

TRATADO DE NEUROLOGIA CLÍNICA E CIRÚRGICA



1ª Edição

Editores

Dr. André Giacomelli Leal

Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

Dr. Ricardo Ramina

Colaboradores

Dr. Flávio Leitão Filho

Dr. Roberto Alexandre Dezena

Dr. Samuel Simis

Dr. Murilo Sousa de Meneses

Dr. José Marcus Rotta

Atena
Editora
Ano 2022

TRATADO DE NEUROLOGIA CLÍNICA E CIRÚRGICA



Editores

Dr. André Giacomelli Leal

Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

Dr. Ricardo Ramina

Colaboradores

Dr. Flávio Leitão Filho

Dr. Roberto Alexandre Dezena

Dr. Samuel Simis

Dr. Murilo Sousa de Meneses

Dr. José Marcus Rotta

1ª Edição

Atena
Editora
Ano 2022

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremona

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

Shutterstock

Edição de arte

Gabriela Jardim Bonet

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Biológicas e da Saúde

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Tratado de neurologia clínica e cirúrgica

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Bruno Oliveira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Editores: André Giacomelli Leal
Paulo Henrique Pires de Aguiar
Ricardo Ramina
Colaboradores: Roberto Alexandre Dezena
Samuel Simis
Murilo Souza de Menezes
José Marcus Rotta

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
T776	Tratado de neurologia clínica e cirúrgica / Editores André Giacomelli Leal, Paulo Henrique Pires de Aguiar, Ricardo Ramina. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0134-6 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.346221304 1. Neurologia. I. Leal, André Giacomelli (Editor). II. Aguiar, Paulo Henrique Pires de (Editor). III. Ramina, Ricardo (Editor). IV. Título. CDD 612.8
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

EDITORES

Dr. André Giacomelli Leal

Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

Dr. Ricardo Ramina

COLABORADORES

Dr Flávio Leitão Filho

Dr. Roberto Alexandre Dezena

Dr. Samuel Simis

Dr. Murilo Sousa de Meneses

Dr. José Marcus Rotta

COLABORADORES ACADÊMICOS

Cindy Caetano da Silva

Emilly Marien Dias da Silva de Souza

Júlia Lins Gemir

Kamila Blaka

Lauanda Raíssa Reis Gamboge

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Pedro Schmidt dos Reis Matos Figueiredo

Rafael Peron Carapeba

Thomás Rocha Campos

Vinícios Ribas dos Santos

APRESENTAÇÃO

Após três anos de trabalho, o Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica da Academia Brasileira de Neurocirurgia – ABNC está pronto. Uma obra importante, que reuniu os melhores neurocirurgiões e neurologistas brasileiros, em prol do crescimento e desenvolvimento da nossa querida Academia.

Com 62 capítulos sobre diversos tópicos em Neurologia clínica e cirúrgica, cuidadosamente escritos por especialistas em suas devidas áreas, contém 15 seções, cobrindo os seguintes temas: história da Neurologia, neuroanatomia básica, semiologia e exames complementares, doenças vasculares, doenças desmielinizantes, doenças dos nervos periféricos e neuromusculares, distúrbios do movimento, cefaleia e epilepsia, demências e distúrbios cognitivos, neoplasias, dor e espasticidade, transtorno do sono, neurointensivismo, doenças neurológicas na infância e outros.

Destinada a acadêmicos de medicina, residentes, neurologistas e neurocirurgiões, esta obra promete fornecer um conteúdo altamente especializado, para uma ótima revisão e aprofundamento sobre esses assuntos.

Este livro é um espelho que reflete a toda a grande potência que o Brasil é em Neurologia e Neurocirurgia.

Prof. Dr. André Giacomelli Leal

PREFÁCIO

Este *Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica* surge num importante momento das áreas da neurociência. Elaborar o diagnóstico neurológico correto sempre representou para o médico um desafio intelectual desde os primórdios das ciências neurológicas modernas no século XVII e, para o paciente, preocupação e ansiedade sobre o curso de sua enfermidade. No passado, a neurologia clínica era uma ciência de doenças interessantes, porém muitas vezes intratáveis, praticada pelo fascínio especial da “estética do diagnóstico”. A neurologia cirúrgica, por sua vez, ainda embrionária no início do século passado, foi por muitas décadas frustrada, exibindo um altíssimo índice de mortalidade e morbidade, incompatível com uma medicina que cura e alivia as enfermidades. Felizmente, essa situação mudou fundamentalmente nas últimas décadas. As ciências neurológicas estão se tornando cada vez mais atraentes, ao ver o tratamento como o ponto central da verdadeira tarefa médica, e sua eficiência terapêutica. Exemplos incluem as doenças vasculares do sistema nervoso, as neoplasias benignas e malignas do sistema nervoso, as doenças dos nervos periféricos, o tratamento de epilepsia, dos distúrbios do movimento, da demência e distúrbios cognitivos, da dor e da espasticidade, bem como do sono, sem mencionar os avanços no neurointensivismo.

Neste contexto, o presente *Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica* surge como uma obra imprescindível para o conhecimento do estado da arte das múltiplas áreas da neurociência. Escrito por especialistas de excelência científica e profissional, este livro toma corpo numa ordem de grandes capítulos sobre quadros clínicos e sintomas relacionados a problemas, guiando o leitor a encontrar rapidamente o caminho para a seleção terapêutica específica. Os capítulos são divididos em seções de conhecimentos gerais em história da neurologia, neuroanatomia básica, e semiologia e exames complementares. Estes são seguidos de capítulos sobre quadros clínicos e doenças do sistema nervoso.

Apesar do grande número de autores contribuintes deste livro, souberam os Editores realizar um trabalho exemplar ao conseguir dar a este *Tratado* uma estrutura uniforme e didática sobre o patomecanismo e os princípios terapêuticos em discussão dos estudos de terapia mais importantes da atualidade.

Enfim, estamos perante uma obra que não deve faltar na biblioteca daqueles interessados no estudo das áreas médicas e cirúrgicas neurológicas, e de todos os demais que desejam um livro de terapia neurológica que funcione como ferramenta concreta de auxílio nas consultas do dia-a-dia.

Prof. Dr. Marcos Soares Tatagiba
Cátedra em Neurocirurgia
Diretor do Departamento de Neurocirurgia
Universidade Eberhard-Karls de Tübingen
Alemanha

SUMÁRIO

PARTE 1 - HISTÓRIA DA NEUROLOGIA E CONSIDERAÇÕES GERAIS

CAPÍTULO 1..... 1

HISTÓRIA DA NEUROLOGIA

Hélio A. Ghizoni Teive

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213041>

PARTE 2 - NEUROANATOMIA BÁSICA

CAPÍTULO 2..... 12

NEUROANATOMIA DOS SULCOS E GIROS CEREBRAIS

Vanessa Milanese Holanda Zimpel

Natally Santiago

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213042>

CAPÍTULO 3..... 20

NEUROANATOMIA FUNCIONAL DO CÓRTEX CEREBRAL

Hugo Leonardo Doria-Netto

Raphael Vicente Alves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213043>

CAPÍTULO 4..... 49

ANATOMIA DA MEDULA ESPINHAL

Luiz Roberto Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213044>

PARTE 3 - SEMIOLOGIA E EXAMES COMPLEMENTARES

CAPÍTULO 5..... 55

SEMIOLOGIA NEUROLÓGICA

Alexandre Souza Bossoni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213045>

CAPÍTULO 6..... 77

ELETRONEUROMIOGRAFIA

Maria Tereza de Moraes Souza Nascimento

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213046>

CAPÍTULO 7..... 87

INTERPRETAÇÃO DO EXAME DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Helio Rodrigues Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213047>

CAPÍTULO 8.....	95
DOPPLER TRANSCRANIANO	
Rafaela Almeida Alquéres	
Victor Marinho Silva	
Pamela Torquato de Aquino	
Marcelo de Lima Oliveira	
Edson Bor Seng Shu	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213048	
CAPÍTULO 9.....	104
ECODOPPLER VASCULAR DE VASOS CERVICAIS	
Cindy Caetano da Silva	
Daniel Wallbach Peruffo	
Samir Ale Bark	
Viviane Aline Buffon	
Robertson Alfredo Bodanese Pacheco	
Sérgio Souza Alves Junior	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213049	
CAPÍTULO 10.....	118
ELETROENCEFALOGRAMA	
Bruno Toshio Takeshita	
Elaine Keiko Fujisao	
Caroliny Trevisan Teixeira	
Pedro Andre Kowacs	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130410	
CAPÍTULO 11.....	126
POTENCIAIS EVOCADOS	
Adauri Bueno de Camargo	
Vanessa Albuquerque Paschoal Aviz Bastos	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130411	
CAPÍTULO 12.....	137
LINGUAGEM – DISTÚRBIOS DA FALA	
André Simis	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130412	
PARTE 4 - DOENÇAS VASCULARES DO SISTEMA NERVOSO	
CAPÍTULO 13.....	144
ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO	
Alexandre Luiz Longo	

