



Parkinson e tremores

Dr Ravi Félix de Melo Gajo



Unimed 
Belo Horizonte

Ravi Gajo

Graduação em Medicina pela UFMG

Residência em Neurologia pela Santa Casa de Belo Horizonte

Preceptor do ambulatório de Distúrbios do Movimento da Santa Casa de Belo Horizonte



O que é tremor?

- ❖ Movimento involuntário rítmico e oscilatório

O que é a Doença de Parkinson

- ❖ Doença neurológica degenerativa e progressiva
- ❖ Cursa com lentidão dos movimentos, rigidez muscular, tremores, alteração da marcha e do equilíbrio

O que é a Doença de Parkinson

- ❖ Idade média de início 60 anos
- ❖ Homem:Mulher = 1,3-2,0:1
- ❖ Brasil: 4% dos casos mundiais de DP (Dorsey et al, 2007)
- ❖ 10% inquestionavelmente hereditário, 90% esporádico
- ❖ 1990: 2,5 milhões
- ❖ 2016: 6,1 milhões
- ❖ 2019: 8,5 milhões

Fatores de risco e proteção

- ❖ Dieta de risco: leite e produtos lácteos (C. Boulos et al 2019)
- ❖ Risco: Idade, Homens, caucasianos
- ❖ Risco: Toxinas (manganês, CO, MPTP), Pesticidas (Paraquat: 300%)
- ❖ Risco: Água de poço e moradia em zona rural
- ❖ Risco: Trauma craniano moderado, Salpingooforectomia bilateral, Hepatite B e C, Diabetes tipo 2, terapia reposição hormonal

- ❖ Proteção: **Atividade física**
- ❖ Dieta de proteção: Ácidos graxos poliinsaturados, ácido úrico, café, chás, antocianinas (C. Boulos et al 2019)



Etiologies of Parkinson's Disease

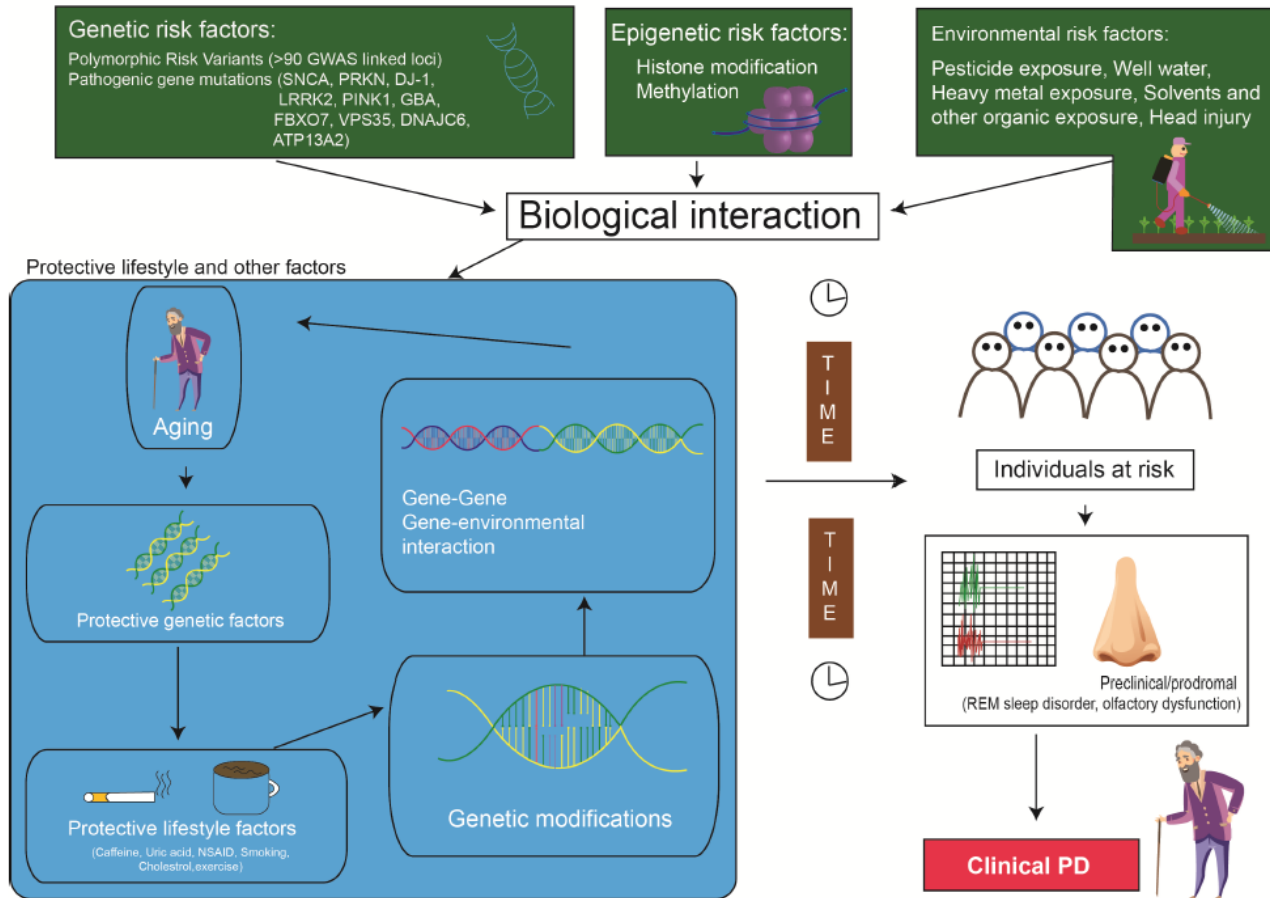
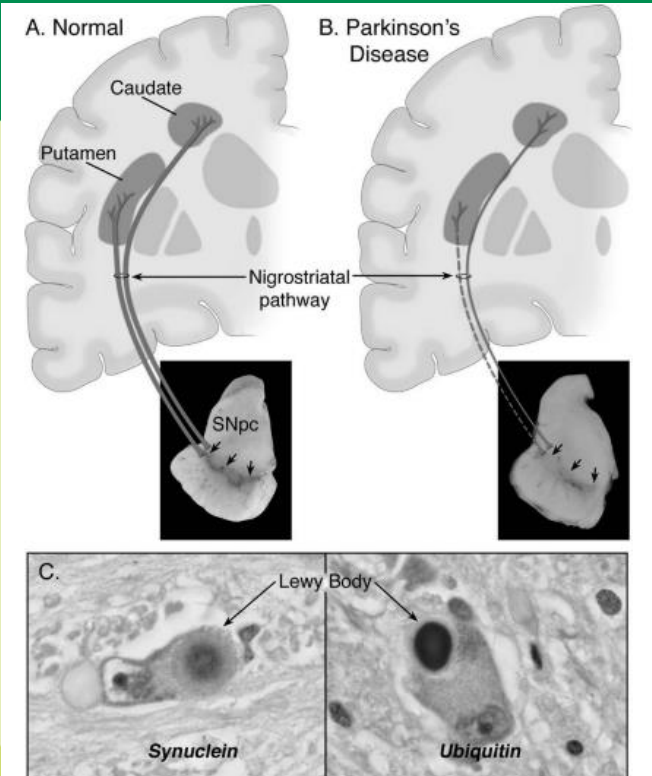


