

Transtorno esquizoafetivo e doença de Parkinson: uma comorbidade possível?

Schizoaffective disorder and Parkinson's disease: a possible comorbidity?

ARTHUR KÜMMER¹
MAILA DE CASTRO¹
HÉLIO LAUAR²
FRANCISCO CARDOSO³
ANTÔNIO LÚCIO TEIXEIRA-JR⁴.

Resumo

O desenvolvimento de doença de Parkinson (DP) em pacientes psicóticos é raramente relatado na literatura. A complexidade diagnóstica, especialmente a possibilidade de os sintomas motores serem decorrentes do uso de antipsicóticos, dificulta a identificação da comorbidade. Descrevemos o caso de uma mulher de 62 anos, portadora de transtorno esquizoafetivo desde os 30 anos, que desenvolve DP. Esse relato ressalta a possibilidade de diagnóstico das duas condições.

Palavras-chave: Transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, doença de Parkinson.

Abstract

The development of Parkinson's disease (PD) is rarely reported in psychotic patients. The diagnostic complexity, especially the possibility that motor symptoms could be secondary to antipsychotics, makes difficult the recognition of the comorbidity. We report on a case of 62-year-old woman with schizoaffective disorder who developed PD. This case report emphasizes the possibility of the diagnosis of both conditions on the same patient.

Key-words: Schizoaffective disorder, schizophrenia, Parkinson's disease.

Recebido: 20/06/2005 - Aceito: 29/08/2005

1 Residente de Psiquiatria do Instituto Raul Soares, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig).

2 Médico Psiquiatra. Coordenador da Residência de Psiquiatria do Instituto Raul Soares, Fhemig.

3 Médico Neurologista. Coordenador da Clínica de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Professor Adjunto de Neurologia da Faculdade de Medicina da UFMG.

4 Médico neurologista e psiquiatra. Professor Adjunto de Neurologia da Faculdade de Medicina da UFMG.

Endereço para correspondência: Antônio Lúcio Teixeira-Jr. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG. Av. Prof. Alfredo Balena, 190. – 30130-100 – Belo Horizonte – MG. Fone/Fax: (31) 3499-2651; e-mail: altextr@gmail.com

Introdução

Síndromes parkinsonianas caracterizam-se por, pelo menos, dois dos seguintes sinais clínicos: bradicinesia, tremor de repouso, rigidez muscular e instabilidade postural. A doença de Parkinson (DP), doença neurodegenerativa da *substantia nigra* mesencefálica, é a principal causa de síndrome parkinsoniana (Cardoso *et al.*, 1998). Outras características clínicas da DP incluem início geralmente assimétrico e evolução progressiva dos sintomas motores. Na prática, os exames de neuroimagem são inespecíficos e não existem marcadores biológicos da doença. Portanto, o conhecimento de suas manifestações clínicas é o requisito mais importante para o diagnóstico da DP (Teixeira-Jr e Cardoso, 2004). Ressalta-se que a base do tratamento da DP é a reposição dopaminérgica. Agonistas dopaminérgicos, como a bromocriptina e o pramipexole, são empregados na fase inicial ou de menor comprometimento motor da DP. Reserva-se a levodopa para as fases avançadas, uma vez que é a droga mais eficaz no controle dos sintomas parkinsonianos, mas que determina graves complicações motoras em longo prazo, como flutuações e discinesias (Teixeira-Jr e Cardoso, 2004).