Maria Francisca Moro Longo
Carla Heloisa Cabral Moro
Dara Lucas de Albuquerque
Pedro S. C. Magalhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130413>

CAPÍTULO 14..... 169

EMBOLIA PARADOXAL

Vanessa Rizelio
Kristel Larisa Back Merida

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130414>

CAPÍTULO 15..... 181

TRATAMENTO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO AGUDO

André Giacomelli Leal
Jorge Luis Novak Filho
Sarah Scheuer Texeira
Camila Lorenzini Tessaro
Pedro Henrique Araújo da Silva
Matheus Kahakura Franco Pedro
Murilo Sousa de Meneses

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130415>

CAPÍTULO 16..... 194

VASCULITES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Leandro José Haas
Bernardo Przysieszny

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130416>

CAPÍTULO 17..... 208

VASOCONSTRIÇÃO ARTERIAL CEREBRAL REVERSÍVEL

Gisela Tinone

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130417>

CAPÍTULO 18..... 210

DISSECÇÃO ARTERIAL CERVICAL EXTRACRANIANA

Rafael Brito Santos
Albedy Moreira Bastos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130418>

CAPÍTULO 19..... 223

TROMBOSE DOS SEIOS VENOSOS

Alexandre Bossoni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130419>

CAPÍTULO 20.....233

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO HIPERTENSIVO

Renata Faria Simm

Alexandre Pingarilho

Giovanna Zambo Galafassi

Fernanda Lopes Rocha Cobucci

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130420>

CAPÍTULO 21.....237

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Vitor Nagai Yamaki

Guilherme Marconi Guimarães Martins Holanda

Eberval Gadelha Figueiredo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130421>

CAPÍTULO 22.....248

ANEURISMAS INTRACRANIANOS

Matheus Kahakura Franco Pedro

André Giacomelli Leal

Murilo Sousa de Meneses

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130422>

CAPÍTULO 23.....260

MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS CEREBRAIS

Marco Antonio Stefani

Apio Claudio Martins Antunes

Lucas Scotta Cabral

Eduarda Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130423>

PARTE 5 - DOENÇAS DESMIELINIZANTES

CAPÍTULO 24.....273

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Henry Koiti Sato

Matheus Pedro Wasem

Hanaiê Cavalli

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130424>

CAPÍTULO 25.....	284
ESCLEROSE MÚLTIPLA	
Douglas Kazutoshi Sato	
Cássia Elisa Marin	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130425	
CAPÍTULO 26.....	304
NEUROMIELITE ÓPTICA	
Mario Teruo Sato	
Duana Bicudo	
Henry Koiti Sato	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130426	
PARTE 6 - DOENÇAS DOS NERVOS PERIFÉRICOS, DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR E MUSCULAR	
CAPÍTULO 27.....	327
EXAME FÍSICO DO PLEXO BRAQUIAL	
Francisco Flávio Leitão de Carvalho Filho	
Raquel Queiroz Sousa Lima	
Francisco Flávio Leitão de Carvalho	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130427	
CAPÍTULO 28.....	346
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA	
Frederico Mennucci de Haidar Jorge	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130428	
CAPÍTULO 29.....	359
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	
Eduardo Estephan	
Vinicius Hardoim	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130429	
CAPÍTULO 30.....	368
MIASTENIA <i>GRAVIS</i>	
Camila Speltz Perussolo	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130430	
CAPÍTULO 31.....	386
MIOPATIAS	
Leonardo Valente Camargo	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130431	

PARTE 7 - DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

CAPÍTULO 32.....402

DOENÇA DE PARKINSON

Hélio A. Ghizoni Teive

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130432>

CAPÍTULO 33.....417

COREIA, TREMOR E OUTROS MOVIMENTOS ANORMAIS

Jacy Bezerra Parmera

Thiago Guimarães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130433>

CAPÍTULO 34.....440

DISTONIA

Natasha Consul Sgarioni

Beatriz A Anjos Godke Veiga

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130434>

CAPÍTULO 35.....452

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DISTONIA

Paulo Roberto Franceschini

Bernardo Assumpção de Mônaco

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130435>

PARTE 8 - CEFALEIA E EPILEPSIA

CAPÍTULO 36.....473

CEFALEIAS

Paulo Sergio Faro Santos

Pedro André Kowacs

Olga Francis Pita Chagas

Marco Antonio Nihl

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130436>

CAPÍTULO 37.....500

EPILEPSIA

Elaine Keiko Fujisao

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130437>

PARTE 9 - DEMÊNCIA E DISTÚRBIOS COGNITIVOS

CAPÍTULO 38.....509

DEMÊNCIAS

Fábio Henrique de Gobbi Porto

Alessandra Shenandoa Heluani

Guilherme Kenzzo Akamine

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130438>

CAPÍTULO 39.....524

DOENÇA DE ALZHEIMER

Raphael Ribeiro Spera

Bruno Diógenes Iepsen

Tarcila Marinho Cippiciani

Renato Anghinah

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130439>

CAPÍTULO 40.....536

HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL

Amanda Batista Machado

Marcela Ferreira Cordellini

Hamzah Smaili

Sonival Cândido Hunevicz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130440>

PARTE 10 - NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO

CAPÍTULO 41.....548

VISÃO GERAL DAS NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Carlos Alexandre Martins Zicarelli

Daniel Cliquet

Isabela Caiado Caixeta Vencio

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130441>

CAPÍTULO 42.....563

NEOPLASIAS PRIMÁRIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Erasmus Barros da Silva Jr

Ricardo Ramina

Gustavo Simiano Jung

Afonso Aragão

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130442>

CAPÍTULO 43.....575

TUMORES DE BASE DO CRÂNIO

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Giovanna Zambo Galafassi

Roberto Alexandre Dezena

Saleem Abdulrauf

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130443>

CAPÍTULO 44.....587

TUMORES INTRARRAQUIANOS

Paulo de Carvalho Jr.

Arya Nabavi

Paulo de Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130444>

CAPÍTULO 45.....609

CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA DOS TUMORES DO SNC E DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Ligia Maria Barbosa Coutinho

Arlete Hilbig

Francine Hehn Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130445>

PARTE 11 - DOR E ESPASTICIDADE

CAPÍTULO 46.....636

DOR

Pedro Antônio Pierro Neto

Giovanna Galafassi

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130446>

CAPÍTULO 47.....653

ESPASTICIDADE

Bernardo Assumpção de Monaco

Paulo Roberto Franceschini

Manoel Jacobsen Teixeira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130447>

CAPÍTULO 48.....666

NEUROMODULAÇÃO

Marcel Simis

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130448>

PARTE 12 - TRANSTORNO DO SONO

CAPÍTULO 49.....673

DISTÚRBIOS DO SONO

Leonardo Condé

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130449>

PARTE 13 -PRINCÍPIOS EM NEUROINTENSIVISMO

CAPÍTULO 50.....686

NEUROINTENSIVISMO

Ana Maria Mendes Ferreira

Jakeline Silva Santos

Alysson Alves Marim

Tiago Domingos Teixeira Rincon

Kaio Henrique Viana Gomes

Guilherme Perez de Oliveira

Eduardo de Sousa Martins e Silva

Tamires Hortêncio Alvarenga

Gabriella Gomes Lopes Prata

João Pedro de Oliveira Jr.

Fernando Henrique dos Reis Sousa

Thiago Silva Paresoto

Luiz Fernando Alves Pereira

Gustavo Branquinho Alberto

Lívia Grimaldi Abud Fujita

Roberto Alexandre Dezena

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130450>

CAPÍTULO 51.....701

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA

Gustavo Sousa Noletto

João Gustavo Rocha Peixoto Santos

Wellingson Silva Paiva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130451>

CAPÍTULO 52.....713

TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

Robson Luis Oliveira de Amorim

Daniel Buzaglo Gonçalves

Bruna Guimarães Dutra

Henrique Martins

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130452>

CAPÍTULO 53.....729

TRAUMATISMO RAQUIMEDULAR

Jerônimo Buzetti Milano

Heloísa de Fátima Sare

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130453>

CAPÍTULO 54.....739

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS ÀS INTOXICAÇÕES EXÓGENAS E AOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS

André E. A. Franzoi

Gustavo C. Ribas

Isabelle P. Bandeira

Letícia C. Breis

Marco A. M. Schlindwein

Marcus V. M. Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130454>

CAPÍTULO 55.....765

TRATAMENTO CIRÚRGICO DO INFARTO ISQUÊMICO MALIGNO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA. INDICAÇÕES E LIMITAÇÕES DA CRANIOTOMIA DESCOMPRESSIVA

Ápio Antunes

Rafael Winter

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Marco Stefani

Mariana Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130455>

CAPÍTULO 56.....775

TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE. PAPEL DA CRANIOTOMIA DESCOMPRESSIVA

Ápio Claudio Martins Antunes

Marco Antonio Stefani

Rafael Winter

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Mariana Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130456>

