da substância negra ("sinal de cauda de andorinha") pode estar ausente

Exame	Resultado
<p>neuroimagem funcional (imagem do transportador de dopamina como tomografia computadorizada por emissão de fóton único [SPECT] com beta-CIT [2beta-carbometoxi-3-beta(4-iodofenil) tropano] ou FP-CIT [fluoropropil-carbometoxi-3 beta-(4-iodofenil) tropano], ou tomografia por emissão de pósitrons [PET] de fluorodopa)</p> <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de DP é feito clinicamente e em casos sem características atípicas nenhum exame diagnóstico adicional é indicado. Se exames diagnósticos forem necessários em virtude de características atípicas ou ausência de diagnóstico clínico claro, então os exames podem incluir neuroimagem funcional. Pode ser útil para diferenciar um distúrbio parkinsoniano neurodegenerativo de um parkinsonismo vascular,[57] induzido por medicamentos ou psicogênico, ou tremor essencial,[50] e também pode servir como marcador pré-clínico para a futura aplicação de agentes neuroprotetores.[58] 	<p>redução da captação de dopamina (putaminal) pré-sináptica nos gânglios da base</p>
<p>exame olfativo</p> <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de DP é feito clinicamente e em casos sem características atípicas nenhum exame diagnóstico adicional é indicado. Se exames diagnósticos forem necessários em virtude de características atípicas ou ausência de diagnóstico clínico claro, então os exames podem incluir testes olfatórios. O teste de identificação de olfato da Universidade de Pensilvânia (UPSIT) sustenta o diagnóstico clínico.[59] A deficiência na identificação de odores, no limiar de detecção e na memória de reconhecimento de odores se apresenta no início da doença.[60] 	<p>hiposmia ou anosmia</p>
<p>teste genético</p> <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de DP é feito clinicamente e em casos sem características atípicas nenhum exame diagnóstico adicional é indicado. Se exames diagnósticos forem necessários em virtude de características atípicas ou ausência de diagnóstico clínico claro, então os exames podem incluir teste genético. Ele deve ser realizado se existir história familiar significativa ou de início na juventude, com assistência de um especialista em distúrbios do movimento e um consultor em genética. 	<p>mutação específica seria identificada</p>
<p>teste neuropsicométrico</p> <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de DP é feito clinicamente e em casos sem características atípicas nenhum exame diagnóstico adicional é indicado. Se exames diagnósticos forem necessários em virtude de características atípicas ou ausência de diagnóstico clínico claro, então os exames podem incluir teste neuropsicométrico. Realizado se deficits cognitivos forem relatados na história ou demonstrados no rastreamento à beira do leito. 	<p>a disfunção executiva pode ocorrer na DP com demência</p>

Exame	Resultado
ceruloplasmina sérica <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de DP é feito clinicamente e em casos sem características atípicas nenhum exame diagnóstico adicional é indicado. Se exames diagnósticos forem necessários em virtude de características atípicas ou ausência de diagnóstico clínico claro, então os exames podem incluir ceruloplasmina sérica. Em todos os pacientes mais jovens (<40 anos de idade), o diagnóstico da doença de Wilson deve ser excluído. A presença de anéis de Kayser-Fleischer no exame da lâmpada de fenda sustenta esse diagnóstico. 	baixa na doença de Wilson
cobre urinário de 24 horas <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de DP é feito clinicamente e em casos sem características atípicas nenhum exame diagnóstico adicional é indicado. Se exames diagnósticos forem necessários em virtude de características atípicas ou ausência de diagnóstico clínico claro, então os exames podem incluir cobre urinário de 24 horas. Em todos os pacientes mais jovens (<40 anos de idade), o diagnóstico da doença de Wilson deve ser excluído. A presença de anéis de Kayser-Fleischer no exame da lâmpada de fenda sustenta esse diagnóstico. 	elevado na doença de Wilson
patologia do cérebro (post mortem) <ul style="list-style-type: none"> Realização impraticável no paciente ante morte (exceto em circunstâncias extraordinárias). O exame macroscópico pode revelar a atrofia frontal e a perda das células pigmentadas da substância negra; a observação microscópica da presença de corpos de Lewy e a reatividade positiva à sinucleína com coloração imuno-histoquímica. 	degeneração nigroestriatal e corpos de Lewy

Novos exames

Exame	Resultado
ultrassonografia, gânglios da base <ul style="list-style-type: none"> Usado nas pesquisas clínicas.[61] 	hiperrecogenicidade da substância negra
inervação simpática cardíaca usando iodo-123 metaiodobenzilguanidina (MIBG) <ul style="list-style-type: none"> A realização rotineira é impraticável. 	redução na razão de contagem média de coração para mediastino

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Paralisia supranuclear progressiva (PSP)	<ul style="list-style-type: none"> Paralisias do olhar e quedas precoces em até 1 ano após o diagnóstico.[62] [63] Exame neurológico: paralisia vertical do olhar e instabilidade postural significativa. 	<ul style="list-style-type: none"> As evidências de atrofia mesencefálica na ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica podem apoiar o diagnóstico de PSP, mas não são definitivas.
Atrofia de múltiplos sistemas (AMS; AMS-A, anteriormente denominada síndrome de Shy-Drager; AMS-P, degeneração nigroestriatal; AMS-C, atrofia olivopontocerebelar)	<ul style="list-style-type: none"> Resposta insatisfatória à levodopa. Disfunção autonômica (hipotensão sintomática, constipação, incontinência de urgência urinária, incontinência fecal, retenção urinária, disfunção erétil persistente). Disfunção da fala ou bulbar.[64] Disfunção piramidal ou cerebelar. O exame neurológico revela deficit fora do sistema extrapiramidal (isto é, deficits piramidais, cerebelares ou autonômicos). 	<ul style="list-style-type: none"> As evidências de atrofia pontina e cerebelar na ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica podem embasar o diagnóstico de AMS-C, mas não são definitivas. A eletromiografia (EMG) pode demonstrar denervação e reinervação do músculo esfíncter retal. A cintilografia com M-131-iodobenzilguanidina (MIBG) pode ser normal, enquanto na doença de Parkinson (DP) idiopática o resultado anormal é previsto (disponível apenas para fins de pesquisa).
demência com corpos de Lewy	<ul style="list-style-type: none"> Demência, alucinações, estado mental flutuante.[65] A história é muitas vezes suficiente para o diagnóstico. 	<ul style="list-style-type: none"> O exame neuropsicométrico pode distinguir os domínios de deficits cognitivos.
Degeneração corticobasal	<ul style="list-style-type: none"> Apraxia, fenômeno de membro alienígena, perda sensorial cortical no exame neurológico. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma.
Doença de Alzheimer com parkinsonismo	<ul style="list-style-type: none"> Demência, afasia. 	<ul style="list-style-type: none"> Teste neuropsicométrico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Parkinsonismo induzido por medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> História de uso de neurolépticos, metoclopramida, reserpina, tetrabenazina, lítio ou bloqueador do canal de cálcio. Sintomas simétricos. A história é suficiente para firmar o diagnóstico. 	<ul style="list-style-type: none"> A neuroimagem funcional da captação do transportador da dopamina estriatal, usando tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) com fluoropropil-carbometoxi-3 beta-(4-iodofenil) tropano (FP-CIT) ou 2beta-carbometoxi-3-beta(4-iodofenil) tropano (beta-CIT) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET) de fluorodopa, pode ser útil para diferenciar o parkinsonismo neurodegenerativo (isto é, o exame seria normal no parkinsonismo induzido pelo medicamento).
Anormalidades metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> História de hipóxia, degeneração hepatocerebral, hipoglicemia. Sintomas simétricos. 	<ul style="list-style-type: none"> Os exames de eletrólitos (laboratório) irão mostrar as anormalidades (isto é, disfunção hepática, hipoglicemia).
Hidrocefalia de pressão normal	<ul style="list-style-type: none"> Demência, incontinência, anormalidades proeminentes da marcha. Início rápido ou subagudo. 	<ul style="list-style-type: none"> A tomografia computadorizada (TC) de crânio ou a RNM cranioencefálica irão demonstrar o alargamento ventricular desproporcional ao grau de atrofia. O estudo de fluxo da RNM pode demonstrar a velocidade de fluxo elevada do líquido cefalorraquidiano (LCR). A punção do LCR em volume grande pode ocasionar uma melhora temporária dos sintomas.
Anormalidades estruturais	<ul style="list-style-type: none"> História de tumor, hidrocefalia, hematoma subdural ou trauma. 	<ul style="list-style-type: none"> A RNM cranioencefálica mostra anormalidades consistentes com a etiologia específica (isto é, tumor=massa; acidente vascular cerebral [AVC]=área de encefalomalácia; hematoma subdural=acúmulo de sangue).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Parkinsonismo vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Proeminência de sintomas no membro inferior. • Sintomas simétricos. • Progressão gradual. • Menos responsivo à levodopa. 	<ul style="list-style-type: none"> • A RNM cranioencefálica mostra doença significativa dos pequenos vasos ou infarto(s) lacunar(es) dos gânglios da base.
Exposição a toxinas	<ul style="list-style-type: none"> • História de exposição ao monóxido de carbono, manganês ou 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP). • Início agudo. 	<ul style="list-style-type: none"> • RNM cranioencefálica: anormalidades (alterações em T2) observadas nos gânglios da base.
Infecções	<ul style="list-style-type: none"> • História de síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), panencefalite esclerosante subaguda ou doença de príon ou pós-encefalítica. • Início agudo ou subagudo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades na RNM cranioencefálica (qualquer alteração); sorologia (vírus da imunodeficiência humana [HIV]); LCR (qualquer anormalidade).
Distúrbios hereditários	<ul style="list-style-type: none"> • História de doença de Huntington, ataxias espinocerebelares, doença de Wilson, neurodegeneração com acúmulo cerebral de ferro (anteriormente denominada doença de Hallervorden-Spatz), esclerose lateral amiotrófica-demência-parkinsonismo e citopatias mitocondriais. • DP juvenil ou DP de início na juventude. • Coreia associada, mioclonia, disfunção cerebelar e demência. • Os anéis de Kayser-Fleischer no exame da lâmpada de fenda suportam o diagnóstico da doença de Wilson. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os testes genéticos sorológicos identificarão a mutação. • A ceruloplasmina sérica baixa e o cobre urinário de 24 horas elevado suportam o diagnóstico de doença de Wilson.

CrITÉRIOS de diagnóstico

CrITÉRIOS do UK PD Society Brain Bank (UKPDSBB) para diagnóstico de provável doença de Parkinson[66]

CrITÉRIOS de inclusão.

1. Bradicinesia (lentidão ao iniciar o movimento voluntário com redução progressiva na velocidade e amplitude das ações repetitivas); pelo menos 1 dos seguintes:

- Rigidez muscular
- Tremor de repouso de 4 a 6 Hz
- Instabilidade postural não causada por disfunção visual, vestibular, cerebelar ou proprioceptiva.

2. Excluir outras causas do parkinsonismo.

3. Pelo menos três dos seguintes critérios de apoio (prospectivos):

- Início unilateral
- Tremor de repouso presente
- Distúrbio progressivo
- Assimetria persistente que afeta mais o lado inicial
- Resposta excelente (70%-100%) à levodopa
- Coreia grave induzida por levodopa
- Resposta à levodopa por 5 anos ou mais
- Evolução clínica de 10 anos ou mais.