Uma vasta literatura se debruça sobre as comparações entre os transtornos psicóticos e a DP, uma vez que podem exibir sintomas clínicos notadamente similares (Schrag, 2004). Pacientes com DP desenvolvem frequentemente sintomas neuropsiquiátricos, incluindo alucinações e delírios paranóides, ou seja, sintomas psicóticos típicos. Pacientes com transtornos psicóticos, por sua vez, apresentam sintomas negativos, como apatia e abulia, também observados na DP. Interessantemente, uma série de estudos evidenciou a presença de movimentos anormais, inclusive síndromes parkinsonianas, em pacientes psicóticos virgens de tratamento (Caligiuri *et al.*, 1993; Chatterjee *et al.*, 1995; McCreadie *et al.*, 1996). Ainda, o parkinsonismo induzido por drogas é uma causa comum de síndrome parkinsoniana no paciente psicótico, principalmente quando em uso de antipsicótico típico. Em relação aos antipsicóticos atípicos, a capacidade de gerar sintomas extrapiramidais é variável, sendo considerada muito pequena com baixas doses de olanzapina ou quetiapina e inexistente com clozapina. O tratamento do parkinsonismo induzido por drogas baseia-se na suspensão do medicamento responsável e na administração de drogas anticolinérgicas e/ou dopaminérgicas, conforme a gravidade do caso.

A coexistência de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e DP tem sido pouco relatada na literatura. Não há uma razão, *a priori*, para acreditar que pacientes psicóticos são menos propensos a desenvolverem DP à medida que envelhecem (Friedman *et al.*, 1987; Friedman e Fernandez, 2001). Um conceito simplista sobre possível fisiopatologia antagônica desses transtornos, que correlaciona psicose à hiperatividade dopaminérgica e a

DP à hipoatividade, contribui para a não identificação da comorbidade e impedem seu tratamento adequado.

Este relato de caso aborda a dificuldade diagnóstica da comorbidade de transtornos psicóticos e DP, ressaltando as implicações no tratamento do paciente.

Relato de caso

Trata-se de paciente do sexo feminino, 62 anos, casada, com seis anos de escolaridade formal. A história psiquiátrica da paciente iniciou-se por volta dos 30 anos de idade, quando desenvolveu comportamento desorganizado, alucinações auditivas, delírios persecutórios e de influência, quadro que motivou sua primeira internação psiquiátrica. Evoluiu, posteriormente, com períodos de mania simultâneos ou não aos sintomas esquizofrênicos, recebendo diagnóstico de transtorno esquizoafetivo. De nota na história, apresentou duas outras internações psiquiátricas com episódios de agitação e agressividade em virtude de abandono do tratamento.

Há cerca de dois anos, a paciente desenvolveu tremores de repouso em membros superiores, mais proeminentes à esquerda, associados à bradicinesia e à rigidez muscular, sugerindo síndrome parkinsoniana. Nessa época, usava carbonato de lítio (nível sérico de 0,6 mmol/L), trifluorperazina 5 mg ao dia, clorpromazina 100 mg ao dia e diazepam 10 mg ao dia. Esse esquema estava sendo utilizado há mais de três anos e não há relato anterior de sintomas extrapiramidais associados a antipsicóticos. Em tratamentos prévios usara haloperidol e clorpromazina nas dosagens máximas, respectivamente, de 10 e 600 mg ao dia.

Foi tentado controle do tremor de repouso, sintoma que inicialmente mais incomodava a paciente, com anticolinérgicos, mas com resposta insatisfatória. A suspensão do lítio também não interferiu na intensidade dos tremores. A conduta seguinte consistiu em suspender os antipsicóticos. Cerca de dois meses depois, houve nítida desestabilização do quadro psiquiátrico, desenvolvendo desinibição, loquacidade e idéias de auto-referência, mas sem alteração na intensidade dos sintomas motores parkinsonianos.

Optou-se, então, pela introdução da clozapina, mas a paciente evoluiu com agranulocitose no segundo mês de tratamento. A estabilização do quadro psiquiátrico foi possível apenas após a associação de olanzapina 5 mg ao dia e ácido valpróico 500 mg ao dia. Mais uma vez, não houve atenuação ou acentuação dos sintomas motores. Persistia com síndrome parkinsoniana assimétrica, predominantemente à esquerda, marcada por bradicinesia, rigidez e tremor de repouso moderados.