CAPÍTULO 57.....784

INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Danielle de Lara

João Guilherme Brasil Valim

Sheila Wayszceyk

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130457>

PARTE 14 - DOENÇAS NEUROLÓGICAS DA INFÂNCIA

CAPÍTULO 58.....798

SEMIOLOGIA NEUROLÓGICA PEDIÁTRICA

Matheus Franco Andrade Oliveira

Juliana Silva de Almeida Magalhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130458>

CAPÍTULO 59.....807

HIDROCEFALIA NA INFÂNCIA

Tatiana Protzenko

Antônio Bellas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130459>

CAPÍTULO 60.....817

PARALISIA CEREBRAL INFANTIL

Simone Amorim

Juliana Barbosa Goulardins

Juliana Cristina Fernandes Bilhar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130460>

PARTE 15 - OUTROS

CAPÍTULO 61.....838

A NEUROPSICOLOGIA NOS TRATAMENTOS NEUROCIRÚRGICOS

Samanta Fabricio Blattes da Rocha

Rachel Schlindwein-Zanini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130461>

CAPÍTULO 62.....853

APLICAÇÕES CLÍNICAS DE MODELOS DE MANUFATURA ADITIVA EM NEUROCIRURGIA

André Giacomelli Leal

Lorena Maria Dering

Matheus Kahakura Franco Pedro

Beatriz Luci Fernandes

Mauren Abreu de Souza

Percy Nohama

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130462>

SOBRE OS EDITORES867

SOBRE OS COLABORADORES E AUTORES.....868

PARTE 7
DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

Hélio A. Ghizoni Teive

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa, progressiva, de causa ainda idiopática, que é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, após a doença de Alzheimer¹⁻³. Tem uma incidência estimada entre 4,9 a 26 casos por 100.000, e uma prevalência de 102 a 190 casos por 100.000, acometendo cerca de 2% das pessoas com idade superior a 65 anos¹⁻⁷. Do ponto de vista histórico, a DP foi descrita em 1817, portanto há mais de 200 anos, por James Parkinson (1755-1824), um apotecário inglês que ficou famoso mundialmente, após a publicação de uma monografia clássica intitulada “*An Essay on the Shaking Palsy*”^{8,9}. (Figura 1) Coube ao Professor Jean-Martin Charcot (Figura 2)

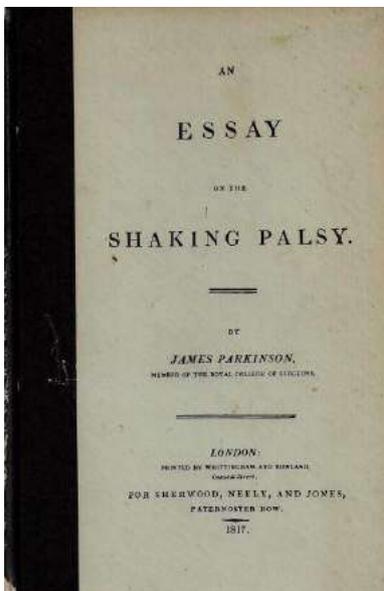


Figura 1: James Parkinson – “An essay on the shaking palsy” (1817).

Fonte: Acervo pessoal do autor, 2021.



Figura 2: Professor Jean-Martin Charcot (1825-1893).

Fonte: Acervo pessoal do autor, 2021.

Considerado o pai da neurologia moderna, a melhor definição do quadro clínico bem como do primeiro tratamento para a DP, com uso de uma medicação anticolinérgica^{10,11}. A Tabela 1 mostra as principais contribuições científicas do Professor Charcot no estudo da DP. Em 2017, Li e Le, e também Przedborski, publicaram dois artigos importantes, em que enfatizaram as principais contribuições na pesquisa sobre a DP, nos 200 anos de história desde a sua descrição por James Parkinson, em 1817^{12,13}. Excetuando-se as contribuições de Parkinson e de Charcot, já descritas previamente, pode-se ressaltar a contribuição de Édouard Brissaud, discípulo de Charcot, que no ano de 1899 sugeriu que a DP estaria relacionada com dano da substância negra^{12,13}. Já em 1912, Fredrik

Lewy descobriu a presença de corpos de inclusão citoplasmática na substância negra, que seriam posteriormente denominadas de corpos de Lewy, por Konstantin Tretiakoff, em 1919^{12,13}. No ano de 1958, Arvid Carlson fez a primeira demonstração da ação da dopamina no cérebro, como um neurotransmissor. No ano seguinte, em 1960, Oleh Hornykiewicz descobriu a redução dos níveis da dopamina ao nível do corpo estriado dos pacientes com DP^{12,13}. Depois desta descoberta ele sugeriu ao seu colega Walther Birkmayer o uso de levodopa em pacientes com DP. Estratégia esta que também foi utilizada por outros como George Cotzias e Melvin Yahr^{12,13}. Posteriormente, no de 1961, a levodopa foi utilizada com eficácia no tratamento da DP por André Barbeau. No ano de 1967, George Cotzias utilizou pela primeira a combinação de levodopa associada com um inibidor da dopa-descarboxilase periférica, com melhora da eficácia do tratamento da DP^{12,13}. Neste mesmo ano de 1967, Melvin Yahr e Margareth Hoehn, estabeleceram os estágios evolutivos da DP (H & Y – I a V)¹²⁻¹⁴. Nos anos de 1970 e 1974, George Cotzias e Donald Calne realizaram estudos com uso, pela primeira vez, de apomorfina e de bromocriptina (um agonista dopaminérgico), respectivamente, no tratamento de pacientes com DP^{12,13}. No início dos anos 80, William Langston e Irwin Kopin encontraram uma causa da DP, relacionada com o meio ambiente (intoxicação pelo MPTP), com a descrição de quadros de parkinsonismo em jovens estudantes universitários viciados em drogas^{12,13}. No ano de 1997, foi realizada por Spillantini e colegas a identificação das principais proteínas que compõem os corpos de Lewy, sendo a α -sinucleína a mais importante.^{12,13} Ainda em 1997, Mihael Polymeropoulos descobriu os primeiros casos de DP em famílias oriundas da Itália, relacionadas com a presença de mutações genéticas (o gene da α -sinucleína, definido como SNCA ou PARK 1)^{12,13}. Outro marco importante no tratamento da DP, surgiu no ano de 1987, quando Alim-Louis Benabid introduziu o tratamento neurocirúrgico, com a estimulação cerebral profunda (DBS)^{12,13}. No ano de 2003, Heiko Braak *et al.* formularam uma nova hipótese etiopatogênica da

DP, com a publicação de um estudo de necrópsia em que os autores identificaram os estágios patológicos evolutivos da DP, caracterizando o acometimento inicial do nervo vago, da medula oblonga e da ponte, antes do acometimento do mesencéfalo/substância negra (estágios de I a VI)^{12,13,15}. Esta descoberta permitiu a definição dos chamados sinais pré-motores da DP, como a hiposmia, a obstipação, o distúrbio comportamental do sono REM e a depressão (conhecidos como sinais preditivos da DP)^{15,16}. Finalmente, nos anos de 2014 e 2016, foram publicados vários estudos, como os de Guo e de Mao, enfatizando uma nova hipótese de transmissão da DP, com um mecanismo transmissão da proteína α -sinucleína via célula-célula, de forma semelhante ao que ocorre nas doenças priônicas^{12,13}. Desde então, o eixo intestino-cerebral (com a detecção precoce da presença da proteína α -sinucleína no sistema nervoso entérico) tem sido aventado como o principal sistema relacionado com a etiopatogenia da DP^{12,13,17-19} (Tabela 2). Por fim, deve-se lembrar também de importantes contribuições clínicas dos professores C. David Marsden, já falecido, um dos neurocientistas mais produtivos do século XX, e do Professor Andrew J. Lees, outro neurocientista de destaque mundial, ambos do *National Hospital for Neurology and Neurosurgery*, e do *University College of London*, em Londres, da Inglaterra, no Reino Unido²⁰⁻²³. O professor Marsden contribuiu de forma significativa com as pesquisas relacionadas à etiopatogenia da DP, em particular, com estudos sobre estresse oxidativo, defeitos no complexo 1 da mitocôndria, e estudos bioquímicos, além da sua participação na criação do banco de cérebro de Londres^{20,22,23}. Já o professor Lees foi considerado recentemente como o pesquisador da área de distúrbios do movimento, com maior número de citações de artigos relevantes relacionados com a DP²¹⁻²³. Lees tem inúmeras importantes contribuições no conhecimento da DP, em particular os estudos com o banco de cérebro de Londres, e as correlações clínico-patológicas, que definiram de forma mais adequada a evolução natural da doença²¹.