Critérios de diagnóstico clínico da Movement Disorder Society para doença de Parkinson[47]

Os critérios diagnósticos da Movement Disorders Society de 2015 para DP definem o "parkinsonismo" como a presença de bradicinesia com pelo menos um tremor de repouso ou rigidez. Após o diagnóstico do parkinsonismo, os critérios de suporte para DP idiopática incluem: uma resposta clara à terapia dopaminérgica e/ou a presença de discinesias induzidas pela levodopa. Os critérios de exclusão que se opõem à DP idiopática incluem: anomalias cerebelares; paralisia do olhar; demência precoce na evolução da doença; parkinsonismo restrito aos membros inferiores por mais de 3 anos; tratamento com um agente bloqueador do receptor da dopamina; ausência de resposta a levodopa em altas doses; perda sensorial cortical, apraxia ou afasia; e neuroimagem funcional normal do sistema dopaminérgico pré-sináptico.

Escala unificada para avaliação da doença de Parkinson (MDS-UPDRS) revisada[67]

sistema de escala de classificação multimodular com 4 partes, recentemente revisado para capturar mais características não motoras da DP e mudar a escala de leve/moderado/grave/acentuado para discreto/leve/moderado/grave, a fim de capturar distinções mais clinicamente relevantes no início da doença. O uso na prática clínica iniciou recentemente.

- Parte I = experiências não motoras da vida diária (13 itens)
- Parte II = experiências motoras da vida diária (13 itens)
- Parte III = exame motor (33 pontos baseados em 18 itens, vários com direito, esquerdo etc.)
- Parte IV = complicações motoras (6 itens).

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento é sintomático, porque não existem agentes curativos ou modificadores da doença disponíveis. O tratamento foi projetado para suplementar os depósitos de dopamina esgotados na substância negra, de maneira a minimizar ou eliminar os sintomas e melhorar a qualidade de vida.[68] O início do tratamento é baseado na gravidade dos sintomas. O tratamento farmacológico deve ser acompanhado pela fisioterapia e terapia ocupacional quando necessário para o treinamento da marcha e do equilíbrio, alongamento e exercícios de fortalecimento. Os pacientes com doença leve podem optar por adiar o tratamento até que a incapacidade ocorra.[69] Existem pesquisas em andamento para desenvolver agentes que desacelerem a evolução da doença, revertam a perda neuronal e até mesmo previnam a perda neuronal, identificando grupos de pacientes em risco e administrando agentes neuroprotetores.[70] [71]

Parkinsonismo sintomático (sintomas que exigem tratamento)

No início da doença, a suplementação dopaminérgica muitas vezes é suficiente para reduzir acentuadamente os sintomas ou, até mesmo, eliminá-los. No entanto, à medida que a doença evolui, surgem complicações. Esquemas medicamentosos adjuvantes são moderadamente eficazes para manejar essas complicações. No entanto, por fim a doença evolui e, na maioria dos pacientes, os medicamentos tornam-se menos eficazes e as complicações tornam o tratamento desafiador. A fase moderada do parkinsonismo é definida arbitrariamente pela gravidade elevada dos sintomas, bem como pela evolução das complicações do tratamento da doença.

Os sintomas não motores da doença, como depressão, fadiga, comprometimento cognitivo, disfunção autonômica e perturbações do sono, podem se desenvolver a qualquer momento durante a evolução da doença, mesmo antes do diagnóstico ou da evolução dos sintomas motores amplamente reconhecidos. Esses sintomas são numerosos e o tratamento é específico de cada um.[72] É importante que os médicos façam a triagem dos sintomas mais recentemente reconhecidos da doença, pois eles causam significativa incapacidade física e psicológica.[73] A depressão, em particular, pode afetar até 25% a 35% dos pacientes e, apesar das ferramentas de rastreamento validadas, esta pode ser subdiagnosticada e subtratada nessa população.[74] [75]

Dada a constelação e a lista diversificada de sintomas associados com a doença, as estratégias ideais de tratamento envolvem uma abordagem da equipe multidisciplinar que tem como objetivo melhorar a qualidade de vida. Mostrou-se que exercícios físicos melhoram o desempenho funcional nas tarefas motoras em qualquer fase da doença[76] [77] e sempre devem ser incentivados. Exercício de resistência progressivo, em particular, demonstrou reduzir os sintomas motores e melhorar o estado funcional.[76] [78] Outras atividades, como tai chi[79] [80] e dança,[81] também demonstraram ser seguras e benéficas na doença de Parkinson (DP) e podem melhorar a qualidade de vida e reduzir quedas.[82] Fisioterapia,[83] terapia ocupacional[84] e fonoterapia são importantes para tratar sintomas específicos, como hipofonia e disfagia.

Apesar dos dados pré-clínicos substanciais sobre os efeitos benéficos de antioxidantes nutricionais e agentes neuroprotetores na doença de Parkinson (DP), não há evidência clínica de que qualquer vitamina, aditivo alimentar ou suplemento possa melhorar a função motora ou atrasar a progressão da doença.[82]

Quando os pacientes apresentam uma resposta clara aos medicamentos e uma melhora ou resolução dos sintomas, por convenção isso é chamado de período "on". Por outro lado, período "off" refere-se ao tempo passado com o máximo de sintomas.

Parkinsonismo leve

A levodopa é considerada o tratamento definitivo, e pesquisas sugerem que ela não parece acelerar a evolução da doença.[70] No entanto, devido ao aumento do risco de evoluir para discinesias, outros medicamentos dopaminérgicos devem ser considerados ao iniciar o tratamento, principalmente em pacientes mais jovens. O tratamento de primeira linha dos sintomas leves em qualquer faixa etária pode variar,[68] mas um ponto de partida razoável para os sintomas leves seria testar um inibidor da monoaminoxidase-B (MAO-B). Esses agentes oferecem benefícios sintomáticos modestos, e inicialmente pensou-se que a rasagilina tivesse possíveis efeitos modificadores da doença, com um aumento menor nos escores na Escala Unificada para Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS) nos pacientes que iniciaram este tratamento mais precocemente.[85] No entanto, nenhum tratamento demonstrou ser definitivamente neuroprotetor,[70] e dados de acompanhamento do estudo da rasagilina falharam em demonstrar qualquer benefício nos grupos tratados com rasagilina de início precoce em comparação com os de início protelado.[86] Agonistas dopaminérgicos demonstraram falhar de maneira similar ao exibir quaisquer propriedades neuroprotetoras.[87]

Se os inibidores da MAO-B forem ineficazes, um agonista dopaminérgico ou carbidopa/levodopa pode ser instituído de maneira adjuvante. Os efeitos adversos são monitorados e podem limitar a utilização, principalmente nos idosos. O carbidopa/levodopa ou os agonistas dopaminérgicos também são opções eficazes de tratamento de primeira linha. Os pacientes que não respondem aos agentes dopaminérgicos provavelmente não apresentam DP idiopática.[68] No entanto, em alguns casos, como doença com tremor predominante, podem ser necessárias doses tão altas quanto 1200 mg de levodopa antes de se poder demonstrar ausência de eficácia.

Os agentes anticolinérgicos (por exemplo, triexifenidil) e a amantadina também podem ser eficazes no tratamento de sintomas leves, principalmente o tremor, mas os efeitos adversos de anticolinérgicos muitas vezes limitam seu uso em pacientes mais velhos.[68]

Parkinsonismo moderado

Essa fase da doença é tratada similarmente ao início do tratamento no parkinsonismo leve. No entanto, essa fase é caracterizada pela evolução das complicações no tratamento. Em primeiro lugar, os sintomas podem se tornar mais graves e doses mais altas de medicamento são necessárias. É mais comum usar o carbidopa/levodopa e os agonistas dopaminérgicos juntos.

Desaparecimento do efeito (flutuações motoras)

- Das complicações da doença, a mais comum é o desaparecimento do efeito com flutuações motoras. Isso é definido como flutuações na resposta e na duração da resposta aos medicamentos. Os pacientes começam a experimentar aumento e redução dos sintomas com base no horário da tomada de seus medicamentos: isto é, a flutuação de sintomas.
- A estratégia do tratamento visa a prolongar a duração da suplementação dopaminérgica.
- Se os pacientes estão tomando um agonista dopaminérgico e começam a apresentar o desaparecimento do efeito (flutuações motoras), administrações mais frequentes do medicamento (até 4 vezes por dia) podem melhorar os sintomas. No entanto, se o intervalo de dosagem for maximizado, a instituição de carbidopa/levodopa seria o próximo passo.
- Quando o carbidopa/levodopa é usado, a adição de um inibidor da catecol-o-metiltransferase (COMT) muitas vezes é bem-sucedida para prolongar o benefício terapêutico.[88] [89] A entacapona geralmente é administrada com cada dose de levodopa. A opicapona é um novo inibidor seletivo de COMT que se mostrou não inferior à entacapona na redução dos períodos

"off", com uma média de pouco mais de uma redução de 1 hora de período "off" sem discinesias problemáticas por dia.[90]

- Inibidores da MAO-B e agonistas dopaminérgicos podem ser acrescentados à carbidopa/levodopa para reduzir os períodos "off", com ou sem a redução da dose exigida de levodopa.[88] [89] A safinamida é um novo inibidor seletivo e reversível da MAO-B. Diferentemente de outros inibidores da MAO-B, ela também bloqueia os canais de sódio e cálcio dependentes de voltagem e reduz a liberação de glutamato. Um ensaio clínico controlado por placebo de fase III sobre safinamida como terapia adicional para pacientes tratados com levodopa com flutuações motoras demonstrou uma melhora no período "on" diário sem discinesias problemáticas de 1 a 2 horas por dia.[91]
- Embora as evidências não apoiem o uso de carbidopa/levodopa ou bromocriptina de liberação prolongada para reduzir os períodos "off", [92] pode-se testar a carbidopa/levodopa de liberação prolongada na prática. A farmacocinética da formulação de liberação prolongada disponível no momento é geralmente imprevisível. Uma nova formulação de liberação prolongada de carbidopa/levodopa em cápsulas que combinam pellets de liberação sustentada e imediata mostrou ser capaz de reduzir o período "off" diário em comparação a formulações de liberação imediata e à combinação de carbidopa/levodopa e entacapona.[93] [94] [95]
- Estratégias adicionais incluem reduzir o intervalo entre as doses do medicamento para a DP, aumentando efetivamente o número de doses por dia.

Tremor persistente

- Se os pacientes tiverem um tremor que é insuficientemente tratado com os agentes dopaminérgicos, pode ser considerado adicionar um agente anticolinérgico (por exemplo, triexifenidil) ou amantadina.[68] No entanto, os agentes anticolinérgicos podem causar ou piorar o comprometimento cognitivo e os pacientes devem ser informados e monitorados em relação a esse possível efeito adverso. Eles devem ser usados com cautela em pacientes com qualquer comprometimento cognitivo.
- Opções de segunda linha incluem medicamentos usados para o tratamento do tremor essencial, como propranolol e primidona. Em alguns casos, a estimulação cerebral profunda também pode ser considerada refratária aos medicamentos.

Discinesias

- Esta é outra complicação comum da doença moderada.
- Esses movimentos excessivos refletem a estimulação excessiva dos receptores de dopamina. Portanto, a primeira abordagem deveria ser considerar uma redução na suplementação dopaminérgica, sem a perda da eficácia terapêutica. Se isso não for possível, a amantadina pode ser usada.[92] Uma formulação de liberação prolongada de amantadina foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para o tratamento de discinesias em pessoas com DP recebendo terapia com base em levodopa, com ou sem medicamentos dopaminérgicos concomitantes.