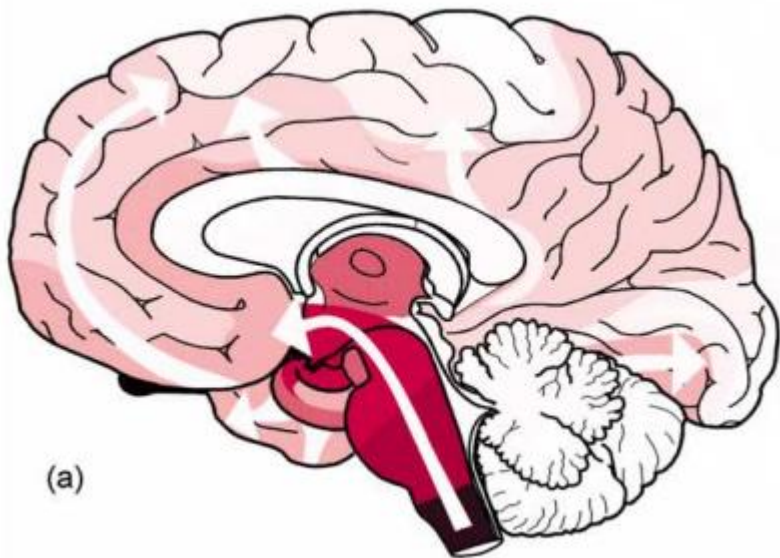
Figure 2 Etiologies of PD: biologic interaction between genetic, epigenetic and environmental factors. PD, Parkinson's disease; REM, rapid eye movement.

Degeneração nigroestriatal

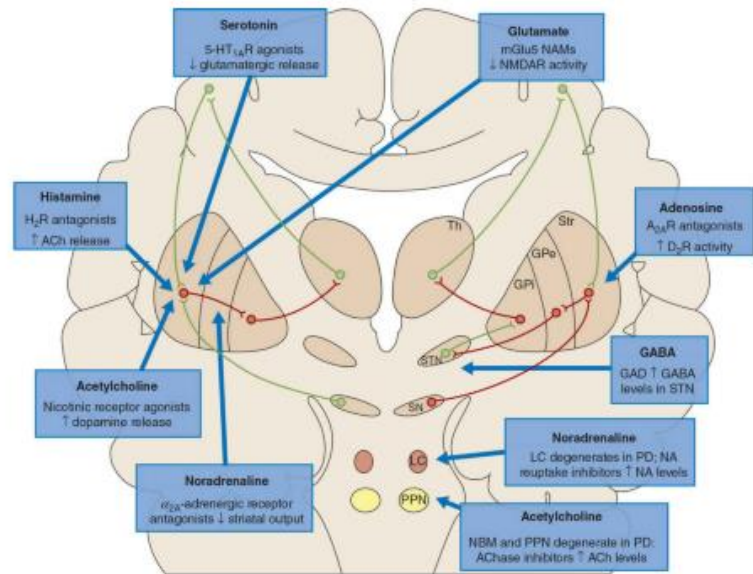


Corpos de Lewy são agregados citoplasmáticos eosinofílicos esféricos de natureza fibrilar, compostos por uma variedade de proteínas – alfa-sinucleína, parkin, ubiquitina, neurofilamentos

Jankovic, Joseph; Tolosa, Eduardo. Parkinson's Disease and Movement Disorders. LWW. Edição do Kindle.



Braak et al, 2003



Joseph Jankovic MD, John C Mazziota MD PhD, Gerald M Fenichel MD, Robert B. Daroff MD. Bradley's Neurology in Clinical Practice, 6th Edition.

Sintomas do Parkinson

Como é o tremor da doença de Parkinson

- ❖ Tremor de repouso
- ❖ Em contar moedas
- ❖ Ritmo 4-6 Hz
- ❖ Intensidade moderada, podendo ser intenso
- ❖ Outros tremores: Reemergente, postural, cinético...

Sintomas do Parkinson

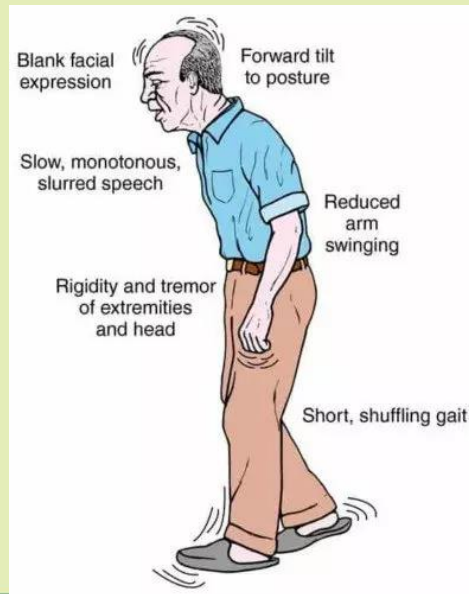


Sintomas do Parkinson

- ❖ Nem todo paciente com Parkinson treme
- ❖ E nem tremor é Doença de Parkinson

Sintomas do Parkinson

- ❖ **Lentidão dos movimentos**, rigidez muscular, tremores, alteração da marcha e do equilíbrio
- ❖ Lentidão = bradicinesia
- ❖ Rigidez em roda dentada
- ❖ Marcha em pequenos passos
- ❖ Instabilidade postural



Sintomas iniciais do Parkinson

- ❖ Tremor repouso unilateral
- ❖ Redução balançar MMSS
- ❖ Hipomimia facial
- ❖ Perda de destreza motora em uma mão
- ❖ Micrografia
- ❖ Hipofonia
- ❖ Distonia unilateral no pé
- ❖ Dor em unilateral em ombro