1- Sugestão do nome “doença de Parkinson”
2- Definição e caracterização do tremor como sinal cardinal da DP
3- Diagnóstico diferencial do tremor da DP, do tremor senil (tremor essencial) e da esclerose múltipla
4- O tremor da DP não costuma acometer a cabeça
5- Descrição da instabilidade postural da DP (“Pull test”)
6- Presença de micrografia
7- Definição da disartria e da hipofonia
8- Descrição da rigidez muscular
9- Definição da bradicinesia
10- Definição da ausência de fraqueza muscular
11- Definição da presença de disfunção cognitiva
12- Primeiro tratamento medicamentoso (Uso de alcaloides de beladona/hioscinamida (uma medicação anti-colinérgica))

Tabela 1: Principais contribuições de Charcot na DP.

Fonte: Adaptado de Goetz, 1986¹⁰.

Autor	Ano	Contribuição
James Parkinson	1817	Monografia clássica sobre a DP
Jean-Martin Charcot	1872	Descrição dos sinais clínicos da DP
Édouard Brissaud	1899	Sugestão do envolvimento da SN na DP
Frederik Lewy	1912	Corpúsculos de inclusão na SN
Konstantin Tretiakoff	1919	Definição dos corpos de Lewy na SN
Arvid Carlsson	1958	Estudos sobre a dopamina cerebral
Oleh Hornykiewicz	1960	Níveis reduzidos de dopamina no estriado
André Barbeau	1967	Uso de levodopa em pacientes com DP
George Cotzias	1967	Uso de levodopa em combinação com inibidor da dopa-decarboxilase periférica
Melvin Yahr & Margareth Hoehn	1967	Estadiamento da DP
Alim-Louis Benabid	1987	Uso de DBS na DP
William Langston <i>et al.</i>	1983	Relação da DP e uso de drogas (MPTP)
Spillantini <i>et al.</i>	1997	Descoberta da α -sinucleína nos corpos de Lewy
Mihael Polymeropoulos	1997	Descoberta do primeiro gene da DP (SNCA)
Heiko Braak	2003	Estágios neuropatológicos da DP
Guo <i>et al.</i>	2014	Hipótese priônica da DP
Mao <i>et al.</i>	2016	Hipótese priônica da DP
Vários autores	2017-2020	Eixo intestino-cerebral na origem da DP

Tabela 2: Principais contribuições no estudo da DP nos séculos XIX, XX e XXI.

DP = doença de Parkinson; SN = substância negra.

Fonte: Adaptado de Teive, 1998¹¹; e, Li e Le, 2017¹².

Na atualidade, a DP é considerada uma enfermidade multisistêmica, com comprometimento de vários sistemas monoaminérgicos (dopaminérgico, noradrenérgico, colinérgico e serotoninérgico)¹⁻⁷. A ideia prévia de que a etiopatogenia da DP estaria relacionada somente com a perda neuronal progressiva da parte compacta da substância negra do mesencéfalo, com o subsequente déficit dopaminérgico, e a disfunção nigro-estriatal, levando ao aparecimento dos clássicos sinais motores, bradicinesia, rigidez muscular, tremor de repouso e, posteriormente, instabilidade postural, tem se modificado substancialmente¹⁻⁶. Na atualidade, pode-se correlacionar a evolução da DP, com o seu cortejo sintomático clássico, incluindo também os chamados sinais e sintomas não-motores, com os estágios neuropatológicos propostos, em 2003, por Braak *et al.*¹⁵. Estes autores definiram em um estudo neuro-patológico bem delineado, que a DP apresenta seis estágios evolutivos, com início da enfermidade ao nível da medula oblonga (núcleo motor dorsal do nervo vago) e, também, do bulbo olfatório, e posterior difusão para a ponte (estágio 2), mesencéfalo (estágio 3) até acometer as áreas corticais (estágios 4, 5, e 6)³. De acordo com o estudo de Braak *et al.*, a DP, com o seu marcador neuropatológico definido como uma sinucleinopatia, acometeria vários sistemas mono-aminérgicos, incluindo assim os sistemas noradrenérgico (com o aparecimento do distúrbio comportamental do sono REM), serotoninérgico (depressão), dopaminérgico (síndrome rígido-acinética) e também colinérgico (disfunção cognitiva)^{15,16}. Em relação ao processo etiopatogênico da DP, várias considerações devem ser feitas, com ênfase as possíveis etiologias, incluindo fatores genéticos e ambientais, bem como as novas propostas relacionadas com o processo patogênico da enfermidade^{16-19,24}.

Nos últimos anos, vários *loci* foram descobertos e diferentes genes foram clonados em famílias com DP. Estes *loci* foram definidos como Park 1 (gene SNCA) sendo que os principais genes mais importantes são conhecidos como α -sinucleína (Park 1), Parkin (Park 2), que na verdade é uma

ligase do sistema da ubiquitina, Ubiquitina C-terminal hidrolase-UCH (Park 5), Pink1 (Park 6), DJ-1 (Park 7) e LRRK2 (Park 8). Uma característica comum a todos estes genes é que de uma forma geral, a maioria dos genes estão relacionados com o sistema proteossomal-ubiquitina e desta forma envolvidos com o processo etiopatogênico da DP²⁵⁻⁴³.

A primeira mutação descrita, a da α -sinucleína é de ocorrência extremamente rara, encontrada em poucas famílias da Itália e Grécia, tendo sido pesquisada em outros países, inclusive no Brasil, com resultados negativos⁴³⁻⁴⁵.

Do ponto de vista epidemiológico, a mutação Park 2 ou Parkin é a mais importante tendo sido encontrada em cerca de 49 % dos pacientes com Parkinsonismo de início precoce (com início antes dos 45 anos) e em 77% dos pacientes com início antes dos 20 anos (parkinsonismo juvenil)²⁵⁻²⁸. Periquet *et al.* avaliaram a presença da mutação parkin em pacientes com parkinsonismo de início precoce, casos isolados, e encontrou uma frequência de 15 %²⁷.

Outra característica clínica importante nos pacientes portadores da mutação parkin é a ocorrência de fenótipos diferentes, com a presença de hiperreflexia, distonia no início do quadro, apresentação simétrica, além de fenótipos atípicos como, por exemplo, a presença de tremor ortostático e ataxia cerebelar²⁶⁻²⁹.

As formas monogênicas, com herança autossômica recessiva, como a Park 6 e a Park 7, representam formas muito raras de DP, enquanto que a mutação LRRK2 (Park 8) representa uma forma mais comum de DP, com herança autossômica dominante ou esporádica (recessiva), descrita com grande frequência em judeus asquenazi e árabes do norte da África⁴⁶. Mais recentemente, novas mutações genéticas foram encontradas em pacientes com DP, como a mutação do gene GBA, que causa a doença de Gaucher, e a mutação VPS35, definida como Park17⁴³ (Tabela 3).

Gene	Herança	Início da doença
PARK1/PARK4 - SNCA	Autossômica dominante	Precoce
PARK 2- PARKIN	Autossômica recessiva	Precoce ou Juvenil
PARK 6 – PINK 1	Autossômica recessiva	Precoce ou Juvenil
PARK 7 – DJ1	Autossômica recessiva	Precoce ou Juvenil
PARK 8 – LRRK2	Autossômica dominante/recessiva	Tardio
PARK 17 – VPS35	Autossômica dominante	Precoce
GBA	Autossômica dominante	Precoce

Tabela 3: Genética da doença de Parkinson – formas monogênicas.

Fonte: Adaptado de Lohmann *et al.*, 2009⁴¹.

forma de doença priônica⁴⁷.

Em relação aos fatores ambientais envolvidos na gênese da DP, estão relacionadas o hábito de beber água de poço, residir em área rural, a exposição a toxinas ambientais, incluindo herbicidas e pesticidas, além de exposição ao paraquat, manganês, rotenone, MPP+, MPTP, entre outros^{19,24}. Uma associação de fatores genéticos de predisposição a DP, com a participação de toxinas ambientais, tem sido considerada na atualidade como o mecanismo etiopatogênico mais provável na DP^{19,24}. Nesta hipótese, os fatores genéticos e os ambientais podem convergir para o sistema imune, desencadeando um processo inflamatório²⁴. Pode-se acrescentar ainda no complexo processo etiopatogênico da DP, as disfunções mitocondriais, com presença de estresse oxidativo, a presença de inflamação e de agregação de proteínas. Mais recentemente, tem sido extensamente estudado o papel do intestino na origem da DP¹⁶⁻¹⁹. Vários estudos publicados nos últimos anos, têm confirmado a presença de lesões do sistema nervoso entérico, previamente ao acometimento do sistema nervoso central, corroborando a hipótese de Braak *et al.*^{15,16}. Estes estudos demonstram a presença de corpúsculos de Lewy, contendo proteínas agregadas, em particular a α -sinucleína, em biópsias do intestino e do estômago, sugerindo que um patógeno ambiental possa dar início ao processo neurodegenerativo na região do intestino, com migração ao sistema nervoso central, através do nervo vago^{18,19}. Este possível patógeno teria uma disseminação peculiar, tipo célula por célula, como ocorre com os príons, sugerindo que a DP seria uma

Do ponto de vista neuropatológico, existe a presença dos chamados corpos de Lewy, que são corpos de inclusão intra-citoplasmáticos existentes nos neurônios dopaminérgicos da substância negra do mesencéfalo, bem como em outros sistemas neuronais^{1-6,15,16,48}. Os corpos de Lewy, na verdade, contêm proteínas agregadas ubiquitinadas que são formados em decorrência da presença de estresse proteolítico associado a disfunção do sistema proteosomal-ubiquitina. Dentre as principais proteínas que compõem o copúsculo de Lewy está a α -sinucleína. Desta forma, a DP está enquadrada no grupo das doenças neurodegenerativas conhecidas como sinucleinopatias^{1-6,15,16,48}. A disfunção do sistema proteosomal-ubiquitina em eliminar proteínas anormais provoca a acumulação e agregação de proteínas citotóxicas que estarão envolvidas no processo etiopatogênico da DP^{1-6,15,16,24,25,47}.