No último ano, os sintomas parkinsonianos acentuaram-se progressivamente, em especial a bradicinesia e a rigidez, desenvolvendo também instabilidade postural. Optou-se, então, pela introdução de levodopa/carbidopa, ocorrendo melhora significativa global do quadro motor com a dose de levodopa de 250 mg ao dia. O quadro

psiquiátrico manteve-se estável, ou seja, sem sintomas clinicamente significativos, com o uso concomitante desta medicação com olanzapina e ácido valpróico.

Discussão

O caso revela a dificuldade do diagnóstico etiológico da síndrome parkinsoniana em paciente em uso crônico de antipsicóticos típicos, causa comum de parkinsonismo, e de lítio, medicação capaz de induzir tremores. Alguns dados clínicos excluem a hipótese de parkinsonismo induzido por drogas. Primeiramente, a paciente sempre utilizara antipsicóticos face à sintomatologia predominantemente positiva, sem nunca ter exibido sintomas extrapiramidais. A suspensão dos antipsicóticos também não melhorou os sintomas motores, o que seria fundamental para a caracterização do parkinsonismo induzido por drogas (Cardoso *et al.*, 1998; Teixeira-Jr *et al.*, 2003).

Segundo Larsen *et al.* (1994), o diagnóstico de DP clinicamente definida requer que o paciente apresente tremor de repouso e, pelo menos, dois dos outros três sinais parkinsonianos (bradicinesia, rigidez e instabilidade postural), além de início unilateral dos sintomas e de boa resposta a agentes dopaminérgicos. Características atípicas como quedas precoces, insuficiência autonômica ou demência, e sinais piramidais, cerebelares ou paralisia supranuclear do olhar no exame clínico excluiriam o diagnóstico de DP clinicamente definida. Baseado, então, no desenvolvimento de sintomas parkinsonianos típicos, incluindo início assimétrico, em paciente com 60 anos de idade e na boa resposta terapêutica à levodopa, estabeleceu-se o diagnóstico de DP em comorbidade com o transtorno esquizoafetivo.

É interessante comentar que o diagnóstico de transtorno esquizoafetivo é considerado quando há proeminência de sintomas afetivos e esquizofrênicos no mesmo episódio da doença, como ocorrido no caso da paciente. A relação do transtorno esquizoafetivo com transtornos típicos do humor e a esquizofrenia ainda é incerta. Questiona-se se o transtorno esquizoafetivo possa ser considerado uma forma de esquizofrenia ou mesmo de transtorno afetivo, se está situado em um contínuo entre esses dois transtornos ou se representa entidade clínica distinta (Benabarre *et al.*, 2001). Essa controvérsia se reflete na abordagem terapêutica que requer comumente a associação de antipsicóticos e estabilizadores do humor.

Do ponto de vista terapêutico, a paciente não pôde continuar o uso de clozapina, medicação que reconhecidamente possui bom efeito sobre os sintomas psicóticos sem causar sintomas extrapiramidais, podendo mesmo melhorá-los em alguns casos (Miyamoto *et al.*, 2002). As drogas utilizadas para o controle dos sintomas psiquiátricos, olanzapina e ácido valpróico, podem estar associadas a parkinsonismo, o que não aconteceu neste caso. Em relação à olanzapina, a visão dominante con-

sidera que não há evidências suficientes da eficácia da olanzapina como tratamento da psicose induzida por drogas na DP, existindo um risco inaceitável com seu uso. Entretanto, estudos abertos empregando doses menores que 10 mg ao dia de olanzapina demonstraram resultados favoráveis, com melhora dos sintomas psicóticos sem impacto motor (Schrag, 2004).