Parkinsonismo avançado

Essa fase da doença é muitas vezes complicada por períodos súbitos e imprevisíveis de desaparecimento do efeito, flutuações motoras, congelamento e disfagia. Esses períodos podem ser manejados com uma forma injetável de dopamina, a apomorfina. Essa formulação subcutânea é muitas vezes útil para os pacientes que têm dificuldade de deglutição no período inativo, ou no início da manhã, quando os sintomas são graves. Da mesma forma, se a deglutição se tornar problemática, o carbidopa/

levodopa solúvel e/ou a selegilina pode ser usado. Essas abordagens são consideradas tratamentos de resgate.[92]

Nos casos em que complicações como flutuações motoras e discinesias tornam-se refratárias às estratégias mencionadas, demonstrou-se que a estimulação cerebral profunda (ECP) é um tratamento efetivo.[92] [96] [97] O seu uso e benefício em fases mais iniciais da doença de Parkinson também está sendo avaliado.[98] A ECP é um procedimento cirúrgico estereotáxico que utiliza um eletrodo implantado conectado a um gerador de pulso implantável, que aplica uma corrente elétrica ao núcleo-alvo no cérebro.[99] Os 2 alvos primários da ECP para a DP são o globo pálido interno (GPi) e o núcleo subtalâmico (NST),[100] embora o núcleo ventral intermédio (VIM) do tálamo também possa ser usado para o tremor refratário. O dispositivo geralmente é deixado ligado, mas o paciente pode desligá-lo se desejar.

Infusão intratecal contínua de uma suspensão enteral de levodopa/carbidopa proporciona menor variabilidade nas concentrações plasmáticas do medicamento. Um ensaio duplo-cego controlado demonstrou redução no período "off" e melhora no período "on" sem discinesias problemáticas em comparação ao placebo.[101] [102]

Por fim, em muitos pacientes, agentes dopaminérgicos exógenos são ineficazes no tratamento da doença. A gravidade da perda neuronal impede a melhora dos sintomas. O tratamento torna-se de apoio e, por fim, paliativo.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Em curso		(resumo)
parkinsonismo leve		
	1a	inibidor da monoaminoxidase-B (MAO-B), agente dopaminérgico, amantadina ou triexifenidil
	mais	atividade física
■ com náuseas e/ou vômitos no uso de carbidopa/levodopa	mais	carbidopa ou domperidona adicionais
■ com náuseas e/ou vômitos no uso de agonista dopaminérgico	mais	domperidona
parkinsonismo moderado		
	1a	inibidor da monoaminoxidase-B (MAO-B), agente dopaminérgico, amantadina ou triexifenidil
	mais	atividade física

Em curso		(resumo)	
..... ■	com tremor refratário	mais	farmacoterapia ou estimulação cerebral profunda
..... ■	com o desaparecimento do efeito (flutuações motoras) dos agonistas dopaminérgicos, não estando em uso de carbidopa/levodopa	mais	carbidopa/levodopa
..... ■	com o desaparecimento do efeito (flutuações motoras), em uso de carbidopa/levodopa	mais	inibidor da catecol-O-metiltransferase (COMT), agonista dopaminérgico, inibidor da monoaminoxidase-B (MAO-B) ou mudar para carbidopa/levodopa de liberação prolongada
..... ■	com discinesias	mais	reduzir os medicamentos dopaminérgicos (se tolerado) ou adicionar amantadina
..... ■	com náuseas e/ou vômitos no uso de carbidopa/levodopa	mais	carbidopa ou domperidona adicionais
..... ■	com náuseas e/ou vômitos no uso de agonista dopaminérgico	mais	domperidona
parkinsonismo avançado			
		1a	inibidor da monoaminoxidase-B (MAO-B), agente dopaminérgico, amantadina ou triexifenidil
		mais	atividade física
..... ■	com tremor refratário	mais	farmacoterapia ou estimulação cerebral profunda
..... ■	com períodos “off” imprevisíveis, flutuações motoras ou congelamento	mais	apomorfina ou doses de carbidopa/levodopa conforme necessário
..... ■	com flutuações motoras refratárias	mais	estimulação cerebral profunda
		adjunto	infusão intrajejunal de levodopa/carbidopa
..... ■	com discinesias refratárias	mais	reduzir os medicamentos dopaminérgicos (se tolerado) ou adicionar amantadina
		mais	estimulação cerebral profunda
..... ■	com disfagia	mais	selegilina ou carbidopa/levodopa solúveis ou rotigotina transdérmica
..... ■	com náuseas e/ou vômitos no uso de carbidopa/levodopa	mais	carbidopa ou domperidona adicionais

Em curso

(resumo)

- com náuseas e/ou vômitos no uso de agonista dopaminérgico mais domperidona

Opções de tratamento

Em curso

parkinsonismo leve

1a inibidor da monoaminoxidase-B (MAO-B), agente dopaminérgico, amantadina ou triexifenidil

Opções primárias

» **rasagilina**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **pramipexol**: 0.125 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 0.125 mg/dose a cada 5-7 dias de acordo com a resposta, máximo de 4.5 mg/dia; 0.375 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 0.75 mg/dia a cada 5-7 dias de acordo com a resposta, máximo de 4.5 mg/dia

OU

» **ropinirol**: 0.25 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente por 1 semana, aumentar em incrementos de 0.25 mg/dose a cada semana por 3 semanas de acordo com a resposta, depois aumentar em incrementos de 0.5 mg/dose em intervalos semanais até uma dose total de 9 mg/dia, depois aumentar em incrementos de 1 mg/dose em intervalos semanais daí em diante, máximo de 24 mg/dia; 2 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente por 1-2 semanas, aumentar em incrementos de 2 mg/dia a cada semana de acordo com a resposta, máximo de 24 mg/dia

OU

» **carbidopa/levodopa**: 50 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 50-100 mg/dia a cada 5-7 dias de acordo com a resposta
Dose expressada como componente levodopa. Comprimido nas concentrações de 10/100 mg (carbidopa/levodopa), 25/100 mg ou 25/250 mg podem ser usados, dependendo da necessidade de administrar quantidades mais altas de carbidopa ou levodopa. A concentração na razão de

Em curso

25:100 é provavelmente a ideal para reduzir efeitos colaterais periféricos da levodopa, como náuseas.

OU

» **rotigotina transdérmica**: aplicar adesivo de 2 mg/24 horas inicialmente, aumentar em incrementos de 2 mg/24 horas em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 8 mg/24 horas

Opções secundárias

» **selegilina**: 5 mg por via oral duas vezes ao dia no café da manhã e no almoço

OU

» **triexifenidil**: 1 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 2 mg/dia a cada 3-5 dias de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia administrados em 3-4 doses fracionadas

OU

» **amantadina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente por 1 semana, aumentar para 100 mg duas vezes ao dia, máximo de 400 mg/dia

As doses são frequentemente administradas pela manhã e ao meio-dia para reduzir o risco de insônia.

» Quando os sintomas começam a interferir na qualidade de vida ou nas atividades da vida diária do paciente, é iniciado o tratamento com um agente dopaminérgico. A tentativa é melhorar os sintomas sem causar efeitos adversos indesejados. Tipicamente, os efeitos adversos são dose-dependentes e variam ligeiramente entre os agentes. No entanto, em geral, esses medicamentos são bem tolerados e seguros.

» Para sintomas muito leves e iniciais, um inibidor da MAO-B pode ser usado. A rasagilina é aprovada para a monoterapia ou o uso em combinação com outros agentes.^[103] A selegilina é aprovada apenas para o uso adjuvante. Esse tratamento pode ter algum benefício na evolução da doença.

» Para os sintomas leves e iniciais sem resposta adequada a um inibidor da MAO-B, um agente

Em curso

dopaminérgico deve ser instituído. A rotigotina, um agonista dopaminérgico, também é uma opção administrada por meio de um adesivo transdérmico.[104] [105]

» Dado o risco mais alto de discinesias em pacientes jovens com carbidopa/levodopa e o risco mais alto de ortostase e alucinações em pacientes idosos com os agonistas dopaminérgicos, os agonistas dopaminérgicos são muitas vezes o tratamento inicial de primeira escolha em pacientes mais jovens (<70 anos de idade), enquanto o carbidopa/levodopa pode ser o tratamento inicial em pacientes mais velhos (>70 anos de idade).

» Os agentes anticolinérgicos (por exemplo, triexifenidil) e a amantadina também podem ser eficazes no tratamento de sintomas leves, principalmente o tremor, mas os efeitos adversos de anticolinérgicos muitas vezes limitam seu uso.[68]

» A escolha do tratamento inicial é uma decisão baseada nas necessidades individuais do paciente e no risco de efeitos adversos.

mais

atividade física

» Mostrou-se que exercícios físicos melhoram o desempenho funcional nas tarefas motoras em qualquer fase da doença[76] [77] e sempre devem ser incentivados. Exercício de resistência progressivo, em particular, demonstrou reduzir os sintomas motores e melhorar o estado funcional.[76] [78] Outras atividades, como tai chi[79] [80] e dança,[81] também demonstraram ser seguras e benéficas na doença de Parkinson (DP) e podem melhorar a qualidade de vida e reduzir quedas.[82] Fisioterapia,[83] terapia ocupacional[84] e fonoterapia são importantes para tratar sintomas específicos, como hipofonia e disfagia.

■ com náuseas e/ou vômitos no uso de carbidopa/levodopa

mais

carbidopa ou domperidona adicionais

Opções primárias

» **carbidopa**: 25 mg por via oral com cada dose de carbidopa/levodopa

Opções secundárias

» **domperidona**: 10 mg por via oral três vezes ao dia por um máximo de 7 dias, máximo de 30 mg/dia

» Nos pacientes em tratamento com carbidopa/levodopa, náuseas e vômitos podem ser

Em curso

- com náuseas e/ou vômitos no uso de agonista dopaminérgico

mais

tratados com doses adicionais de carbidopa ou com domperidona.

» Após uma revisão europeia, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency e a European Medicines Agency publicaram recomendações sobre o uso de domperidona. A revisão demonstrou que o medicamento está associado a um risco ligeiramente aumentado de efeitos cardíacos com potencial risco de vida. Consequentemente, ele deve ser usado na mínima dose eficaz pela menor duração possível, e a duração máxima do tratamento geralmente não deve ultrapassar 1 semana. A nova dose máxima recomendada para adultos é 30 mg/dia. A domperidona é contraindicada em pacientes com comprometimento hepático grave ou doença cardíaca subjacente. Ela não deve ser administrada com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que inibem a CYP3A4.^[106]

domperidona

Opções primárias

» **domperidona:** 10 mg por via oral três vezes ao dia por um máximo de 7 dias, máximo de 30 mg/dia

» Nos pacientes em tratamento com agonista dopaminérgico, náuseas e vômitos podem ser tratados com domperidona.