Sintomas tardios do Parkinson

- ❖ Piora dos sintomas iniciais
- ❖ Flutuações
- ❖ Discinesias
- ❖ Resposta irregular à medicação
- ❖ Off noturno
- ❖ Acinesia matinal
- ❖ Congelamento da marcha
- ❖ Alteração de reflexo postural
- ❖ Quedas
- ❖ Disfagia

Sintomas não motores

- ❖ Comportamento: Humor, cognição, psicose, transtornos de impulso, fadiga, apatia
- ❖ Sono: insônia, distúrbio comportamental do sono REM, sonolência diurna
- ❖ Autonômicos: gastrointestinal, genitourinário, cardiovascular, termorregulatório, sialorreia
- ❖ Sensitivo: olfação, visual, dor
- ❖ Pele: seborreia, pele seca, livedo (amantadina)
- ❖ Osteomuscular: postura (camptocormia, Pisa, escoliose, anterocolis)

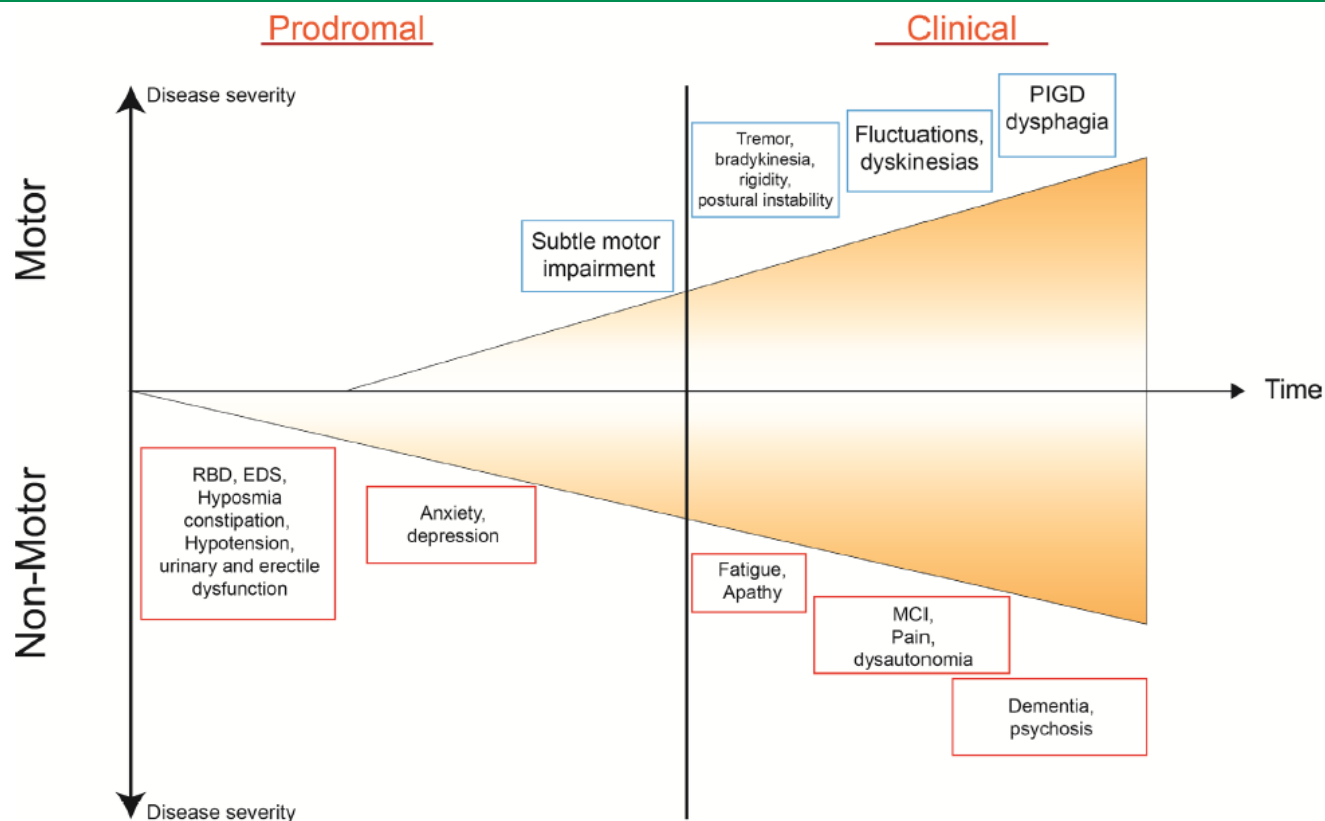


Figure 1 Course of PD from prodromal phase to clinical phase, including levodopa-related complications. PD, Parkinson's disease; PIGD, postural-instability-gait-disorder; RBD, rapid eye movement sleep behaviour disorder.

Diagnóstico da DP

Critérios clínicos – UK Brain Bank

- ❖ DP provável
- ❖ Bradicinesia
- ❖ Um desses: Rigidez, tremor de repouso 4-6Hz, instabilidade postural
- ❖ Se três critérios de suporte: DP definitiva

Diagnóstico da DP

Critérios clínicos – UK Brain Bank

- ❖ Exemplos de critérios de suporte: Início unilateral, persistência da assimetria, progressão dos sintomas, resposta à levodopa
- ❖ Sinais de alarme: Alerta para outro diagnóstico possível
- ❖ Exemplos de sinais de alarme: Melhora ou ausência de progressão, sinais cerebelares, uso de neurolépticos no início do quadro, disautonomia ou demência precoces

Diagnóstico da DP

REVIEW

CME

MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease

Ronald B. Postuma, MD, MSc,^{1†*} Daniela Berg, MD,^{2†*} Matthew Stern, MD,³ Werner Poewe, MD,⁴
C. Warren Olanow, MD, FRCPC,⁵ Wolfgang Oertel, MD,⁶ José Obeso, MD, PhD,⁷ Kenneth Marek, MD,⁸ Irene Litvan, MD,⁹
Anthony E. Lang, OC, MD, FRCPC,¹⁰ Glenda Halliday, PhD,¹² Christopher G. Goetz, MD,¹³ Thomas Gasser, MD,²
Bruno Dubois, MD, PhD,¹⁴ Piu Chan, MD, PhD,¹⁵ Bastiaan R. Bloem, MD, PhD,¹⁶ Charles H. Adler, MD, PhD,¹⁷
and Günther Deuschl, MD¹⁸

Estadiamento Hoehn e Yahr

- 0: Assintomático.
- 1: Apenas envolvimento unilateral.
- 2: Envolvimento bilateral sem alteração do equilíbrio.
- 3: Envolvimento ligeiro a moderado, alguma instabilidade postural mas independente fisicamente; necessita de ajuda para recuperar do teste do puxão.
- 4: Incapacidade grave; ainda consegue andar ou ficar de pé sem ajuda.
- 5: Confinado a cadeira de rodas ou acamado, se não for ajudado.