Utilizando-se destes novos conhecimentos, ainda não totalmente aceitos e por vezes muito criticados, pode-se fazer uma correlação entre os estágios neuropatológicos evolutivos da DP, definidos por Braak *et al.* e as manifestações clínicas, agora definidas como motoras e não motoras^{15,16,49}. Os sinais motores são utilizados para a avaliação dos pacientes com DP através da escala de estadiamento de Hoehn-Yahr (HY)^{14,50}. O estágio I da escala de HY define que a doença é unilateral, o estágio II = doença bilateral leve; estágio III; doença bilateral com comprometimento inicial da postura; estágio IV; doença grave, necessitando de muita ajuda; e o estágio V; paciente preso ao leito ou em

cadeira de rodas, necessitando de ajuda total^{14,50}.

A DP pode ser classificada, de acordo com a idade de início, ou dependendo da forma de apresentação clínica, em diferentes subtipos, quais sejam: a) forma clássica, com início ao redor dos 60 anos; b) parkinsonismo de início precoce (abaixo de 45 anos); c) parkinsonismo juvenil (início abaixo dos 21 anos); d) parkinsonismo tremulante benigno (de início tardio); e) DP benigna; f) DP maligna; g) DP com instabilidade postural/distúrbio de marcha; h) DP forma rígido-acinética; e i) DP com tremor predominante^{5,51}.

QUADRO CLÍNICO

Em primeiro lugar, existe uma série de sintomas, definidos como não motores, que podem preceder o início dos sintomas motores da DP. Alguns deles são chamados de sinais preditivos da DP, e incluem a presença de depressão, obstipação, hiposmia e o distúrbio comportamental do sono REM (um marcador de sinucleinopatias)^{1-6,52-71}. A sequência de aparecimento e a evolução dos sinais não motores da DP encontra-se resumida na Figura 1.

Dentre os sinais motores da DP, destaca-se a presença de bradicinesia, também definida como hipocinesia/oligocinesia ou acinesia⁶⁹⁻⁷². A *Movement Disorder Society* (MDS) define bradicinesia como lentidão de movimento e decremento na amplitude ou velocidade do movimento repetitivo⁷². Existem inúmeros sinais ou manobras que definem a presença de bradicinesia e, dentre eles, pode-se destacar: a bradifrenia, a redução da taxa de piscamento palpebral (em torno de 12/minuto, para um normal de 24), o facies com hipomímica, a boca entreaberta, por vezes com sialorreia, a disartria, com hipofonia, a micrografia, a redução dos movimentos automáticos dos membros superiores na marcha (*arm swing*), o teste do bater dos dedos continuamente (*finger taps*), os movimentos das mãos (abrir e fechar rapidamente), os movimentos rápidos e alternados das mãos (pronação e supinação), a agilidade

das pernas (bater com o calcanhar no chão em sucessões rápidas), o levantar da cadeira, e a diminuição dos gestos de uma forma geral), entre outros⁷². Outro sinal de suma importância na DP é a presença do tremor. O tremor de repouso é caracterizado por ser de 4 a 6 Hz, com o membro em repouso, e que é suprimido durante o início do movimento. Trata-se de um tremor mais comumente nas mãos, predominantemente de repouso, com baixa frequência, tipo pronação-supinação⁷². Por vezes, existe um tremor de mãos, postural, re-emergente. O tremor ocorre em 70% dos pacientes com DP⁷². Associa-se, frequentemente, à presença de rigidez muscular, com ou sem a presença do sinal da roda dentada. A rigidez muscular, definida como a presença de movimento passivo lento das juntas maiores, com o paciente em posição relaxada e com o examinador manipulando os membros e o pescoço⁷². A rigidez muscular é melhor avaliada pelo movimento passivo das grandes articulações, estando o paciente sentado e relaxado. A rigidez muscular, também caracterizada como tipo “cano de chumbo”, é definida como uma resistência, velocidade independente, ao movimento passivo, a qual pode estar ou não associada com a presença do fenômeno da roda dentada⁷². Um sinal mais tardio, é a presença de instabilidade postural, que é avaliada pelo *pull test*, descrito originalmente por Charcot, e que consiste na resposta ao deslocamento súbito para trás, puxando o paciente pelos ombros, com o mesmo ereto, de olhos abertos e os pés separados. Na resposta patológica, o paciente tem uma retropulsão, sem recuperação, com graus variados⁷². Outros sinais associados são a postura recurvada (postura simiesca), e a presença de bloqueio motor (ou *freezing*), principalmente nos estágios mais avançados da doença⁶⁹⁻⁷².

Com relação às manifestações não-motoras da DP, pode-se dividi-las didaticamente em: 1) sintomas neuro-psiquiátricos; 2) distúrbios do sono; 3) sinais e sintomas autonômicos; 4) sintomas gastrointestinais; 5) sintomas sensitivos; e 6) outros sintomas⁵²⁻⁶⁸.

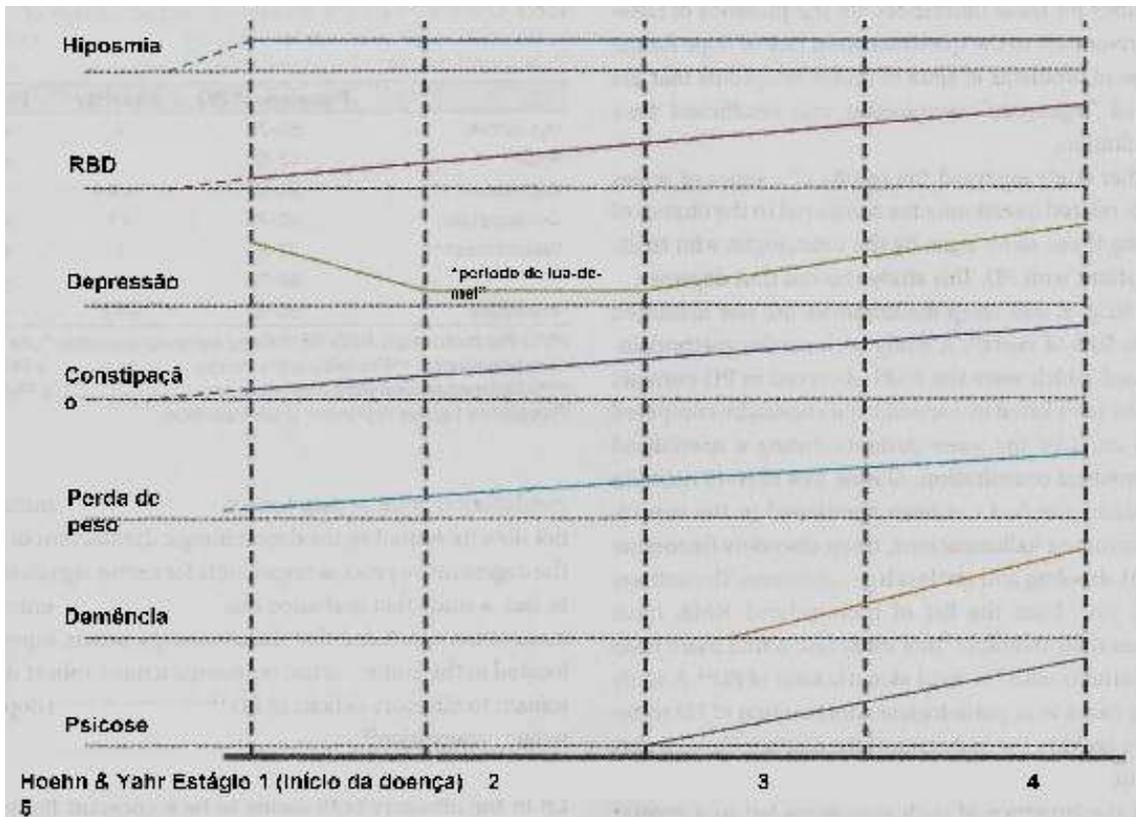


Figura 1: Progressão dos sinais não-motores através dos diferentes estágios da DP.