» Após uma revisão europeia, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency e a European Medicines Agency publicaram recomendações sobre o uso de domperidona. A revisão demonstrou que o medicamento está associado a um risco ligeiramente aumentado de efeitos cardíacos com potencial risco de vida. Consequentemente, ele deve ser usado na mínima dose eficaz pela menor duração possível, e a duração máxima do tratamento geralmente não deve ultrapassar 1 semana. A nova dose máxima recomendada para adultos é 30 mg/dia. A domperidona é contraindicada em pacientes com comprometimento hepático grave ou doença cardíaca subjacente. Ela não deve ser administrada com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que inibem a CYP3A4.^[106]

parkinsonismo moderado

1a

inibidor da monoaminoxidase-B (MAO-B), agente dopaminérgico, amantadina ou triexifenidil

Em curso

Opções primárias

» **rasagilina**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **pramipexol**: 0.125 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 0.125 mg/dose a cada 5-7 dias de acordo com a resposta, máximo de 4.5 mg/dia; 0.375 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 0.75 mg/dia a cada 5-7 dias de acordo com a resposta, máximo de 4.5 mg/dia

OU

» **ropinirol**: 0.25 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente por 1 semana, aumentar em incrementos de 0.25 mg/dose a cada semana por 3 semanas de acordo com a resposta, depois aumentar em incrementos de 0.5 mg/dose em intervalos semanais até uma dose total de 9 mg/dia, depois aumentar em incrementos de 1 mg/dose em intervalos semanais daí em diante, máximo de 24 mg/dia; 2 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente por 1-2 semanas, aumentar em incrementos de 2 mg/dia a cada semana de acordo com a resposta, máximo de 24 mg/dia

OU

» **carbidopa/levodopa**: 50 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 50-100 mg/dia a cada 5-7 dias de acordo com a resposta; a dose da formulação de liberação prolongada em cápsulas depende da dose prévia de carbidopa/levodopa. Dose expressada como componente levodopa. Comprimido nas concentrações de 10/100 mg (carbidopa/levodopa), 25/100 mg ou 25/250 mg podem ser usados, dependendo da necessidade de administrar quantidades mais altas de carbidopa ou levodopa. A concentração na razão de 25:100 é provavelmente a ideal para reduzir efeitos colaterais periféricos da levodopa, como náuseas.

OU

Em curso

» **rotigotina transdérmica**: aplicar adesivo de 2 mg/24 horas inicialmente, aumentar em incrementos de 2 mg/24 horas em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 8 mg/24 horas

Opções secundárias

» **selegilina**: 5 mg por via oral duas vezes ao dia no café da manhã e no almoço

OU

» **triexifenidil**: 1 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 2 mg/dia a cada 3-5 dias de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia administrados em 3-4 doses fracionadas

OU

» **amantadina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente por 1 semana, aumentar para 100 mg duas vezes ao dia, máximo de 400 mg/dia

As doses são frequentemente administradas pela manhã e ao meio-dia para reduzir o risco de insônia.

» A DP moderada é tratada de modo similar ao início do tratamento no parkinsonismo leve. No entanto, essa fase é caracterizada pela evolução das complicações no tratamento. Os sintomas podem se tornar mais graves e doses mais altas de medicamento são necessárias. É mais comum o uso da carbidopa/levodopa junto com um agonista dopaminérgico (por exemplo, pramipexol, ropinirol).

» Uma nova formulação de liberação prolongada de carbidopa/levodopa em cápsulas que combina pellets de liberação sustentada e imediata mostrou ser capaz de reduzir o período "off" diário em comparação a formulações de liberação imediata e à combinação de carbidopa/levodopa e entacapona.[93] [94] [95]

mais**atividade física**

» Mostrou-se que exercícios físicos melhoram o desempenho funcional nas tarefas motoras em qualquer fase da doença[76] [77] e sempre devem ser incentivados. Exercício de resistência progressivo, em particular, demonstrou reduzir os sintomas motores e melhorar o estado funcional.[76] [78] Outras atividades, como tai

Em curso

■ com tremor refratário

mais

chi[79] [80] e dança,[81] também demonstraram ser seguras e benéficas na doença de Parkinson (DP) e podem melhorar a qualidade de vida e reduzir quedas.[82] Fisioterapia,[83] terapia ocupacional[84] e fonoterapia são importantes para tratar sintomas específicos, como hipofonia e disfagia.

farmacoterapia ou estimulação cerebral profunda

Opções primárias

» **triexifenidil**: 1 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 2 mg/dia a cada 3-5 dias de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia administrados em 3-4 doses fracionadas

OU

» **amantadina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente por 1 semana, aumentar para 100 mg duas vezes ao dia, máximo de 400 mg/dia

As doses são frequentemente administradas pela manhã e ao meio-dia para reduzir o risco de insônia.

Opções secundárias

» **propranolol**: 40 mg (liberação imediata) por via oral duas vezes ao dia, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

OU

» **primidona**: 25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 750 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **estimulação cerebral profunda**

» Se o paciente apresentar tremor insuficientemente tratado com os agentes dopaminérgicos, pode-se considerar a adição de um agente anticolinérgico (por exemplo, triexifenidil) caso o paciente ainda não esteja usando esse medicamento. No entanto, os agentes anticolinérgicos podem causar ou piorar o comprometimento cognitivo e os pacientes

Em curso

■ com o desaparecimento do efeito (flutuações motoras) dos agonistas dopaminérgicos, não estando em uso de carbidopa/levodopa

mais

devem ser informados e monitorados em relação a esse possível efeito adverso. Eles devem ser usados com cautela em pacientes com qualquer comprometimento cognitivo.

» Se o paciente apresentar tremor insuficientemente tratado com agentes dopaminérgicos, pode-se considerar a amantadina, caso o paciente ainda não esteja usando esse agente.

» Opções de segunda linha incluem medicamentos usados para o tratamento do tremor essencial, como propranolol e primidona.

» Se o paciente apresentar um tremor incapacitante refratário a todas as terapias medicamentosas, a estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico ou do núcleo ventral intermediário do tálamo deve ser considerada. Em geral, o objetivo da cirurgia é propiciar um estado constante de "melhor remédio", e não se espera melhora adicional além da alcançada por agentes dopaminérgicos. O tremor é uma exceção a essa regra, uma vez que o tremor refratário ao medicamento responde frequentemente à estimulação.^[107]

carbidopa/levodopa

Opções primárias

» **carbidopa/levodopa:** 50 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 50-100 mg/dia a cada 5-7 dias de acordo com a resposta; a dose da formulação de liberação prolongada em cápsulas depende da dose prévia de carbidopa/levodopa. Dose expressada como componente levodopa. Comprimido nas concentrações de 10/100 mg (carbidopa/levodopa), 25/100 mg ou 25/250 mg podem ser usados, dependendo da necessidade de administrar quantidades mais altas de carbidopa ou levodopa. A concentração na razão de 25:100 é provavelmente a ideal para reduzir efeitos colaterais periféricos da levodopa, como náuseas.

» Se o paciente estiver tomando um agonista dopaminérgico e começar a apresentar o desaparecimento do efeito (flutuações motoras), tomar o medicamento mais frequentemente pode melhorar os sintomas (até 4 vezes ao dia).

» No entanto, se o intervalo da dosagem for maximizado e o paciente ainda não estiver tomando carbidopa/levodopa, então a instituição

Em curso

- com o desaparecimento do efeito (flutuações motoras), em uso de carbidopa/levodopa

mais

do tratamento com carbidopa/levodopa seria o próximo passo adequado.

» Uma nova formulação de liberação prolongada de carbidopa/levodopa em cápsulas que combina pellets de liberação sustentada e imediata mostrou ser capaz de reduzir o período "off" diário em comparação a formulações de liberação imediata e à combinação de carbidopa/levodopa e entacapona.^{[93] [94] [95]}

inibidor da catecol-O-metiltransferase (COMT), agonista dopaminérgico, inibidor da monoaminoxidase-B (MAO-B) ou mudar para carbidopa/levodopa de liberação prolongada

Opções primárias

» **entacapona**: 200 mg por via oral com cada dose de carbidopa/levodopa, máximo de 1600 mg/dia

OU

» **opicapona**: 50 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **ropinirol**: 0.25 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente por 1 semana, aumentar em incrementos de 0.25 mg/dose a cada semana por 3 semanas de acordo com a resposta, depois aumentar em incrementos de 0.5 mg/dose em intervalos semanais até uma dose total de 9 mg/dia, depois aumentar em incrementos de 1 mg/dose em intervalos semanais daí em diante, máximo de 24 mg/dia; 2 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente por 1-2 semanas, aumentar em incrementos de 2 mg/dia a cada semana de acordo com a resposta, máximo de 24 mg/dia

OU

» **pramipexol**: 0.125 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 0.125 mg/dose a cada 5-7 dias de acordo com a resposta, máximo de 4.5 mg/dia; 0.375 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 0.75 mg/dia a cada 5-7 dias de acordo com a resposta, máximo de 4.5 mg/dia

OU

Em curso

» **rotigotina transdérmica**: aplicar adesivo de 2 mg/24 horas inicialmente, aumentar em incrementos de 2 mg/24 horas em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 8 mg/24 horas

OU

» **selegilina**: 5 mg por via oral duas vezes ao dia no café da manhã e no almoço

OU

» **rasagilina**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **safinamida**: 50-100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **carbidopa/levodopa**: a dose de comprimido ou cápsula de liberação prolongada depende da dose prévia de carbidopa/levodopa

Opções terciárias

» **tolcapona**: 100 mg por via oral três vezes ao dia, com a primeira dose do dia administrada com a primeira dose diária de carbidopa/levodopa

» Quando a levodopa é usada inicialmente, a adição de um inibidor da COMT (por exemplo, entacapona, tolcapona, opicapona) é muitas vezes bem-sucedida para prolongar o benefício terapêutico.^[108] A entacapona está disponível como uma formulação exclusiva com carbidopa/levodopa para facilitar a administração e melhorar a adesão terapêutica do paciente. A opicapona é um novo inibidor seletivo de COMT que se mostrou não inferior à entacapona na redução dos períodos "off", com uma média de pouco mais de uma redução de 1 hora de período "off" sem discinesias problemáticas por dia.^[90]

» Em razão do risco de hepatotoxicidade grave no tratamento com tolcapona, seu uso é restrito aos casos em que outro tratamento adjuvante é ineficaz ou contraindicado.

» Se após a adição de um inibidor da COMT os pacientes ainda apresentarem flutuações

Em curso

■ com discinesias

mais

motoras, um agonista dopaminérgico ou inibidor da monoaminoxidase-B (MAO-B) também poderá ser adicionado para reduzir os períodos "off".

» A safinamida é um novo inibidor oral seletivo e reversível da MAO-B que mostrou melhorar o período "on" diário sem discinesias problemáticas de 1 a 2 horas por dia em pacientes tratados com levodopa com flutuações motoras como terapia adicional.[91]

reduzir os medicamentos dopaminérgicos (se tolerado) ou adicionar amantadina

Opções primárias

» **amantadina:** 137 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar para 274 mg uma vez ao dia ao deitar após 1 semana; 100 mg (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente por 1 semana, aumentar para 100 mg duas vezes ao dia, máximo de 400 mg/dia

As doses de formulação de liberação imediata são frequentemente administradas pela manhã e ao meio-dia para reduzir o risco de insônia.

» As discinesias são um efeito adverso do tratamento com carbidopa/levodopa, e podem se desenvolver à medida que a doença evolui. Elas são caracterizadas por movimentos excessivos.

» Se forem leves e não incomodarem os pacientes, podem ser observadas. No entanto, as discinesias muitas vezes causam desconforto e, em alguns casos, perda de peso indesejada.