Complicações da DP

Flutuações motoras: Variação no efeito da levodopa

Discinesias: Movimentos involuntários, em geral coréicos (como uma dança), ocasionados pela levodopa*

*Não se deve atrasar o uso de levodopa, se for necessário, numa tentativa de evitar as discinesias

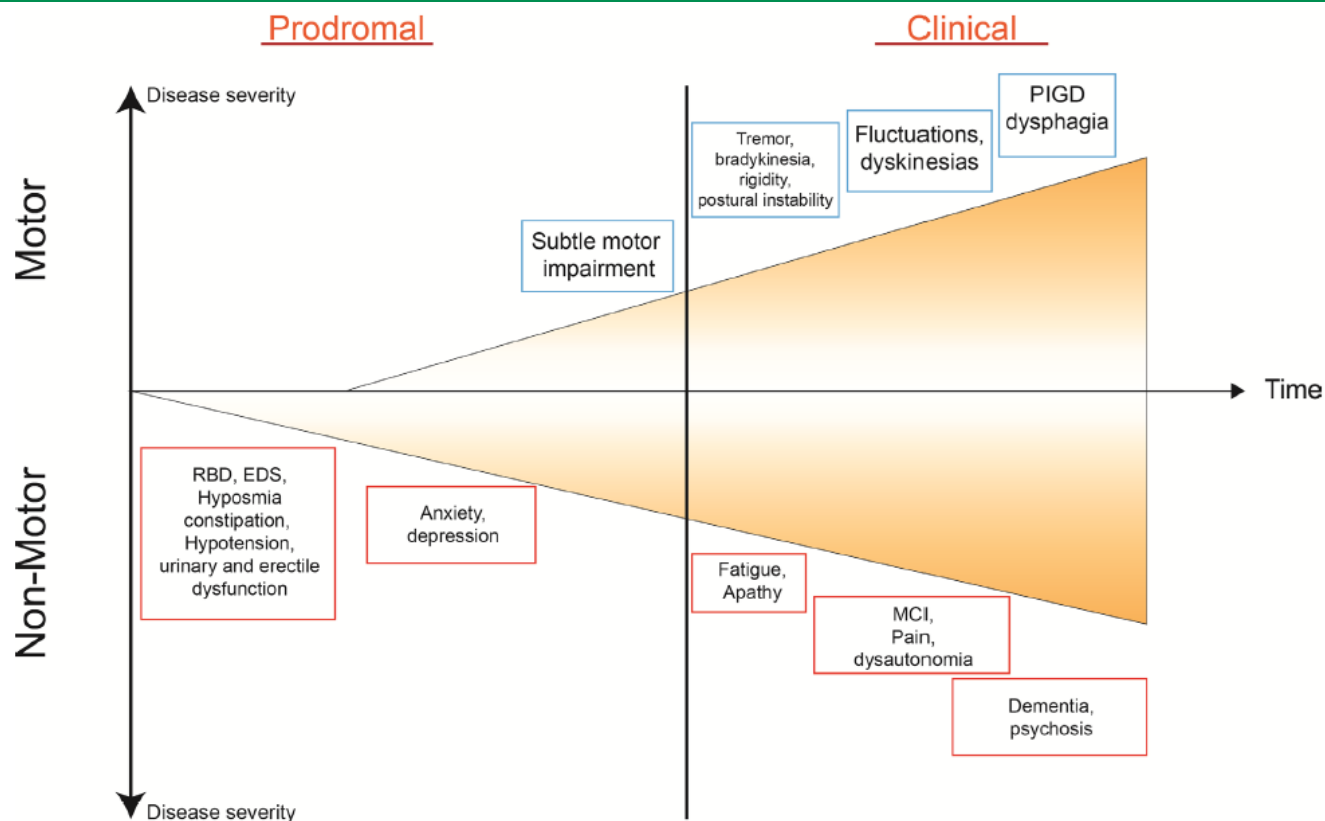


Figure 1 Course of PD from prodromal phase to clinical phase, including levodopa-related complications. PD, Parkinson's disease; PIGD, postural-instability-gait-disorder; RBD, rapid eye movement sleep behaviour disorder.

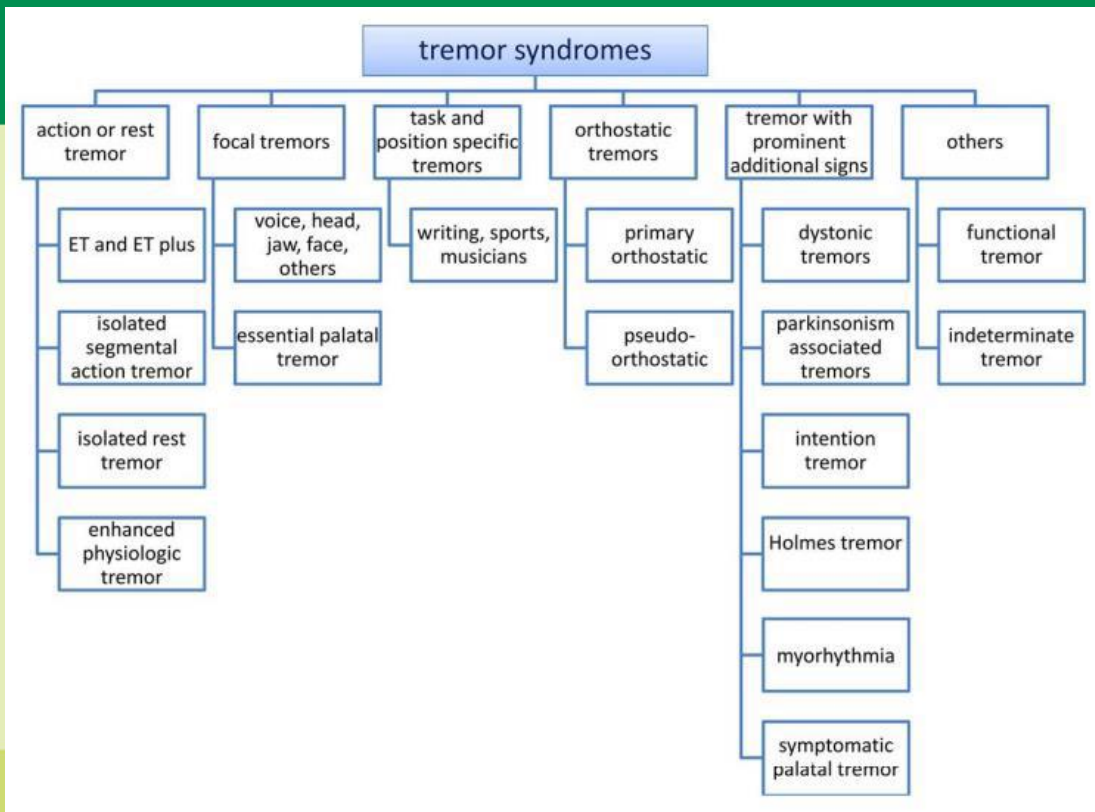
Existe óbito por Parkinson?