RBD: Distúrbio comportamental do sono REM.

Fonte: Adaptado de Hawkes, 2008⁵⁷.

As manifestações neuropsiquiátricas mais comuns da DP são, depressão, apatia, anedonia, ansiedade (incluindo crises de pânico), distúrbio de atenção, comportamento obsessivo-compulsivo, demência (que pode ocorrer em cerca de 30% dos casos), episódios de confusão mental (*delirium*), delírio e alucinações⁵²⁻⁶⁸.

Dentre os vários distúrbios do sono, destacam-se o distúrbio comportamental do sono-REM, a síndrome das pernas inquietas e os movimentos periódicos dos membros, a insônia, a sonolência excessiva diurna, e a síndrome de apneia do sono⁵²⁻⁶⁸.

A disfunção autonômica da DP pode-se manifestar com o aparecimento de urgência/incontinência urinária, hipotensão arterial ortostática, disfunção sexual (incluindo disfunção erétil) e a hiperidrose⁵²⁻⁶⁷.

Na esfera gastrointestinal, sobressaem-se na DP os sintomas de sialorreia, disgeusia, disfagia, náuseas, obstipação intestinal e, também, incontinência fecal⁵²⁻⁶⁷.

Os sintomas sensitivos mais comuns são dor (que leva o paciente com DP, no início da doença, muitas vezes, a consultas com ortopedistas e reumatologistas), as parestesias e a hiposmia (este, um dos sintomas mais precoces da DP, vide estágio 1 de Braak *et al.*)⁵²⁻⁶⁷.

Por fim, uma série de outros sintomas não motores acometem os pacientes com DP, quais sejam, queixas de fadiga, diplopia, seborreia e, também, perda de peso⁵²⁻⁶⁷.

DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON

No ano de 2015, um grupo de *experts* em DP da MDS publicou um artigo definindo os novos critérios clínicos para o diagnóstico da DP⁷². Foram definidos critérios de exclusão absoluta (como a presença de sinais cerebelares evidentes, a presença de paralisia da mirada vertical supranuclear, a

presença de afasia ou demência, a presença de parkinsonismo predominante em membros inferiores, o uso prévio de drogas bloqueadoras de receptores dopaminérgicos ou depletoras de dopamina, a ausência de resposta terapêutica ao uso de altas doses de levodopa, presença de sinais de perda sensitiva cortical, exames de neuroimagem funcional do sistema dopaminérgico pré-sináptico normal, entre outros), as chamadas *red flags* (como, por exemplo, a rápida progressão do distúrbio de marcha, a completa falta de progressão dos sintomas e sinais motores, a presença de disfunção bulbar precoce, a disfunção respiratória inspiratória/estridor, a disfunção autonômica acentuada e precoce, quedas precoces recorrentes, presença de anterocolo desproporcionado, presença de sinais piramidais, e quadro de parkinsonismo simétrico, entre outros sinais), que sempre sinalizam para o diagnóstico diferencial com formas de parkinsonismo atípico) e os critérios de suporte para o diagnóstico da DP⁷². Dentre os critérios de suporte para o diagnóstico da DP estão: a resposta clara e objetiva ao uso de dopaminérgicas, o aparecimento posterior de flutuações motoras e de discinesias, e a presença de resultados positivos em testes auxiliares, como a detecção de hiposmia, e a documentação de desinervação cardíaca através do exame de cintilografia com uso de meta-iodo-benzilguanidina⁷². Foram delineados ainda dois níveis de certeza: a DP clinicamente estabelecida, e a DP provável. Os critérios diagnósticos para a DP estabelecem a ausência absoluta dos critérios de exclusão, a presença de no mínimo dois critérios suportivos e a exclusão das chamadas *red flags*⁷². Seguindo as determinações deste novo critério diagnóstico, existe a necessidade, em primeiro lugar, da definição do quadro de parkinsonismo, o qual tem por base a presença fundamental de bradicinesia, associada com um segundo sinal que pode ser rigidez muscular ou tremor de repouso. A instabilidade postural é considerada um sinal de aparecimento mais tardio. A presença de parkinsonismo, de forma assimétrica, com boa resposta, nos primeiros 3 anos da doença com o uso

de levodopa (na dose mínima de ao menos 450 mg ao dia) sugere o diagnóstico de DP. Pode-se associar ainda a estes dados a presença de flutuações motoras (tipos *wearing off* e *on-off*) e de discinesias, após 3 a 5 anos de tratamento com levodopa⁷². Obviamente que o diagnóstico de DP exclui a presença das chamadas *red flags* que sugerem o diagnóstico de parkinsonismo atípico, quais sejam, demência precoce, disautonomia precoce, presença de oftalmoplegia, ataxia cerebelar, sinais piramidais, neuropatia periférica, distonia, mioclonia, apraxia, bem como a presença dos distúrbios sensitivos corticais⁷². Os principais diagnósticos diferenciais da DP, são os chamados parkinsonismos atípicos, como a paralisia supranuclear progressiva (PSP), a atrofia de múltiplos sistemas (AMS-tipo P), a demência associada com corpos de Lewy e a degeneração córtico-basal, além de formas de parkinsonismo heredo-degenerativo (como a doença de Wilson, a doença de Huntington, a doença de Niemann-Pick, além de formas de ataxias espinocerebelares (SCAs), como a doença de Machado-Joseph), além das formas de parkinsonismo secundário⁶⁹. Dentre os quadros de parkinsonismo secundário, deve-se lembrar dos parkinsonismo secundário ao uso de drogas, como os neurolépticos típicos (haloperidol, risperidona e olanzapina), as drogas bloqueadoras de cálcio (flunarizina, cinarizina, nifedipina e anlodipina), bem como ao uso de metoclopramida e bromoprida. Outras formas de parkinsonismo secundário, estão o parkinsonismo vascular e quadros de hidrocefalia, entre outros. Por fim, não se pode esquecer o diagnóstico diferencial entre DP e o tremor essencial⁶⁹⁻⁷³. Dentre os exames complementares que podem auxiliar no diagnóstico do parkinsonismo, estão o exame de ultrassom transcraniano (com o sinal de hiper-ecogenicidade da substância negra do mesencéfalo), a ressonância magnética do encéfalo (com a ausência do sinal da cauda da andorinha no mesencéfalo) e a cintilografia cerebral (SPECT, com uso de Trodat) com a detecção do déficit de transporte dopaminérgico pré-sináptico. Deve-se lembrar que são sinais de parkinsonismo, mas não exclusivos da DP. Outro

exame complementar que pode ser usado na investigação dos quadros de parkinsonismo típico e atípicos está a cintilografia miocárdica, com uso de metaiodobenzilguanidina, que pode demonstrar sinais de desinervação pré-sináptica nos casos de DP^{62,63,72}.

TRATAMENTO

O tratamento da DP vai depender de uma forma geral de vários fatores, quais sejam, idade do paciente, grau de incapacidade motora, estado cognitivo, e por fim dos riscos e benefícios da medicação escolhida^{74,75}. Na atualidade, o tratamento dos sintomas e sinais motores da DP, a maior parte deles de origem dopaminérgica, tem como opções terapêuticas o uso de inibidores da MAO tipo B (monoamino oxidase), como a rasagilina e a selegelina, os agonistas dopaminérgicos (como o pramipexol, e o rotigotina, sendo que o ropinirol e o piribedil não estão disponíveis no Brasil), a levodopa (nas associações com benserazida e com carbidopa, na forma standard e na forma de liberação prolongada, ou ainda na forma de liberação dupla e dispersível), os inibidores da COMT (catecol-orto-metil transferase), como o entacapone, também utilizado na tríplice combinação, com levodopa e carbidopa, o tolcapone, além do uso de amantadina. O uso de drogas anticolinérgicas deve ser utilizado somente em casos especiais, e na atualidade são de pouca utilidade, principalmente após as publicações de vários estudos correlacionando o uso de drogas anticolinérgicas e o aumento de placas de amiloide e aumento de disfunção cognitiva nos pacientes com DP^{1-6,74-82} (Tabela 4).

No último ano, tivemos a aprovação em países da Europa e América do Norte de novos medicamentos, como a levodopa na forma de *spray* (para uso de emergência), da istradefilina (uma droga com ação em receptores da adenosina 2A), uma apresentação de apomorfina sublingual (na forma de um pequeno filme para uso sublingual), além de drogas com ação inibidora da MAO B e

ação anti-glutamatérgica (safinamida), que deve ser lançada neste ano no Brasil, e uma nova droga com ação de inibição da COMT (opicapone), em dose única diária (Tabela 5).