» É importante garantir que esse não seja um efeito adverso do excesso de medicamentos dopaminérgicos. No entanto, muitas vezes uma redução nos medicamentos resulta no agravamento dos sintomas da doença.

» Portanto, a amantadina geralmente é adicionada (se o paciente ainda não usar esse medicamento) para reduzir esses sintomas. Uma formulação de liberação prolongada de amantadina foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para o tratamento de discinesias em pessoas com DP recebendo terapia à base de levodopa, com ou sem medicamentos dopaminérgicos concomitantes. Uma formulação de liberação imediata também é comumente usada off-label no tratamento de discinesias em pessoas com DP.

Em curso

■ com náuseas e/ou vômitos no uso de carbidopa/levodopa

mais

carbidopa ou domperidona adicionais

Opções primárias

» **carbidopa**: 25 mg por via oral com cada dose de carbidopa/levodopa

Opções secundárias

» **domperidona**: 10 mg por via oral três vezes ao dia por um máximo de 7 dias, máximo de 30 mg/dia

» Nos pacientes em tratamento com carbidopa/levodopa, náuseas e vômitos podem ser tratados com doses adicionais de carbidopa ou com domperidona.

» Após uma revisão europeia, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency e a European Medicines Agency publicaram recomendações sobre o uso de domperidona. A revisão demonstrou que o medicamento está associado a um risco ligeiramente aumentado de efeitos cardíacos com potencial risco de vida. Consequentemente, ele deve ser usado na mínima dose eficaz pela menor duração possível, e a duração máxima do tratamento geralmente não deve ultrapassar 1 semana. A nova dose máxima recomendada para adultos é 30 mg/dia. A domperidona é contraindicada em pacientes com comprometimento hepático grave ou doença cardíaca subjacente. Ela não deve ser administrada com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que inibem a CYP3A4.^[106]

■ com náuseas e/ou vômitos no uso de agonista dopaminérgico

mais

domperidona

Opções primárias

» **domperidona**: 10 mg por via oral três vezes ao dia por um máximo de 7 dias, máximo de 30 mg/dia

» Nos pacientes em tratamento com agonista dopaminérgico, náuseas e vômitos podem ser tratados com domperidona.

» Após uma revisão europeia, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency e a European Medicines Agency publicaram recomendações sobre o uso de domperidona. A revisão demonstrou que o medicamento está associado a um risco ligeiramente aumentado de efeitos cardíacos com potencial risco de vida. Consequentemente, ele deve ser usado na mínima dose eficaz pela menor duração possível, e a duração máxima do tratamento

Em curso

geralmente não deve ultrapassar 1 semana. A nova dose máxima recomendada para adultos é 30 mg/dia. A domperidona é contraindicada em pacientes com comprometimento hepático grave ou doença cardíaca subjacente. Ela não deve ser administrada com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que inibem a CYP3A4.[106]

parkinsonismo avançado

1a inibidor da monoaminoxidase-B (MAO-B), agente dopaminérgico, amantadina ou triexifenidil

Opções primárias

» **rasagilina**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **pramipexol**: 0.125 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 0.125 mg/dose a cada 5-7 dias de acordo com a resposta, máximo de 4.5 mg/dia; 0.375 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 0.75 mg/dia a cada 5-7 dias de acordo com a resposta, máximo de 4.5 mg/dia

OU

» **ropinirol**: 0.25 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente por 1 semana, aumentar em incrementos de 0.25 mg/dose a cada semana por 3 semanas de acordo com a resposta, depois aumentar em incrementos de 0.5 mg/dose em intervalos semanais até uma dose total de 9 mg/dia, depois aumentar em incrementos de 1 mg/dose em intervalos semanais daí em diante, máximo de 24 mg/dia; 2 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente por 1-2 semanas, aumentar em incrementos de 2 mg/dia a cada semana de acordo com a resposta, máximo de 24 mg/dia

OU

» **carbidopa/levodopa**: 50 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 50-100 mg/dia a cada 5-7 dias de acordo com a resposta; a dose da formulação de liberação prolongada em cápsulas depende da dose prévia de carbidopa/levodopa

Em curso

Dose expressada como componente levodopa. Comprimido nas concentrações de 10/100 mg (carbidopa/levodopa), 25/100 mg ou 25/250 mg podem ser usados, dependendo da necessidade de administrar quantidades mais altas de carbidopa ou levodopa. A concentração na razão de 25:100 é provavelmente a ideal para reduzir efeitos colaterais periféricos da levodopa, como náuseas.

OU

» **rotigotina transdérmica**: aplicar adesivo de 2 mg/24 horas inicialmente, aumentar em incrementos de 2 mg/24 horas em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 8 mg/24 horas

Opções secundárias

» **selegilina**: 5 mg por via oral duas vezes ao dia no café da manhã e no almoço

OU

» **triexifenidil**: 1 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 2 mg/dia a cada 3-5 dias de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia administrados em 3-4 doses fracionadas

OU

» **amantadina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente por 1 semana, aumentar para 100 mg duas vezes ao dia, máximo de 400 mg/dia
As doses são frequentemente administradas pela manhã e ao meio-dia para reduzir o risco de insônia.

» A DP avançada é muitas vezes complicada por períodos súbitos e imprevisíveis de desaparecimento do efeito, flutuações motoras, congelamento e disfagia. Esses períodos podem ser manejados por abordagens adicionais de tratamento de resgate.^[92]

» Uma nova formulação de liberação prolongada de carbidopa/levodopa em cápsulas que combina pellets de liberação sustentada e imediata mostrou ser capaz de reduzir o período "off" diário em comparação a formulações

Em curso

■ com tremor refratário

mais

de liberação imediata e à combinação de carbidopa/levodopa e entacapona.[93] [94] [95]

atividade física

» Mostrou-se que exercícios físicos melhoram o desempenho funcional nas tarefas motoras em qualquer fase da doença[76] [77] e sempre devem ser incentivados. Exercício de resistência progressivo, em particular, demonstrou reduzir os sintomas motores e melhorar o estado funcional.[76] [78] Outras atividades, como tai chi[79] [80] e dança,[81] também demonstraram ser seguras e benéficas na doença de Parkinson (DP) e podem melhorar a qualidade de vida e reduzir quedas.[82] Fisioterapia,[83] terapia ocupacional[84] e fonoterapia são importantes para tratar sintomas específicos, como hipofonia e disfagia.

» Esse grupo de pacientes deve se exercitar com supervisão e precauções contra quedas.

mais

farmacoterapia ou estimulação cerebral profunda**Opções primárias**

» **triexifenidil**: 1 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 2 mg/dia a cada 3-5 dias de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia administrados em 3-4 doses fracionadas

OU

» **amantadina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente por 1 semana, aumentar para 100 mg duas vezes ao dia, máximo de 400 mg/dia
As doses são frequentemente administradas pela manhã e ao meio-dia para reduzir o risco de insônia.

Opções secundárias

» **propranolol**: 40 mg (liberação imediata) por via oral duas vezes ao dia, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

OU

» **primidona**: 25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de

Em curso

acordo com a resposta, máximo de 750 mg/dia administrados em 3 doses fracionadas

OU

» **estimulação cerebral profunda**

» Se o paciente apresentar tremor insuficientemente tratado com os agentes dopaminérgicos, pode-se considerar a adição de um agente anticolinérgico (por exemplo, triexifenidil) caso o paciente ainda não esteja usando esse medicamento. No entanto, os agentes anticolinérgicos podem causar ou piorar o comprometimento cognitivo e os pacientes devem ser informados e monitorados em relação a esse possível efeito adverso. Eles devem ser usados com cautela em pacientes com qualquer comprometimento cognitivo.

» Se o paciente apresentar tremor insuficientemente tratado com agentes dopaminérgicos, pode-se considerar a amantadina, caso o paciente ainda não esteja usando esse agente.

» Opções de segunda linha incluem medicamentos usados para o tratamento do tremor essencial, como propranolol e primidona.

» Se o paciente apresentar um tremor incapacitante refratário a todas as terapias medicamentosas, a estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico ou do núcleo ventral intermediário do tálamo deve ser considerada. Em geral, o objetivo da cirurgia é propiciar um estado constante de "melhor remédio", e não se espera melhora adicional além da alcançada por agentes dopaminérgicos. O tremor é uma exceção a essa regra, uma vez que o tremor refratário ao medicamento responda frequentemente à estimulação.^[107]

■ **com períodos "off" imprevisíveis, flutuações motoras ou congelamento**

mais

apomorfina ou doses de carbidopa/levodopa conforme necessário

Opções primárias

» **apomorfina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **carbidopa/levodopa**: 50 mg por via oral conforme o necessário para períodos "off" súbitos e imprevisíveis; aumentar em incrementos de 50 mg/dose de acordo com a resposta

Em curso

..... ■ **com flutuações motoras refratárias**

mais

Dose expressada como componente levodopa. Comprimido nas concentrações de 10/100 mg (carbidopa/levodopa), 25/100 mg ou 25/250 mg podem ser usados, dependendo da necessidade de administrar quantidades mais altas de carbidopa ou levodopa. A concentração na razão de 25:100 é provavelmente a ideal para reduzir efeitos colaterais periféricos da levodopa, como náuseas.

» Essa fase tardia da doença é muitas vezes complicada por períodos súbitos e imprevisíveis de desaparecimento do efeito.

» A apomorfina pode ser usada como terapia de resgate para o desaparecimento súbito do efeito, sob a orientação de um especialista.

» Da mesma forma, as doses de carbidopa/levodopa conforme necessário podem ser usadas como terapia de resgate.

estimulação cerebral profunda

» A estimulação cerebral profunda é usada apenas em pacientes que são refratários à medicação.

» Nos pacientes com flutuações motoras, a estimulação cerebral profunda pode ser benéfica para reduzir os períodos "off". Em geral, o objetivo da cirurgia é propiciar um estado constante de "melhor remédio", e não se espera melhora adicional além da alcançada por agentes dopaminérgicos.

» Geralmente o núcleo subtalâmico é o alvo, mas outros alvos foram e continuam sendo explorados.

adjunto

infusão intrajejunal de levodopa/carbidopa

Opções primárias

» **carbidopa/levodopa:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose de suspensão enteral

» Infusão intrajejunal contínua de uma suspensão enteral de levodopa/carbidopa proporciona menor variabilidade nas concentrações plasmáticas do medicamento. Um ensaio duplo-cego controlado demonstrou redução no período "off" e melhora no período "on" sem discinesias problemáticas em comparação ao placebo.^{[101] [102]}

Em curso

■ com discinesias refratárias

mais

» Está aprovada para uso em alguns países, incluindo os EUA.

» Como o uso requer várias horas de ajuste posológico/programação para determinar a dose apropriada, ela deve ser usada apenas por um especialista.

reduzir os medicamentos dopaminérgicos (se tolerado) ou adicionar amantadina

Opções primárias

» **amantadina:** 137 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia ao deitar inicialmente, aumentar para 274 mg uma vez ao dia ao deitar após 1 semana; 100 mg (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente por 1 semana, aumentar para 100 mg duas vezes ao dia, máximo de 400 mg/dia

As doses de formulação de liberação imediata são frequentemente administradas pela manhã e ao meio-dia para reduzir o risco de insônia.

» As discinesias são um efeito adverso do tratamento com carbidopa/levodopa, e podem se desenvolver à medida que a doença evolui. Elas são caracterizadas por movimentos excessivos.