A Doença de Parkinson não é comumente a causa direta de óbvvia e não é listada como tal em atestados

Paciente com doença avançada podem falecer devido a complicações diversas

A morbidade da Doença é elevada durante a vida do paciente

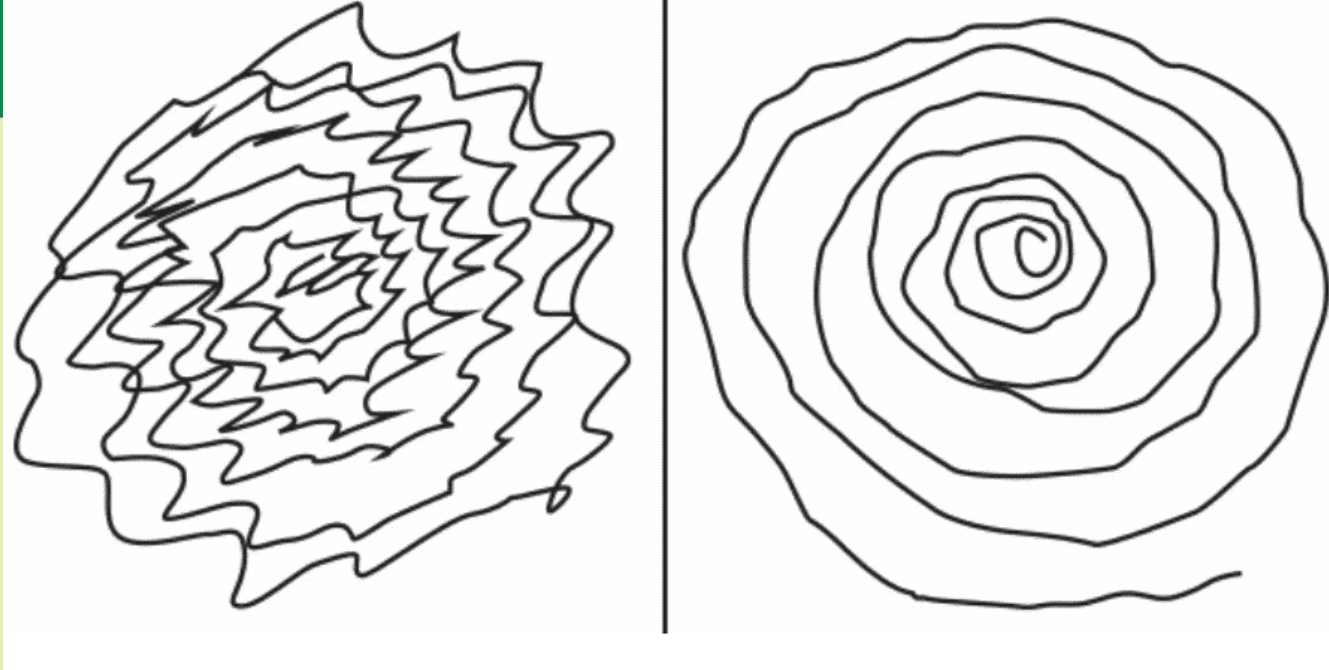
Quando o tremor não é DP



Tremor essencial

- ❖ Tremor de ação isolado dos membros superiores
- ❖ Bilateral
- ❖ Duração de mais de 3 anos
- ❖ Acometimento ou não de outras partes do corpo (cabeça, voz)
- ❖ Sem a presença de outros sinais neurológicos (parkinsonismo, ataxia)
- ❖ Comum melhora com consumo de etanol

Tremor essencial



Espiral de Archimedes

Tratamento medicamentoso da DP

- ❖ 1910: Torquato Torquatti isola a L-dopa da *Vicia faba*
- ❖ 1913: Markus Guggenheim descreve a estrutura química
- ❖ 1938: Peter Holtz descobre a L-dopa decarboxilase
- ❖ 1957: descrição da dopamina em cérebros de mamíferos por Kathleen Montagu, Weil-Melherbe e Bone
- ❖ 1960: Hornykiewicz descreve a perda de dopamina no caudado e putâmen na Doença de Parkinson
- ❖ 1961: Hornykiewicz e Birkmayer publicam clinical trial da reposição dopaminérgica
- ❖ 1963: Hornykiewicz descreve a perda neuronal na substância negra
- ❖ 1967: Cotzias introduz o regime de levodopa em alta dosagem de forma crônica

A brief history of levodopa

Oleh Hornykiewicz



Tratamento medicamentoso

Limitações da levodopa

- ❖ Meia vida curta
- ❖ Surgimento de flutuações motoras (wearing-off, off súbito)
- ❖ Discinesias
- ❖ Intolerância: necessidade da benzerazida ou da carbidopa
- ❖ Sintomas neuropsiquiátricos, disautonomias, sonolência
- ❖ Sintomas não responsivos: disartria, congelamentos da marcha

Tratamento medicamentoso

Outras medicações

- ❖ Formas alternativas da levodopa
- ❖ Inibidores da COMT: Entacapona
- ❖ Agonistas dopaminérgicos: Cabergolina, Pramipexol
- ❖ Inibidores da MAO-B: Rasagilina, Safinamida
- ❖ Amantadina
- ❖ Biperideno*
- ❖ Clozapina