De uma forma geral, o tratamento da DP pode ser dividido didaticamente, no tratamento da fase inicial (os primeiros 3 a 5 anos), a fase intermediária (do sexto ao décimo ano) e da fase avançada (após 11 anos). Existe um consenso de que na fase inicial, particularmente em pacientes com idade abaixo de 60 anos, com grau de incapacitação baixo, pode-se optar pelo uso de drogas inibidoras da MAO-B, como a rasagilina, e de agonistas dopaminérgicos (como o pramipexol e a rotigotina). Da mesma forma, pode-se fazer o uso de levodopa, em doses baixas (abaixo de 450 mg ao dia). Na fase intermediária, torna-se obrigatório o uso de levodopa, em combinação com inibidores da MAO-B, de agonistas dopaminérgicos, de inibidores da COMT (como o entacapone), além do uso de amantadina, para o tratamento das flutuações motoras (*on-off* e *wearing off*) e das discinesias. Na fase avançada, além dos medicamentos já citados, utilizam-se outras formas de levodopa (com liberação lenta, combinada com a *standard*, além da forma dispersível), com diferentes associações de medicamentos. Nesta fase faz-se necessário o tratamento dos diferentes sintomas não motores, com o tratamento da disautonomia, dos distúrbios do sono, da disfunção cognitiva e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos, além das comorbidades comuns nos pacientes com DP, em fase avançada (hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo, síndromes dispépticas, osteoartrose, dislipidemias, etc)⁷⁴⁻⁸² (Tabela 6). Dentre os principais efeitos colaterais da terapia dopaminérgica, deve-se lembrar dos quadros dispépticos, hipotensão arterial postural, sintomas neuro-psiquiátricos (alucinações visuais e confusão mental), sonolência, além dos distúrbios do controle do impulso (hipersexualidade, comprar e comer, compulsivamente, etc), e da síndrome da desregulação dopaminérgica, ou síndrome de Lees^{74,75,83-86}.

O tratamento neurocirúrgico pode ser utilizado

nas fases intermediária e avançada (com restrições aos pacientes com demência, por exemplo), com diferentes métodos, como os ablativos (palidotomia e muito raramente talamotomia, hoje em desuso), além da estimulação cerebral profunda – DBS – (no núcleo sub-talâmico ou no globo pálido), dependendo da apresentação clínica e das complicações motoras. Mais recentemente uma nova técnica de tratamento não cirúrgico tem sido utilizada em pacientes com DP, principalmente idosos, a chamada FUS (*Focused-Ultra Sound*)^{87,88}.

O caso clínico descrito abaixo ilustra um caso de DP com sinais motores e não motores.

Paciente masculino, de 62 anos de idade, procura atendimento neurológico por apresentar queixas, com 3 anos de evolução, com micrografia, falta de destreza da mão direita, dor em ombro direito, apatia, desânimo, fadiga. Referia uso de sertralina 75 mg ao dia e várias consultas prévias, com clínico geral, ortopedista, e geriatra, com exames sanguíneos de rotina, RX de ombro direito, RM do crânio, coluna cervical, todos com resultados normais. Entre outras queixas, havia ainda perda do olfato, obstipação intestinal e a esposa declarava que o sono do paciente tinha se tornado, já há alguns anos, muito agitado, com sonhos intensos, associados com gritos, movimentos excessivos, inclusive com agressão física à esposa. O exame neurológico revelou a presença de bradicinesia em dimídio direito, particularmente no membro superior direito, associado com rigidez muscular e sinal da roda denteada. O paciente diagnosticado com parkinsonismo, e estágio de Hoehn-Yahr = 1, e após uso da tríplice combinação levodopa-carbidopa-entacapona, na dose de 50 mg, três vezes ao dia, ocorreu boa melhora clínica.

O relato de caso acima apresentado demonstra que os sinais não-motores da DP, muitas vezes são negligenciados, e que os sinais motores, quando leves, e sem a presença de tremor, podem ter maior dificuldade em serem reconhecidos.

Deve-se ressaltar ainda que os sintomas e sinais não motores da DP estão, na maior parte,

Fase inicial:

IMAO-B
Agonistas Dopaminérgicos
Levodopa

Fase intermediária:

Levodopa
IMAO-B + Agonistas Dopaminérgicos + ICOMT + Amantadina

Fase avançada:

Polifarmácia
Tratamento das flutuações e discinesias
Tratamento da disautonomia
Tratamento dos distúrbios do sono
Tratamento da disfunção cognitiva
Tratamento dos distúrbios psiquiátricos

Tabela 4: Tratamento da DP, de acordo com as suas fases de evolução.

Fonte: O autor, 2021.

-
1. inibidores da MAO-B: selegilina, rasagilina, safinamida
 2. agonistas dopaminérgicos: pramipexol (standard ou SR), ropinirol (standard ou SR), rotigotina (patch), apomorfina (SC)
 3. levodopa associada com benserazida, ou com carbidopa, com apresentação standard, com liberação prolongada ou dispersível
 4. inibidores da COMT (entacapone e opicapone)
 5. antagonistas dos receptores NMDA (amantadina)
 6. tratamento neurocirúrgico ablativo (palidotomia e talamotomia), estimulação cerebral profunda – DBS – (talâmico, palidal e núcleo sub-talâmico), FUS (*Focused Ultrasound* associado com RM)
 7. outros: anticolinérgicos (casos especiais)
-

Tabela 5: Tratamento da DP (sintomas/sinais motores).

Fonte: O autor, 2021.

Medicações anti-depressivas
Medicações ansiolíticas
Drogas para os distúrbios do sono
Uso de domperidona
Uso de laxantes
Drogas para hipotensão postural
Drogas para incontinência urinária
Drogas para a disfunção erétil
Drogas anti-psicóticas (neurolépticos atípicos)
Drogas inibidoras da enzima acetil-colinesterase

Tabela 6: Tratamento dos sinais/sintomas não motores da DP.

Fonte: Os autores, 2021.

relacionados com disfunção de vários sistemas monoaminérgicos, não dopaminérgicos, e portanto, podem requerer a utilização de várias medicações, incluindo anti-depressivos, benzodiazepínicos, laxantes, medicamentos para controle da incontinência urinária e da hipotensão ortostática, fazendo com que o paciente utilize, de forma combinada, uma série de medicamentos, além do tratamento dopaminérgico padrão. Esta abordagem racional acima referida causa, com frequência, dificuldades para a aderência dos pacientes ao tratamento politerápico, causando assim piora da qualidade de vida dos pacientes com DP^{1-6,74,75}.

Torna-se crucial, desta forma que o médico neurologista, com experiência no atendimento de pacientes com DP, particularmente aqueles em fase avançada, tenha uma boa relação médico-paciente e um grande conhecimento das diversas complicações motoras da enfermidade (flutuações motoras e discinesias), bem como das diversas manifestações não motoras, acima explicitadas. Soma-se a isso ainda o fato de que a maioria dos pacientes com DP, em fase avançada, apresentam inúmeras comorbidades, tais como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, diabetes *mellitus*, osteoartrose, osteoporose, dispepsias (incluindo refluxo gastroesofágico e hérnia de hiato esofágico), entre outras, que necessitam de tratamento específico e por vezes podem provocar o aparecimento de interações medicamentosas devido a politerapia utilizada^{74,75}.

CONCLUSÃO

A DP é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, multi-sistêmica, com comprometimento de vários sistemas monoaminérgicos, e com apresentações clínicas diversas, com sinais motores e não motores. Novos mecanismos etiopatogênicos estão sendo estudados na atualidade, com a discussão de diferentes fatores genéticos e ambientais, incluindo o papel do intestino na gênese da doença. Da mesma forma, novos tratamentos

clínicos e neurocirúrgicos estão sendo utilizados, no sentido de melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DP.

REFERÊNCIAS

1. Espay AJ, Lang AE. Parkinson Diseases in the 2020s and Beyond: Replacing Clinico-Pathologic Convergence With Systems Biology Divergence. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S59-S64.
2. Kalia LV, Lang AE. Parkinson disease in 2015: Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(2):65-66.
3. Lees AJ. The Parkinson's chimera. *Neurology.* 2009;72(2):S2-S11.
4. Marras C, Lang A. Changing concepts in Parkinson's disease. Moving beyond the decade of the brain. *Neurology.* 2008;70:1996-2003.
5. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol.* 2014;71:499-504.
6. Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Parkinson disease: How reliable are prodromal indicators of Parkinson disease? *Nat Rev Neurol.* 2015;11:5-6.
7. Brooks DJ. The early diagnosis of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1998;44:S10-S18.
8. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):223-236.
9. Kempster PA, Hurwitz B, Lees AJ. A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology.* 2007;69:482-485.
10. Goetz CG. Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1986;1:27-32.
11. Teive HA. Charcot's contribution to Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998;56:141-145.
12. Li S, Le W. Milestones of Parkinson's Disease research: 200 years of history and beyond. *Neurosci Bull.* 2017;33(5):598-602.
13. Przedborski S. The two-century journey of Parkinson's disease research. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18:251-257.
14. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427-442.
15. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211.
16. Braak H, Del TK. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology.* 2008;70:1916-1925.
17. Grathwohl SA, Steiner JA, Britschgi M, Brundin P. Mind the gut: secretion of α -synuclein by enteric neurons. *J Neurochem.* 2013;125(4):487-490.
18. Borghammer P, Van Den Berge N. Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(s2):S281-S295.