» Se forem leves e não incomodarem os pacientes, podem ser observadas. No entanto, as discinesias muitas vezes causam desconforto e, em alguns casos, perda de peso indesejada.

» É importante garantir que esse não seja um efeito adverso do excesso de medicamentos dopaminérgicos. No entanto, muitas vezes uma redução nos medicamentos resulta no agravamento dos sintomas da doença.

» Portanto, a amantadina geralmente é adicionada (se o paciente ainda não usar esse medicamento) para reduzir esses sintomas. Uma formulação de liberação prolongada de amantadina foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para o tratamento de discinesias em pessoas com DP recebendo terapia à base de levodopa, com ou sem medicamentos dopaminérgicos concomitantes. Uma formulação de liberação imediata também é comumente usada off-label no tratamento de discinesias em pessoas com DP.

mais

estimulação cerebral profunda

Em curso

■ com disfagia

mais

- » A estimulação cerebral profunda é usada apenas em pacientes que são refratários à medicação.
- » Em geral, o objetivo da cirurgia é propiciar um estado constante de "melhor remédio", e não se espera melhora adicional além da alcançada por agentes dopaminérgicos.
- » Geralmente o núcleo subtalâmico é o alvo, mas outros alvos foram e continuam sendo explorados.

selegilina ou carbidopa/levodopa solúveis ou rotigotina transdérmica

Opções primárias

- » **selegilina**: 1.25 mg por via oral (comprimido dispersível) uma vez ao dia inicialmente por pelo menos 6 semanas, pode aumentar para 2.5 mg uma vez ao dia daí em diante

OU

- » **carbidopa/levodopa**: 50 mg por via oral (comprimido dispersível) três vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 50-100 mg/dia a cada 5-7 dias de acordo com a resposta

OU

- » **rotigotina transdérmica**: aplicar adesivo de 2 mg/24 horas inicialmente, aumentar em incrementos de 2 mg/24 horas em intervalos semanais de acordo com a resposta, máximo de 8 mg/24 horas

- » Se um paciente que desenvolver disfagia estiver tomando selegilina ou carbidopa/levodopa, uma formulação solúvel de cada um desses medicamentos também está disponível.
- » A rotigotina, um agonista dopaminérgico, também é uma opção administrada por meio de um adesivo transdérmico.

■ com náuseas e/ou vômitos no uso de carbidopa/levodopa

mais

carbidopa ou domperidona adicionais

Opções primárias

- » **carbidopa**: 25 mg por via oral com cada dose de carbidopa/levodopa

Opções secundárias

Em curso

■ com náuseas e/ou vômitos no uso de agonista dopaminérgico

mais

» **domperidona:** 10 mg por via oral três vezes ao dia por um máximo de 7 dias, máximo de 30 mg/dia

» Nos pacientes em tratamento com carbidopa/levodopa, náuseas e vômitos podem ser tratados com doses adicionais de carbidopa ou com domperidona.

» Após uma revisão europeia, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency e a European Medicines Agency publicaram recomendações sobre o uso de domperidona. A revisão demonstrou que o medicamento está associado a um risco ligeiramente aumentado de efeitos cardíacos com potencial risco de vida. Consequentemente, ele deve ser usado na mínima dose eficaz pela menor duração possível, e a duração máxima do tratamento geralmente não deve ultrapassar 1 semana. A nova dose máxima recomendada para adultos é 30 mg/dia. A domperidona é contraindicada em pacientes com comprometimento hepático grave ou doença cardíaca subjacente. Ela não deve ser administrada com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que inibem a CYP3A4.^[106]

domperidona

Opções primárias

» **domperidona:** 10 mg por via oral três vezes ao dia por um máximo de 7 dias, máximo de 30 mg/dia

» Nos pacientes em tratamento com agonista dopaminérgico, náuseas e vômitos podem ser tratados com domperidona.

» Após uma revisão europeia, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency e a European Medicines Agency publicaram recomendações sobre o uso de domperidona. A revisão demonstrou que o medicamento está associado a um risco ligeiramente aumentado de efeitos cardíacos com potencial risco de vida. Consequentemente, ele deve ser usado na mínima dose eficaz pela menor duração possível, e a duração máxima do tratamento geralmente não deve ultrapassar 1 semana. A nova dose máxima recomendada para adultos é 30 mg/dia. A domperidona é contraindicada em pacientes com comprometimento hepático grave ou doença cardíaca subjacente. Ela não deve ser administrada com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que inibem a CYP3A4.^[106]

Novidades

nilotinibe

O inibidor de tirosina quinase com alguns efeitos neuroprotetores propostos está sendo investigado no momento em um grande ensaio clínico de fase IIa, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado com placebo. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03205488] Um pequeno ensaio clínico prévio de 12 pacientes com demência da DP ou demência de corpos de Lewy avançadas serviu como ensaio de prova de conceito do nilotinibe a ser investigado em ensaios maiores, randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo.[109]

Terapia com células-tronco

Embora os dados sobre eficácia não sejam consistentes, eles oferecem a esperança de induzir células inexperientes nas células nigroestriais produtoras de dopamina, que foram perdidas na doença de Parkinson (DP). Desfechos clínicos positivos no longo prazo em dois pacientes do primeiro estudo de transplante de células para DP foram relatados recentemente,[110] mas as observações foram anômalas sobre o corpo de dados existente, e diversos problemas éticos e de segurança têm envolvido esse tratamento. O uso de fontes de células-tronco não embrionárias pode permitir que as pesquisas continuem de maneira robusta,[111] e um novo ensaio clínico aberto e multicêntrico sobre enxertos, patrocinado pela União Europeia (TRANSEURO), está em andamento para abordar essa questão.

Terapia gênica

Esse promissor tratamento tem vários mecanismos propostos. Um deles seria restaurar os níveis de dopamina, melhorando a síntese. Também estão sendo desenvolvidas estratégias para permitir a proteção das células dopaminérgicas existentes pelas neurotrofinas. Essa estratégia também terá um impacto significativo nos pacientes considerados como tendo uma forma claramente genética (familiar) de DP.[112] [113]

Imunoterapia: vacina contra alfa-sinucleína

O acúmulo de formas tóxicas de alfa-sinucleína está implicado na morte neuronal em DP. Atingir essa proteína com terapia baseada em imunização através de uma vacina tem despertado interesse recentemente, e empresas têm desenvolvido e estudado a segurança de tal produto, embora nenhum dado tenha sido publicado até o momento. Os problemas relacionados à especificidade das formas tóxicas de alfa-sinucleína usadas como alvo precisam de ser abordados.

Outros ensaios farmacológicos

Muitos medicamentos investigacionais estão sendo estudados para essa doença. Muitos deles são novos agentes dopaminérgicos com o objetivo de fornecer maior eficácia. Além disso, alguns medicamentos com novos mecanismos de ação também estão sendo estudados. Os antagonistas dos receptores de adenosina 2A são candidatos em potencial para combater a perda da dopamina no circuito dos gânglios da base.[114] [115] [116] [117] A istradefilina é um exemplo desse tipo de medicamento e está atualmente sob investigação quanto ao potencial de melhorar o tempo "on" sem discinesias através de um efeito proposto sobre receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) nos gânglios da base. Ela demonstrou eficácia em reduzir os períodos "off" e "on" sem discinesias para pacientes em estágio intermediário a tardio da DP. O dipraglurante é um modulador dos receptores de glutamato que está sendo desenvolvido para o tratamento de discinesias induzidas pela levodopa. Ele recebeu a designação de medicamento órfão pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA.[118] Também existem pesquisas em andamento para desenvolver agentes que desacelerem a evolução da doença e previnam ou revertam a perda neuronal com agentes neuroprotetores.[71] Um exemplo é o estudo da isradipina, bloqueadora dos canais de cálcio, que demonstrou ser neuroprotetora em modelos animais da DP. No ensaio clínico de fase II do STEADY-PD (Safety, Tolerability, and Efficacy Assessment of Dynacric CR in Parkinson Disease), o medicamento

demonstrou ser tolerado, e um grande estudo de fase III controlado de placebo está em andamento.[119] Outro agente neuroprotetor em potencial estudado é a inosina, um precursor ao urato.[120]

Sistemas alternativos de aplicação do medicamento

Terapias de resgate mais recentes estão sendo investigadas, incluindo formulações líquidas, por via inalatória[121] e sublingual[122] da levodopa e de agonistas dopaminérgicos. A apomorfina pode ser administrada na forma de terapia em bomba contínua em alguns países, e investigações sobre uma formulação intranasal estarão em andamento em breve. Uma infusão subcutânea contínua da levodopa também está sendo investigada.

Novos tratamentos para sintomas não motores

A droxidopa é um precursor da noradrenalina oral, que demonstrou melhorar a hipotensão ortostática neurogênica sintomática em um ensaio clínico de fase III em pacientes com DP e atrofia de múltiplos sistemas (AMS). A droxidopa é o primeiro medicamento para a hipotensão ortostática a ser estudado especificamente e aprovado para uso nessa população. Outros tratamentos usados para hipotensão ortostática, incluindo midodrina e fludrocortisona, tendem a ser eficazes, apesar de não serem avaliados especificamente nessa população, e são frequentemente associados com hipertensão supina.[123]

Recomendações

Monitoramento

O monitoramento é recomendado a cada 4 meses por um especialista em distúrbios do movimento. A história e o exame neurológico são suficientes para detectar e manejar as alterações e/ou complicações. Se os déficits cognitivos evoluírem, ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica, hemograma completo, painel de eletrólitos, hormônio estimulante da tireoide (TSH), B12 e folato podem ser úteis na avaliação adicional.

Instruções ao paciente

Os medicamentos devem ser tomados conforme as instruções, em intervalos regulados e em um cronograma esquematizado. A levodopa deve ser tomada 1 hora antes ou 2 horas depois do consumo de um alimento com proteína, para maximizar a eficácia.

- Se houver instabilidade postural, devem ser evitadas atividades que exigem um bom equilíbrio.
- Os pacientes devem pensar em não dirigir se os sintomas forem graves ou se houver déficits cognitivos.
- Atividade física regular é incentivada.
- Um diário dos sintomas pode ajudar a tratar as complicações.
- O ingresso em um grupo de apoio local pode ser benéfico.