Observação: O tratamento dos sintomas não motores é necessário

Tratamento medicamentoso

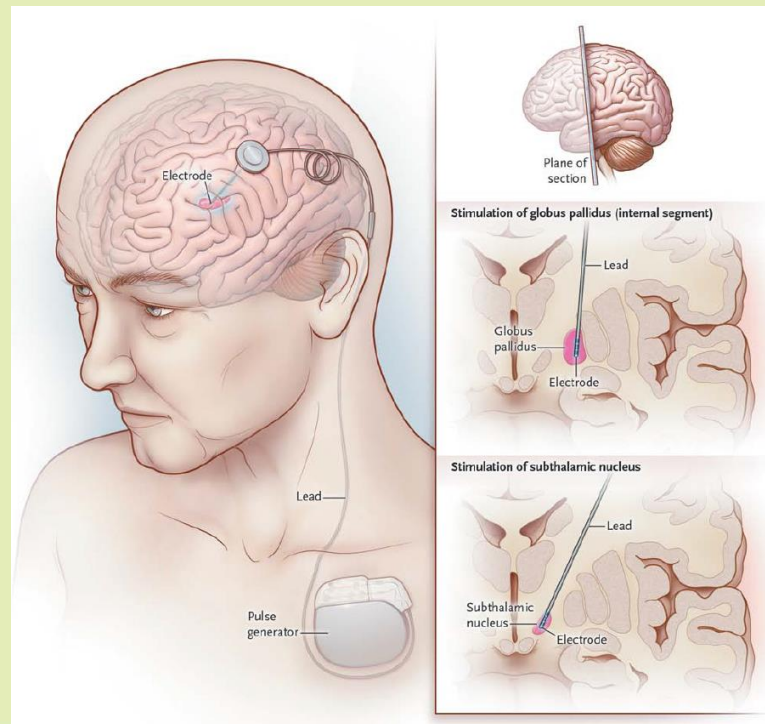
E a Cannabis?

- ❖ Faltam evidências de qualidade adequada para recomendar o uso terapêutico de canabinoides na Doença de Parkinson
- ❖ Perfil de segurança ainda é incerto (CBD puro ou pouco THC parece mais seguro)
- ❖ 1 estudo pequeno com fraca evidência para controle de discinesias pela nabilona
- ❖ No momento, o uso de canabinoides para Doença de Parkinson deve ocorrer apenas em estudos investigacionais ou em casos muito selecionados (p.ex., para controle de ansiedade, dor, náuseas, psicose, distúrbios do sono)

Tratamento cirúrgico

- ❖ Cirurgias ablativas
- ❖ Ablação por ultrassom
- ❖ **Estimulação cerebral profunda (DBS)**
- ❖ Bomba de apomorfina
- ❖ Infusão jejunal de levodopa

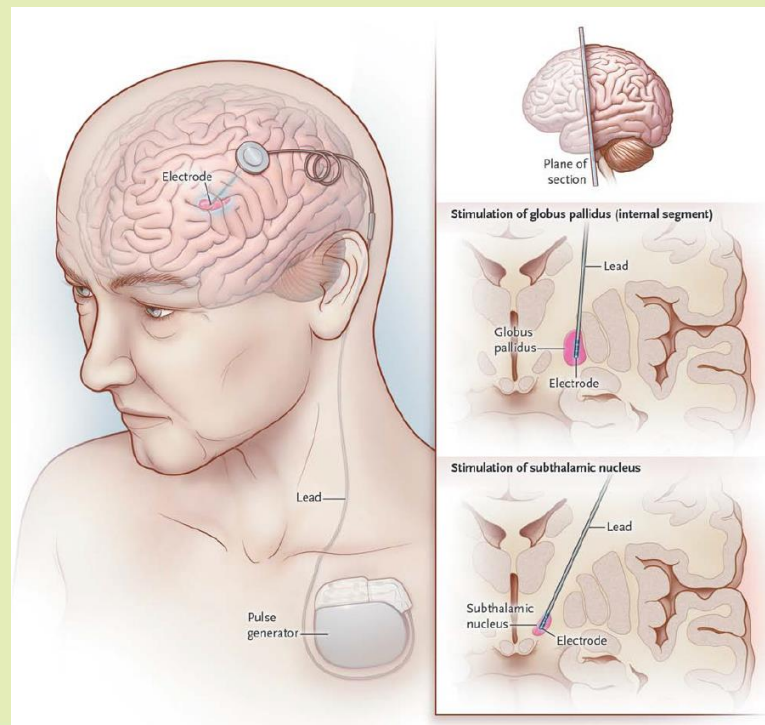
Okun, M. S. (2012). Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. New England Journal of Medicine, 367(16), 1529–1538.



Tratamento cirúrgico

Qual paciente deve (pode) receber o DBS?

- ❖ Não é uma terapia curativa ou isenta de riscos
- ❖ Não há evidências claras que muda a evolução
- ❖ Melhora a qualidade de vida em pontos específicos
- ❖ Melhora: Flutuações motoras, discinesias e tremor refratário
- ❖ O efeito sobre outros sintomas é menor ou inexistente
- ❖ Não deve ser realizada em pacientes com demência
- ❖ Não deve ser realizada em pacientes que já não tem efeito pela levodopa
- ❖ Cautela em paciente com outros sintomas graves



Novidades e pesquisas

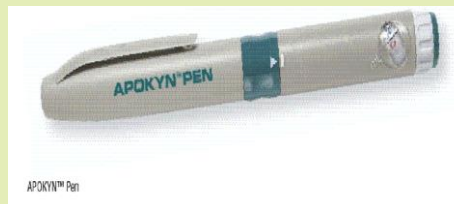
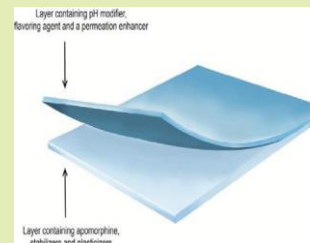
Sintomático ou modificador de evolução da doença?

Novas classes de tratamento

- ❖ Células tronco?
- ❖ Terapias imunes?
- ❖ Ambroxol?