19. Chao YX, Gulam MY, Chia NSJ, Feng L, Rotzchke O, Tan EK. Gut-brain axis: potential factors involved in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2020;11:849.
20. Teive HA, Zavala JA, Iwamoto FM, Sá D, Carraro H Jr, Werneck LC. As contribuições de Charcot e de Marsden para o desenvolvimento dos distúrbios do movimento nos séculos XIX e XX. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3-A):633-636.
21. Teive HAG, Meira AT, Camargo CHF, Cardoso FEC. Tribute to Professor Andrew J. Lees. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(5):307-310.
22. Sorensen AA, Weedon D. Productivity and impact of the top 100 cited Parkinson's disease investigations since 1985. *J Park Dis*. 2011;1(1):3-13.
23. Ponce FA, Lozano A. The most cited Works in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(3):380-390.
24. Kline EM, Houser MC, Herrick MK, *et al*. Genetic and Environmental Factors in Parkinson's Disease Converge on Immune Function and Inflammation. *Mov Disord*. 2021;36(1):25-36.
25. Shimura H, Hattori N, Kubo S, *et al*. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet*. 2000;25:302-305.
26. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, *et al*. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med*. 2000;342:1560-1567.
27. Periquet M, Latouche M, Lohmann E, *et al*. Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain*. 2003;126:1271-1278.
28. Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, *et al*. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol*. 2003;54:176-185.
29. Rawal N, Periquet M, Lohmann E, *et al*. New parkin mutations and atypical phenotypes in families with autosomal recessive parkinsonism. *Neurology*. 2003;60:1378-1381.
30. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, *et al*. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*. 2004;44:601-607.
31. Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, *et al*. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*. 2004;44:595-600.
32. Goldwurm S, Di Fonzo A, Simons EJ, *et al*. The G6055A (G2019S) mutation in LRRK2 is frequent in both early and late onset Parkinson's disease and originates from a common ancestor. *J Med Genet*. 2005;42:e65.
33. Ishihara L, Warren L, Gibson R, *et al*. Clinical features of Parkinson disease patients with homozygous leucine-rich repeat kinase 2 G2019S mutations. *Arch Neurol*. 2006;63:1250-1254.
34. Hedrich K, Winkler S, Hagenah J, *et al*. Recurrent LRRK2 (Park8) mutations in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:1506-1510.
35. Di Fonzo A, Tassorelli C, De Mari M, *et al*. Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease. *Eur J Hum Genet*. 2006;14:322-331.
36. Bonifati V. Genetics of Parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2007;13:S233-241.
37. Paisan-Ruiz C, Nath P, Washecka N, Gibbs JR, Singleton AB. Comprehensive analysis of LRRK2 in publicly available Parkinson's disease cases and neurologically normal controls. *Hum Mutat*. 2008;29:485-490.
38. Munhoz RP, Wakutani Y, Marras C, *et al*. The G2019S LRRK2 mutation in Brazilian patients with Parkinson's disease: phenotype in monozygotic twins. *Mov Disord*. 2008;23(2):290-294.
39. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet*. 2009;18(R1):R48-59.
40. Camargos ST, Dornas LO, Momeni P, *et al*. Familial Parkinsonism and early onset Parkinson's disease in a Brazilian movement disorders clinic: phenotypic characterization and frequency of SNCA, PRKN, PINK1, and LRRK2 mutations. *Mov Disord*. 2009;15:24:662-666.
41. Lohmann E, Thobois S, Lesage S, *et al*. A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without parkin mutations. *Neurology*. 2009;13:110-116.
42. Silveira-Moriyama L, Munhoz RP, de J Carvalho M, *et al*. Olfactory heterogeneity in LRRK2 related Parkinsonism. *Mov Disord*. 2010;25(16):2879-2883.
43. Liu X, Le W. Profiling no-motor symptoms in monogenic Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:591183.
44. 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.
45. Teive HAG, Raskin S, Iwamoto FM, *et al*. The G2009A mutation in the alpha-synuclein gene in Brazilian families with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3-B):722-724.
46. Lesage S, Patin E, Condroyer C, *et al*. Parkinson's disease-related LRRK2 G2019S mutation results from independent mutational events in humans. *Hum Mol Genet*. 2010;19(10):1998-2004.
47. Steiner JÁ, Waunsah E, Brundin P. The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: the years after. *Cell Tissue Res*. 2018;373(1):161-173.
48. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:745-752.
49. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;64:485-491.
50. Horta W. Escalas clínicas para avaliação de pacientes com doença de Parkinson. In: Meneses MS, Teive HAG, eds. *Doença de Parkinson*. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro; 2003. pg. 153-1162.

51. Teive HAG. Classificação. In: Meneses MS, Teive HAG, eds. *Doença de Parkinson*. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro; 2003. pg. 91-93.
52. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-Motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5:235-245.
53. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008;15:(1)14-20.
54. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, *et al*. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:456-462.
55. Barone P, Antonini A, Colosimo C, *et al*. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:1641-1649.
56. Berendse HW, Ponsen MM. Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract. *J Neural Transm Suppl*. 2006;321-325.
57. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord*. 2008;23:1799-1807.
58. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord*. 2008;23:101-106.
59. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;56:173-181.
60. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006;66:845-851.
61. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, *et al*. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;63(2):167-173.
62. Sommer U, Hummel T, Cormann K, *et al*. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord*. 2004;19:1196-1202.
63. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC, *et al*. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*. 2005;128:126-137.
64. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HA. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015; 73:454-462.
65. Noyce AJ, Lees AJ, Schrag AE. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:871-878.
66. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;20(2):190-199.
67. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23:837-844.
68. Munhoz RP, Teive HA, Eleftherohorinou H, Coin LJ, Lees AJ, Silveira-Moriyama L. Demographic and motor features associated with the occurrence of neuropsychiatric and sleep complications of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:883-887.
69. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-184.
70. Hughes AJ, Daniel SE, Bem-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125(4):861-870.
71. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinic-pathological study. *Brain*. 2010;133:1755-1762.
72. Postuma RB, Berg D, Stern M, *et al*. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2015;30:1591-1601.
73. Munhoz RP, Werneck LC, Teive HA. The differential diagnoses of parkinsonism: findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:431-435.
74. Teive HAG. Tratamento da doença de Parkinson em pacientes idosos: Interações medicamentosas, Comorbidades e efeitos colaterais de medicamentos. In: Meneses MS, Teive HAG, eds. *Doença de Parkinson*. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro; 2003. pg. 219-225.
75. Teive HAG. Tratamento da doença de Parkinson em pacientes idosos: Interações medicamentosas e Comorbidades. In: Andrade LAF, Barbosa ER, Cardoso F, Teive HAG, eds. *Doença de Parkinson. Estratégias atuais de tratamento*. Omnifarma, São Paulo, SP; 2010. pg. 201-225.
76. Le Witt PA, Lyons KE, Pahwa R, *et al*. Advanced Parkinson's disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER study. *Neurology*. 2007;68:1262-1267.
77. Chen F, Jin L, Nie Z. Safety and Efficacy of Rotigotine for Treating Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Pharm Pharm Sci*. 2017;20(0):285-294.
78. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, *et al*. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:513-520.
79. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, *et al*. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord*. 2011;26:90-99.

80. Barbosa ER, Limongi JCP. Agonistas da dopamina. In: Andrade LAF, Barbosa ER, Cardoso F, Teive HAG, eds. Doença de Parkinson. Estratégias atuais de tratamento. São Paulo: Omnifarma; 2010. p. 51-66
81. LeWitt P, Fahn S. Levodopa therapy for Parkinson Disease: A look backward and forward. *Neurology*. 2016;86(14):S3-12.
82. Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Hornykiewicz O, Cotzias G, and Melvin Yahr. *Mov Disord*. 2015;30(1):19-36.
83. Garcia-Ruiz PJ, Martinez-Castrillo JC, Alonso-Canovas A, *et al*. Impulse control Disorder in patients with Parkinson's Disease under dopamine agonist therapy: a multicenter study. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):840-844.
84. Emre M, Aarsland D, Albanese A, *et al*. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2509-2518.
85. Weintraub D, Chen P, Ignacio RV, *et al*. Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson's disease psychosis. *Ann Neurol*. 2011;68:899-904.
86. Becker N, Munhoz RP, Teive HAG. Lees' syndrome: a case series. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(5):756-759.
87. Boutet A, Gramer R, Steele CJ, *et al*. Neuroimaging technological advancements for targeting in functional neurosurgery. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(7):42.
88. Chazen JL, Stavarache M, Kaplitt M. Cranial MR-guided focused ultrasound: Clinical challenges and future directions. *World Neurosurg*. 2021; 145:574-580.