Sites úteis incluem os seguintes:

- Parkinson's UK [[Parkinson's Disease Society](#)]
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [[National Institute of Neurological Disorders and Stroke](#)]
- American Academy of Neurology [[American Academy of Neurology](#)]
- American Parkinson's Disease Association [[American Parkinson Disease Association](#)]
- Parkinson's Disease Foundation [[Parkinson's Disease Foundation](#)]
- National Parkinson Foundation [[National Parkinson Foundation](#)]
- Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research [[Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research](#)]
- International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) [[The International Parkinson and Movement Disorder Society \(MDS\)](#)]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
discinesias induzidas pela levodopa	longo prazo	alta
Desenvolvem-se como resultado da doença avançada e da incapacidade das células dopaminérgicas, na substância negra, de amenizarem a levodopa exógena. O excesso de dopamina resulta em movimentos excessivos. O manejo envolve diminuir a posologia dos medicamentos dopaminérgicos e/ou aumentar os intervalos de posologia. Se isso resultar em eficácia reduzida, a amantadina pode ser usada em vez de reduzir os medicamentos dopaminérgicos. Por último, as discinesias refratárias incapacitantes podem ser tratadas com a estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
flutuações motoras	longo prazo	alta
O avanço da doença e a incapacidade de amenizar a dopamina exógena explicam essa complicação. A instituição de um inibidor da catecol-O-metiltransferase (COMT) como adjuvante à carbidopa/levodopa é o tratamento de primeira linha. O carbidopa/levodopa de ação prolongada pode ser eficaz para estender o tempo da resposta. O desaparecimento inesperado do efeito pode ser tratado com a apomorfina injetável. Por fim, a estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico é efetiva para tratar essa complicação.		
demência	longo prazo	alta
É importante fazer uma triagem rotineira dessa complicação neuropsiquiátrica não motora. Caso ela seja identificada, os inibidores da colinesterase, como rivastigmina ou donepezila, podem ser eficazes.[48] [128] [129]		
psicose	longo prazo	baixa
A clozapina demonstrou ser eficaz no tratamento dessa complicação neuropsiquiátrica não motora,[48] [130] mas o risco de agranulocitose e monitoramento frequente de leucócitos pode limitar seu uso. Possivelmente, a quetiapina também melhora os sintomas, apesar da falta de evidências.[48] [130] O pimavanserin é um agonista inverso seletivo do subtipo 5-HT _{2A} da serotonina, que parece ser benéfico para o tratamento da psicose em pacientes com DP.[131] Demonstrou reduzir a frequência e/ou gravidade de alucinações e delírios como medido pela escala adaptada da doença de Parkinson para avaliação de sintomas positivos (SAPS-DP).		
depressão	variável	média
Complicações neuropsiquiátricas não motoras podem ocorrer a qualquer momento da doença e são evidências de que áreas fora dos gânglios da base são afetadas nessa doença. O manejo é específico para o sintoma. A depressão é manejada muitas vezes com inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) e/ou encaminhamento ao psiquiatra. Embora existam evidências para antidepressivos tricíclicos, os efeitos adversos limitam o uso.[48]		
transtorno do controle de impulsos	variável	baixa
Ferramentas de rastreamento estão sendo desenvolvidas para ajudar a identificar essa complicação. Se estiver presente, o agonista dopaminérgico deve ser reduzido ou descontinuado; além disso, deve ser fornecido apoio social e psicológico adequado.[132]		

Prognóstico

Esta é uma doença neurodegenerativa sem cura ou agentes modificadores da doença. Portanto, a evolução é progressiva. Por fim, os sintomas unilaterais tornam-se bilaterais. As taxas de progressão variam entre os pacientes, mas a evolução típica é a seguinte:

- Um período de 2 a 3 anos quando o tratamento com agentes dopaminérgicos resulta na solução dos sintomas.
- Depois de 5 anos de tratamento com levodopa, as complicações motoras se desenvolvem.
- Por fim, depois de alguns anos, o surgimento de sintomas como paralisação, quedas e demência, os quais não respondem à levodopa, causa significativa incapacidade. A disfunção cognitiva demonstrou ser altamente prevalente na coorte de doença de Parkinson (DP) acompanhada por mais tempo no estudo multicêntrico de Sydney.^[124] Disfunção cognitiva e outros sintomas não motores que apresentam baixa responsividade à levodopa são os principais determinantes de incapacidade elevada nos primeiros 5 anos da doença.^[125]

A evolução da doença varia entre os pacientes, muitos dos quais têm uma expectativa de vida normal. Certas características podem predizer uma evolução mais lenta, como a predominância do tremor.^[126]

Fatores que predizem a taxa de evolução mais rápida:^{[126] [127]}

- Idade avançada no início dos sintomas
- Rigidez/hipocinesia como sintomas manifestos (versus tremor de repouso)
- Comorbidades associadas
- Resposta reduzida aos medicamentos dopaminérgicos.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Parkinson's disease in adults

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Internacional

MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease

Publicado por: International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

Parkinson's disease in adults

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Joint EFNS/MDS-ES guidelines on early (uncomplicated) Parkinson's disease

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies); Movement Disorder Society-European Section

Última publicação em:
2011

Joint EFNS/MDS-ES guidelines on late (complicated) Parkinson's disease

Publicado por: European Academy of Neurology (European Federation of Neurological Societies); Movement Disorder Society-European Section

Última publicação em:
2011

América do Norte

Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues

Publicado por: Expert Group on Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease

Última publicação em:
2011

Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease

Publicado por: American Academy of Neurology

Última publicação em:
2010

América do Norte

Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesias

Publicado por: American Academy of Neurology

Última publicação em:
2006

Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease

Publicado por: American Academy of Neurology

Última publicação em:
2006

Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease

Publicado por: American Academy of Neurology

Última publicação em:
2006

Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease

Publicado por: American Academy of Neurology

Última publicação em:
2002

Recursos online

1. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03205488](#) (*external link*)
2. [Parkinson's Disease Society](#) (*external link*)
3. [National Institute of Neurological Disorders and Stroke](#) (*external link*)
4. [American Academy of Neurology](#) (*external link*)
5. [American Parkinson Disease Association](#) (*external link*)
6. [Parkinson's Disease Foundation](#) (*external link*)
7. [National Parkinson Foundation](#) (*external link*)
8. [Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research](#) (*external link*)
9. [The International Parkinson and Movement Disorder Society \(MDS\)](#) (*external link*)

Artigos principais

- Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson's disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:996-1002. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Gelb, DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999;56:33-39. [Resumo](#)
- Kalra S, Grosset DG, Benamer HT. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*. 2010;25:149-156. [Resumo](#)
- Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, et al. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2002;58:11-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, et al. Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology). *Neurology*. 2006;66:976-982. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Hart RG, Pearce LA, Ravina BM, et al. Neuroprotection trials in Parkinson's disease: systematic review. *Mov Disord*. 2009;24:647-654. [Resumo](#)
- Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74:924-931. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD007166. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Talati R, Reinhart K, Baker W, et al. Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:500-505. [Resumo](#)
- Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:983-995. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Whittingham and Rowland, 1817. [Texto completo](#) [Resumo](#)

2. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MMB, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:10-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology*. 1993;12:195-208. [Resumo](#)
4. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology*. 1999;52:1214-1220. [Resumo](#)
5. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;991:1-14. [Resumo](#)
6. Rosati G, Graniere E, Pinna L, et al. The risk of Parkinson disease in Mediterranean people. *Neurology*. 1980;32:250-255. [Resumo](#)
7. Quinn N, Crtichley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1987;2:73-91. [Resumo](#)
8. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, et al. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol*. 1984;16:278-282. [Resumo](#)
9. de Rijk MC. Epidemiology of Parkinson's disease: the Rotterdam Study [PhD thesis]. Rotterdam, The Netherlands: Erasmus University; 1997.
10. Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, et al. An examination of male-female differences in progression and mortality of Parkinson's disease. *Neurology*. 1990;40:763-766. [Resumo](#)
11. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29:1583-1590. [Resumo](#)
12. McInerney-Leo A, Gwinn-Hardy K, Nussbaum RL. Prevalence of Parkinson's disease in populations of African ancestry: a review. *J Natl Med Assoc*. 2004;96:974-979. [Resumo](#)
13. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*. 1999;281:341-346. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361:1651-1661. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Neumann J, Bras J, Deas E, et al. Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132:1783-1794. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Oueslati A, Ximerakis M, Vekrellis K. Protein transmission, seeding and degradation: key steps for alpha-synuclein prion-like propagation. *Exp Neurobiol*. 2014;23:324-336. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Wichmann T, DeLong MR. Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 2003;91:9-18. [Resumo](#)

18. Jankovic J, Ben-Arie L, Schwartz K, et al. Movement and reaction times and fine coordination tasks following pallidotomy. *Mov Disord*. 1999;14:57-62. [Resumo](#)
19. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, et al. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol*. 1997;41:58-64. [Resumo](#)
20. Dostrovsky JO, Hutchinson WD, Lozano AM. The globus pallidus, deep brain stimulation and Parkinson's disease. *Neuroscientist*. 2002;8:284-290. [Resumo](#)
21. Tatton WG, Lee RG. Evidence for abnormal long-loop reflexes in rigid Parkinsonian patients. *Brain Res*. 1975;100:671-676. [Resumo](#)
22. Horak FB, Nutt JG, Nashner LM. Postural inflexibility in parkinsonism subjects. *J Neurol Sci*. 1992;111:46-58. [Resumo](#)
23. Hedreen JC. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive elements in the human globus pallidus and subthalamic nucleus. *J Comp Neurol*. 1999;409:400-410. [Resumo](#)
24. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*. 1997 Sep;42(3):292-9. [Resumo](#)
25. Lee RG, Stein RB. Resetting of tremor by mechanical perturbations: a comparison of essential tremor and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*. 1981;10:523-531. [Resumo](#)
26. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211. [Resumo](#)
27. Braak H, de Vos RA, Bohl J, et al. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett*. 2006;396:67-72. [Resumo](#)
28. Bloch A, Probst A, Bissig H, et al. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006;32:284-295. [Resumo](#)
29. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276:2045-2047. [Resumo](#)
30. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. 1998;392:605-608. [Resumo](#)
31. Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*. 1998;395:451-452. [Resumo](#)
32. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, et al. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983;219:979-980. [Resumo](#)
33. Mena I, Marin O, Fuenzalida S, et al. Chronic manganese poisoning: Clinical pictures and manganese turnover. *Neurology*. 1967;17:128-136. [Resumo](#)

34. Dekker MC, Giesbergen PC, Nijou OT, et al. Mutations in the hemochromatosis gene (HFE), Parkinson's disease and parkinsonism. *Neurosci Lett*. 2003;348:117-119. [Resumo](#)
35. Marder K, Tang MX, Mejia H, et al. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: a community-based study. *Neurology*. 1996;47:155-160. [Resumo](#)
36. Bower JH, Maraganore DM, Peterson BJ, et al. Head trauma preceding PD: a case-control study. *Neurology*. 2003;60:1610-1615. [Resumo](#)
37. Goldman SM, Tanner CM, Oakes D, et al. Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Ann Neurol*. 2006;60:65-72. [Resumo](#)
38. Schoenberg BS. Environmental risk factors for Parkinson's disease: the epidemiologic evidence. *Can J Neurol Sci*. 1987;14(3 suppl):407-413. [Resumo](#)
39. Goldman SM, Quinlan PJ, Ross GW, et al. Solvent exposures and Parkinson disease risk in twins. *Ann Neurol*. 2012;71:776-784. [Resumo](#)
40. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, et al. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology*. 1998;42:1346-1350. [Resumo](#)
41. Bocchetta A, Corsini GU. Parkinson's disease and pesticides. *Lancet*. 1986;2:1163. [Resumo](#)
42. Sanchez-Ramos JR, Hefti F, Weiner WJ. Paraquat and Parkinson's disease. *Neurology*. 1987;37:728. [Resumo](#)
43. Barbosa ER, Leiros da Costa MD, Bacheschi LA, et al. Parkinsonism after glycine-derivate exposure. *Mov Disord*. 2001;16:565-568. [Resumo](#)
44. Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF, et al. Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health*. 1996;86:1281-1288. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Herishanu YO, Medvedovski M, Goldsmith JR, et al. A case-control study of Parkinson's disease in urban population of southern Israel. *Can J Neurol Sci*. 2001;28:144-147. [Resumo](#)
46. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, et al. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord*. 1999;14:28-37. [Resumo](#)
47. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1591-1601. [Resumo](#)
48. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson's disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66:996-1002. [Texto completo](#) [Resumo](#)

49. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;56:173-181. [Resumo](#)
50. Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:5-12. [Resumo](#)
51. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20:16-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Strickland D. Rural environment and Parkinson's disease. In: Ebadi M, Pfeiffer R, eds. *Parkinson's disease*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2005:63-71.
53. Gelb, DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999;56:33-39. [Resumo](#)
54. Deuschl G, Bain P, Brin M; Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Mov Disord*. 1998;13(suppl 3):2-23. [Resumo](#)
55. Reiter E, Mueller C, Pinter B, et al. Dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0T susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative parkinsonism. *Mov Disord*. 2015;30:1068-1076. [Resumo](#)
56. Mahlknecht P, Krismer F, Poewe W, et al. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2017 Apr;32(4):619-623. [Resumo](#)
57. Kalra S, Grosset DG, Benamer HT. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*. 2010;25:149-156. [Resumo](#)
58. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:1497-1499. [Resumo](#)
59. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, et al. University of Pennsylvania smell identification test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*. 1984;94:176-178. [Resumo](#)
60. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*. 1988;38:1237-1244. [Resumo](#)
61. Walter U, Niehaus L, Probst T, et al. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology*. 2003;60:74-77. [Resumo](#)
62. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017 Jun;32(6):853-864. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*. 1964 Apr;10:333-59. [Resumo](#)

64. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, et al. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68:434-440. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Zupancic M, Mahajan A, Handa K. Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management for primary care providers. Prim Care Companion CNS Disord. 2011;13: PCC.11r01190. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:181-184. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord. 2008;23:2129-2170. [Texto completo](#) [Resumo](#)
68. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, et al. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2002;58:11-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Clarke CE, Patel S, Ives N, et al. Should treatment for Parkinson's disease start immediately on diagnosis or delayed until functional disability develops? Mov Disord. 2011;26:1187-1193. [Resumo](#)
70. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, et al. Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006;66:976-982. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Hart RG, Pearce LA, Ravina BM, et al. Neuroprotection trials in Parkinson's disease: systematic review. Mov Disord. 2009;24:647-654. [Resumo](#)
72. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2010;74:924-931. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Effect of psychiatric and other non-motor symptoms on disability in Parkinson's disease. J Am Geriatr Soc. 2004;52:784-788. [Resumo](#)
74. Baillon S, Dennis M, Lo N, et al. Screening for depression in Parkinson's disease: the performance of two screening questions. Age Ageing. 2014;43:200-205. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Bega D, Wu SS, Pei Q, et al. Recognition and treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease: the NPF Dataset. J Parkinsons Dis. 2014;4:639-643. [Resumo](#)
76. Lima LO, Scianni A, Rodrigues-de-Paula F. Progressive resistance exercise improves strength and physical performance in people with mild to moderate Parkinson's disease: a systematic review. J Physiother. 2013;59:7-13. [Resumo](#)

77. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD002817. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Corcos DM, Robichaud JA, David FJ, et al. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28:1230-1240. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2012;366:511-519. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Gao Q, Leung A, Yang Y, et al. Effects of Tai Chi on balance and fall prevention in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2014;28:748-753. [Resumo](#)
81. Hackney ME, Earhart GM, et al. Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: a comparison of Argentine tango and American ballroom. *J Rehabil Med.* 2009;41:475-481. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Bega D, Gonzalez-Latapi P, Zadikoff C, et al. A review of the clinical evidence for complementary and alternative therapies in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16:314. [Resumo](#)
83. Allen NE, Sherrington C, Paul SS, et al. Balance and falls in Parkinson's disease: a meta-analysis of the effect of exercise and motor training. *Mov Disord.* 2011;26:1605-1615. [Resumo](#)
84. Rao AK. Enabling functional independence in Parkinson's disease: update on occupational therapy intervention. *Mov Disord.* 2010;25(suppl 1):S146-S151. [Resumo](#)
85. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361:1268-1278. [Resumo](#)
86. Hauser RA, Rascol O, Olanow W, et al. Effects of long-term rasagiline treatment on time to key PD milestones: results from the ADAGIO follow-up (AFU) study [abstract]. *Mov Disord.* 2014;29(suppl 1):655. [Texto completo](#)
87. Schapira AH, McDermott MP, Barone P, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol.* 2013;12:747-755. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD007166. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Talati R, Reinhart K, Baker W, et al. Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15:500-505. [Resumo](#)
90. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:154-165. [Resumo](#)

91. Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74:216-224. [Resumo](#)
92. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66:983-995. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Hauser RA, Hsu A, Kell S, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2013;12:346-356. [Resumo](#)
94. LeWitt PA, Huff FJ, Hauser RA, et al. Double-blind study of the actively transported levodopa prodrug XP21279 in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29:75-82. [Resumo](#)
95. Stocchi F, Hsu A, Khanna S, et al. Comparison of IPX066 with carbidopa-levodopa plus entacapone in advanced PD patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:1335-1340. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:581-591. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. National Medical Association. Deep brain stimulation better than best medical therapy for Parkinson disease. *J Natl Med Assoc.* 2009;101:490.
98. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368:610-622. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4:290-295. [Resumo](#)
100. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:2077-2091. [Resumo](#)
101. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13:141-149. [Resumo](#)
102. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord.* 2015;30:500-509. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. Mínguez-Mínguez S, Solís-García Del Pozo J, Jordán J. Rasagiline in Parkinson's disease: a review based on meta-analysis of clinical data. *Pharmacol Res.* 2013;74:78-86. [Resumo](#)
104. Perez-Lloret S, Rey MV, Ratti PL, et al. Rotigotine transdermal patch for the treatment of Parkinson's Disease. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013;27:81-95. [Resumo](#)

105. Zhou CQ, Li SS, Chen ZM, et al. Rotigotine transdermal patch in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8:e69738. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. European Medicines Agency. CMDh confirms recommendations on restricting use of domperidone-containing medicines. April 2014. <http://www.ema.europa.eu/> (last accessed 5 July 2017). [Texto completo](#)
107. Lang AE, Houeto JL, Krack P, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. Mov Disord. 2006;21(suppl 14):S171-S196. [Resumo](#)
108. Lew MF, Somogyi M, McCague K, et al. Immediate versus delayed switch from levodopa/carbidopa to levodopa/carbidopa/entacapone: effects on motor function and quality of life in patients with Parkinson's disease with end-of-dose wearing off. Int J Neurosci. 2011;121:605-613. [Resumo](#)
109. Pagan F, Hebron M, Valadez EH, et al. Nilotinib Effects in Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies. J Parkinsons Dis. 2016 Jul 11;6(3):503-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Kefalopoulou Z, Politis M, Piccini P, et al. Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease: two case reports. JAMA Neurol. 2014;71:83-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Snyder BJ, Olanow CW. Stem cell treatment for Parkinson's disease: an update for 2005. Curr Opin Neurol. 2005;18:376-385. [Resumo](#)
112. Freese A, Stern M, Kaplitt MG, et al. Prospects for gene therapy in Parkinson's disease. Mov Disord. 1996;11:469-488. [Resumo](#)
113. Nakata Y, Yasuda T, Mochizuki H. Recent progress in gene therapy for Parkinson's disease. Curr Mol Med. 2012;12:1311-1318. [Resumo](#)
114. Jenner P. A2A antagonist as novel non-dopaminergic therapy for motor dysfunction in PD. Neurology. 2003;61(suppl 6):S32-S38. [Resumo](#)
115. Stacy M, Silver D, Mendis T, et al. A 12-week, placebo-controlled study (6002-US-006) of istradefylline in Parkinson disease. Neurology. 2008;70:2233-2240. [Erratum in: Neurology. 2008;71:953.] [Resumo](#)
116. Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T, et al. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study. Mov Disord. 2010;25:1437-1443. [Resumo](#)
117. Mizuno Y, Kondo T; Japanese Istradefylline Study Group. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline reduces daily OFF time in Parkinson's disease. Mov Disord. 2013;28:1138-1141. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. Tison F, Keywood C, Wakefield M, et al. A phase 2A trial of the novel mGluR5-negative allosteric modulator dipraglurant for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. Mov Disord. 2016;31:1373-1380. [Resumo](#)
119. Parkinson Study Group. Phase II safety, tolerability, and dose selection study of isradipine as a potential disease-modifying intervention in early Parkinson's disease (STEADY-PD). Mov Disord. 2013;28:1823-1831. [Resumo](#)

120. Schwarzschild MA, Ascherio A, Beal MF, et al.; Parkinson Study Group SURE-PD Investigators. Inosine to increase serum and cerebrospinal fluid urate in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2014;71:141-150. [Resumo](#)
121. LeWitt PA, Hauser RA, Grosset DG, et al. A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31:1356-1365. [Resumo](#)
122. Hauser RA, Olanow CW, Dzyngel B, et al. Sublingual apomorphine (APL-130277) for the acute conversion of OFF to ON in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31:1366-1372. [Resumo](#)
123. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology.* 2014;83:328-335. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23:837-844. [Texto completo](#) [Resumo](#)
125. Velseboer DC, Broeders M, Post B, et al. Prognostic factors of motor impairment, disability, and quality of life in newly diagnosed PD. *Neurology.* 2013;80:627-633. [Resumo](#)
126. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2001;58:1611-1615. [Texto completo](#) [Resumo](#)
127. Marras C, McDermott MP, Marek K, et al. Predictors of time to requiring dopaminergic treatment in 2 Parkinson's disease cohorts. *Mov Disord.* 2011;26:608-613. [Resumo](#)
128. Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord.* 2012;27:1230-1238. [Resumo](#)
129. Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD006504. [Texto completo](#) [Resumo](#)
130. Eng ML, Welty TE. Management of hallucinations and psychosis in Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8:316-330. [Resumo](#)
131. Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:533-540. [Resumo](#)
132. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010;67:589-595. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Danny Bega, MD, MSCI

Assistant Professor

Department of Neurology, Division of Movement Disorders, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: DB serves on the speaker's bureau for Teva Pharmaceuticals, and ACADIA Pharmaceutical, Inc. He has received consultancy fees from US WorldMeds and grant support from the Parkinson Foundation. He is on the board of directors for Rock Steady Boxing Windy City.

// Reconhecimentos:

Dr Danny Bega would like to gratefully acknowledge Dr Meredith Spindler, Dr Jayne R. Wilkinson, and Dr Andrew D. Siderowf, the previous contributors to this monograph. MS, JRW, and ADS declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Graham A. Glass, MD

Assistant Clinical Professor

Department of Neurology, UCSF Medical Center, Parkinson's Disease Research, Education and Clinical Center, San Francisco, CA

DIVULGAÇÕES: GAG declares that he has no competing interests.

Daniel Kremens, MD, JD

Assistant Professor of Neurology

Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: DK declares that he has no competing interests.

Donald Grosset, BSc (Honours), MB, ChB, MD, FRCP

Consultant Neurologist / Honorary Senior Lecturer

Institute of Neurological Sciences, Southern General Hospital / University of Glasgow, Glasgow, UK

DIVULGAÇÕES: DG is an author of a reference cited in this monograph.

Patricia Dowsey Limousin, MD, PhD

Reader in Clinical Neurology

Honorary Consultant, Institute of Neurology, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK

DIVULGAÇÕES: PDL declares that she has no competing interests.

Nikolaus McFarland, MD, PhD

Assistant Professor

Department of Neurology, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL

DIVULGAÇÕES: NM declares that he has no competing interests.