Novas formas de medicações existentes

- ❖ Apomorfina subcutânea de resgate
- ❖ Apomorfina sublingual
- ❖ Levodopa inalatória



Em investigação

JAMA Neurology | **Original Investigation**

Ambroxol for the Treatment of Patients With Parkinson Disease With and Without Glucocerebrosidase Gene Mutations A Nonrandomized, Noncontrolled Trial

Stephen Mullin, PhD, MRCP; Laura Smith, MSc; Katherine Lee, MRes; Gayle D'Souza, MSc; Philip Woodgate, PhD; Josh Elflein, MSc; Jenny Hällqvist, BSc; Marco Toffoli, MD; Adam Streeter, PhD; Joanne Hosking, PhD; Wendy E. Heywood, PhD; Rajeshree Khengar, PhD; Philip Campbell, MRCP; Jason Hehir, BSc; Sarah Cable, BSc; Kevin Mills, PhD; Henrik Zetterberg, PhD, MD; Patricia Limousin, PhD, MD; Vincenzo Libri, MD, FRCP; Tom Foltynie, PhD, MRCP; Anthony H. V. Schapira, MD, DSc, FRCP, FMedSci

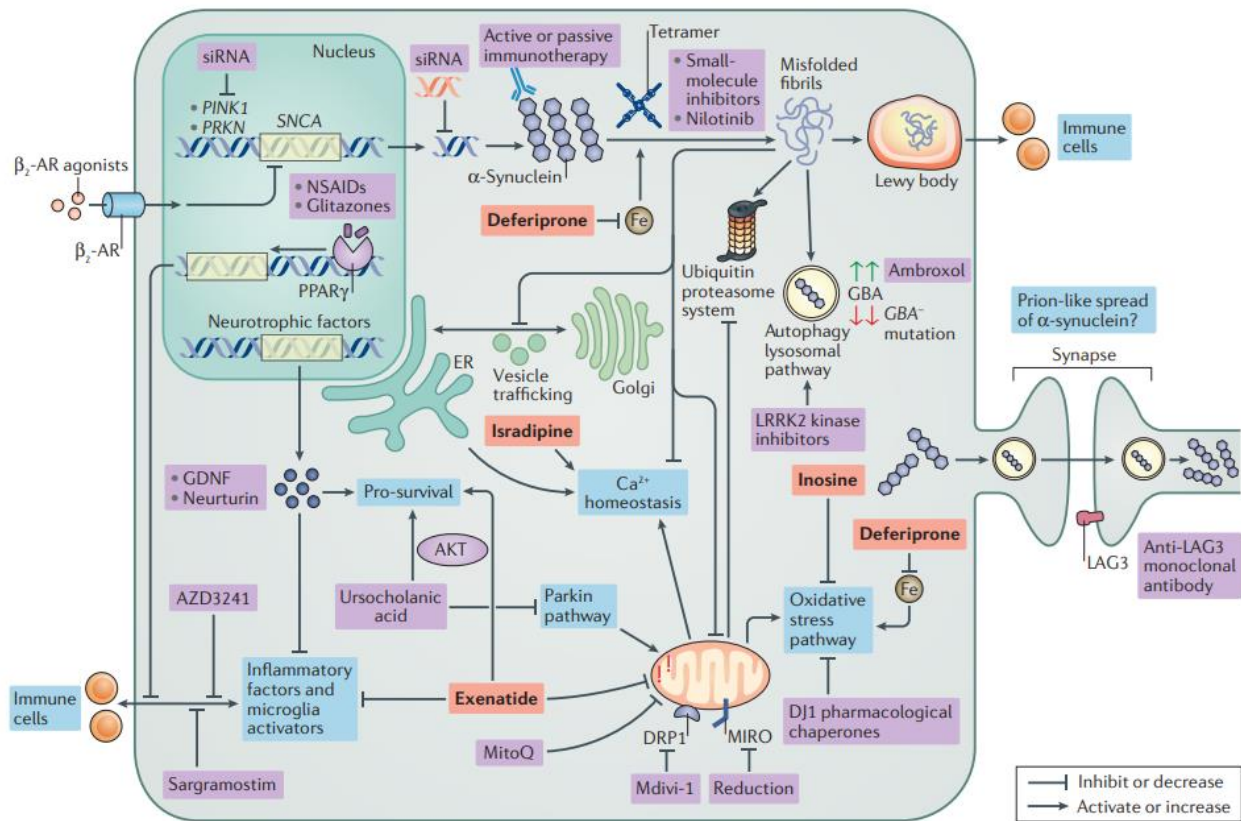
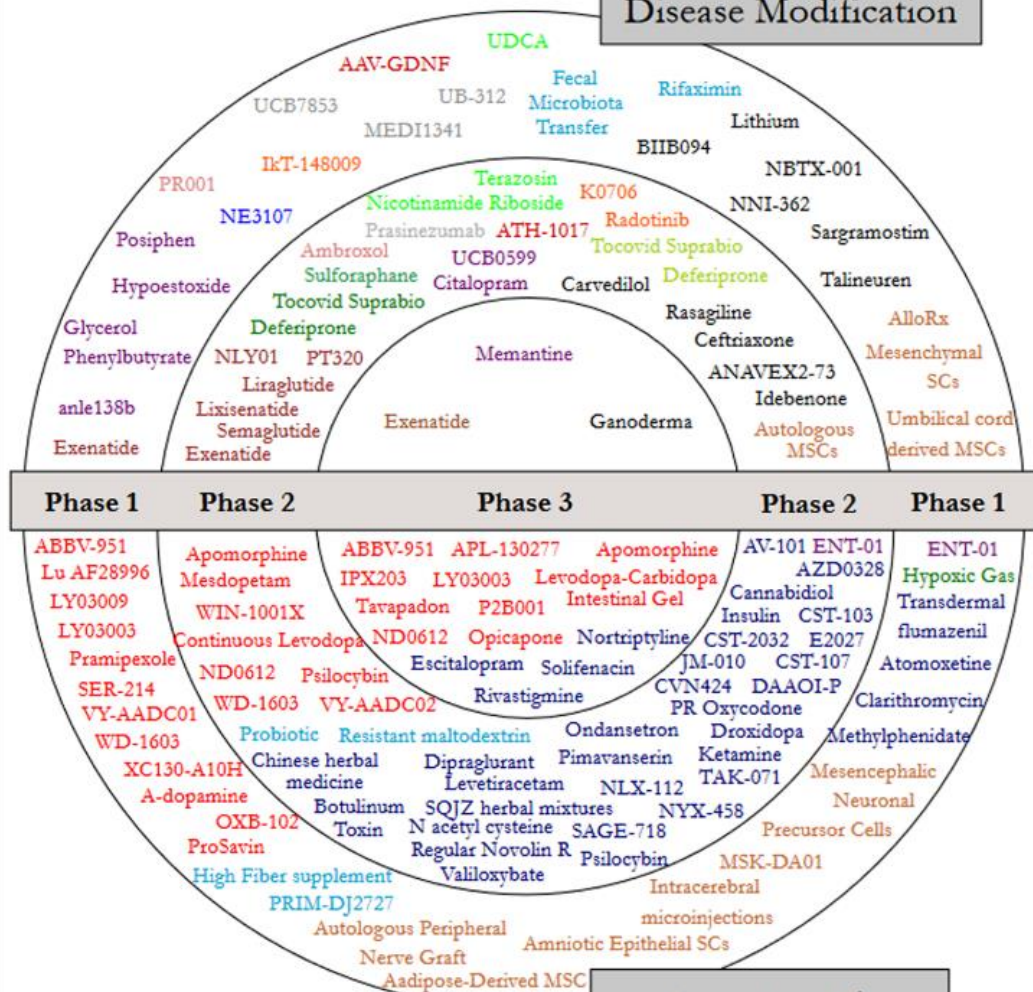


Fig. 1 | Mechanisms of potential therapies for Parkinson disease. Numerous potential therapies for Parkinson disease

Disease Modification



Symptomatic

Dopaminergic symptom relief

ABBV-951 (x3)
APL-130277
Apomorphine (x2)
IPX203
Levodopa-Carbidopa
Intestinal Gel
LY03003
ND0612
Opicapone
P2B001
Tavapadon (x4)

GLP-1R agonists

Exenatide

Non-dopaminergic symptom relief

Nortriptyline & Escitalopram
Rivastigmine
solifenacin

Other

Ganoderma

Targeting alpha synuclein

Memantine

17 agents
in 22 trials
in Phase 3

Phase 3 trials
represent 15%
of all trials



Terapia multidisciplinar

A doença de Parkinson é complexa, acometendo múltiplos circuitos encefálicos e acarretando sintomas diversos

Há evidências de melhora de sintomas e de evolução mais benéfica do quadro para algumas modalidades de terapia

Não se esquecer: Ausência de evidência não é evidência de ausência

Potenciais benefícios adicionais em outras áreas da saúde: proteção contra declínio cognitivo, perfil cardiovascular

É importante individualizar o tratamento

Terapia multidisciplinar

- ❖ Atividades físicas, aeróbica ou de resistência (para todos e precoce?)
- ❖ Treino cognitivo
- ❖ Fisioterapia
- ❖ Fonoaudiologia
- ❖ Terapia ocupacional
- ❖ Psicologia
- ❖ Psiquiatria



Terapia multidisciplinar

Published in final edited form as:

N Engl J Med. 2012 February 9; 366(6): 511–519. doi:10.1056/NEJMoal107911.

Tai Chi and Postural Stability in Patients with Parkinson's Disease

Fuzhong Li, Ph.D., Peter Harmer, Ph.D., M.P.H., Kathleen Fitzgerald, M.D., Elizabeth Eckstrom, M.D., M.P.H., Ronald Stock, M.D., Johnny Galver, P.T., Gianni Maddalozzo, Ph.D., and Sara S. Batya, M.D.

Tai Chi aparenta reduzir a alteração de equilíbrio na DP leve a moderada
Melhora capacidade funcional e reduz quedas

Terapia multidisciplinar

The Impact of Physical Activity on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Systematic Review

Melanie E. Cusso^{1}, Kenneth J. Donald¹ and Tien K. Khoo^{1,2}*

Sintomas não motores, como depressão, apatia, fadiga, cognição e sono tiveram melhora por alguma forma de atividade física

Terapia multidisciplinar



Brain and Cognition
Volume 99, October 2015, Pages 68-77



Enhancing both motor and cognitive functioning in Parkinson's disease: Aerobic exercise as a rehabilitative intervention

C. Duchesne^{a b c} ✉, O. Lungu^{a b d e} ✉, A. Nadeau^{a b c} ✉, M.E. Robillard^{a b} ✉, A. Boré^{a b} ✉, F. Bobeuf^a ✉, A.L. Lafontaine^f ✉, F. Gheysen^g ✉, L. Bherer^{a h} ✉, J. Doyon^{a b c} 👤 ✉

Treinamento físico aeróbico facilita funções executivas e aprendizado, além de promover melhora cardiovascular

Terapia multidisciplinar

Mov Disord. 2015 October ; 30(12): 1657–1663. doi:10.1002/mds.26291.

Exercise Improves Cognition in Parkinson's Disease: the PRET-PD Randomized Clinical Trial

Fabian J. David, PhD¹, Julie A. Robichaud, PT, PhD², Sue E. Leurgans, PhD³, Cynthia Poon, PhD¹, Wendy M. Kohrt, PhD⁴, Jennifer G. Goldman, MD, MS⁵, Cynthia L. Comella, MD⁵, David E. Vaillancourt, PhD⁶, and Daniel M. Corcos, PhD^{1,5}

24 meses de exercícios de resistência progressivos ou aeróbicos podem melhorar atenção e memória operacional em pacientes DP leve a moderada não dementes

Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: A systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years

Franciele Cascaes da Silva^{1*}, Rodrigo da Rosa Iop¹, Laiana Cândido de Oliveira¹, Alice Mathea Boll¹, José Gustavo Souza de Alvarenga², Paulo José Barbosa Gutierrez Filho², Lídia Mara Aguiar Bezerra de Melo², André Junqueira Xavier³, Rudney da Silva¹

- ❖ Programas de atividade física promovem efeitos positivos e significativas na função cognitiva global, velocidade de processamento, atenção sustentada, flexibilidade mental em paciente portadores de DP em estágio leve a moderada (6 anos de diagnóstico clínico).
- ❖ Treino em esteira 3x/semana, 60 minutos/sessão, por 24 semanas, produziu melhores resultados.

Long-term Effect of Regular Physical Activity and Exercise Habits in Patients With Early Parkinson Disease

Kazuto Tsukita, MD, Haruhi Sakamaki-Tsukita, MD, and Ryosuke Takahashi, MD, PhD

Neurology® 2022;98:e859-e871. doi:10.1212/WNL.00000000000013218

Correspondence

Dr. Tsukita

kazusan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Níveis moderados de atividade física regular com o passar do tempo se associaram a deterioração mais lenta da postura e da instabilidade postural, das atividades de vida diárias e velocidade de processamento, em paciente com DP.

No longo prazo, a manutenção de elevados níveis de atividade física regular foi fortemente associada a um melhor curso clínico da Doença de Parkinson, com cada tipo de atividade física tendo diferentes efeitos.

Review

The Universal Prescription for Parkinson's Disease: Exercise

Jay L. Alberts^{a,b,*} and Anson B. Rosenfeldt^a

Recomendações:

- ❖ Exercícios aeróbicos 3x/semana, 30-40 min, 60-80% da FC reserva ou 70-85% da FC máxima
- ❖ Alcançar 14-17 numa escala de 20 pontos de percepção do esforço

Quem tem Unimed tem mais.