O controle dos sintomas parkinsonianos só ocorreu com o uso da levodopa, que se transforma por ação enzimática em dopamina no sistema nervoso central e é a droga mais eficaz no tratamento da DP (Teixeira-Jr e Cardoso, 2004). Há risco de desenvolvimento ou de acentuação de sintomatologia psicótica e maníaca com o uso de levodopa, o que não aconteceu neste caso, provavelmente pela baixa dosagem empregada. Em casos de psicose na DP, sugere-se primeiramente a retirada da medicação mais recentemente introduzida ou seguindo a ordem decrescente da capacidade em induzir esse tipo de efeito colateral: anticolinérgicos, selegilina, amantadina, agonistas dopaminérgicos, inibidores da enzima COMT, levodopa de liberação prolongada e, por último, levodopa nas apresentações usuais (Schrag, 2004).

A DP e a esquizofrenia apresentam manifestações clínicas que se assemelham, remetendo a possíveis mecanismos neurobiológicos comuns. Fenomenologicamente, contudo, há diferenças significativas na apresentação desses sintomas em cada um dos transtornos. É freqüente, pacientes com DP apresentarem delírios e alucinações, principalmente decorrentes de tratamento. As alucinações por drogas antiparkinsonianas são geralmente visuais complexas, de conteúdo familiar, que persistem por segundos ou minutos, podendo ser graves, amedrontadoras e com perda de crítica. Os delírios são geralmente paranóides de cunho persecutório, celotípico ou medo de empobrecimento. Discurso desorganizado, comportamento bizarro, inserção, roubo ou transmissão de pensamento não ocorrem na psicose da DP (Schrag, 2004). Pacientes esquizofrênicos apresentam sintomas negativos que também são encontrados em pacientes com DP, como apatia, abulia, hipomodulação vocal e hipomímia. Por outro lado, anedonia e aloia são sintomas negativos que faltam à DP (Schrag, 2004).

Sintomas extrapiramidais são comuns em transtornos psicóticos. O estudo realizado por McCreadie *et al.* (1996) com pacientes esquizofrênicos indianos virgens de tratamento observou a prevalência de parkinsonismo de 24%. O mesmo trabalho encontrou a prevalência de 36% de parkinsonismo nos pacientes tratados com antipsicóticos típicos e de 6% em idosos controles (McCreadie *et al.*, 1996). Portanto, sinais de parkinsonismo como tremor de repouso, rigidez e bradicinesia parecem ocorrer na esquizofrenia, independentemente da medicação, correlacionando-se com a presença de sintomatologia negativa (Caligiuri *et al.*, 1993; Chatterjee *et al.*, 1995; McCreadie *et al.*, 1996). Ainda, o uso de antipsicóticos típicos aumenta significativamente a freqüência desses

sintomas extrapiramidais. Nesses pacientes, a diminuição ou suspensão do antipsicótico e o uso de anticolinérgicos podem melhorar os sintomas. Ressalta-se que essas medidas não são capazes de reverter os sintomas parkinsonianos quando existe comorbidade com DP.

Não há razões para crer que a prevalência de DP seja menor em pacientes idosos com esquizofrenia em relação à população geral (Friedman e Fernandez, 2001). Apesar disso, em uma revisão dos bancos de dados Lilacs, PsycINFO, Medline e Cochrane encontramos apenas dois estudos neuropatológicos de três pacientes com a comorbidade esquizofrenia e DP definida (Friedman *et al.*, 1987; Law, 1993; Friedman e Fernandez, 2001). Mais quatro casos de comorbidade foram relatados, mas sem confirmação histopatológica

(Schwarz *et al.*, 1998; Orr, 2001; Urban *et al.*, 2003). Destes, em três foi realizado estudo de neuroimagem funcional (SPECT) empregando-se ligantes de receptores dopaminérgicos, que revelou déficit dopaminérgico nigro-estriatal, confirmando o diagnóstico de DP. Esses pacientes foram tratados com sucesso, combinando clozapina e drogas dopaminérgicas (Schwarz *et al.*, 1998; Orr *et al.*, 2001; Urban *et al.*, 2003). Não foi encontrado nenhum trabalho sobre a comorbidade entre DP e transtorno esquizoafetivo.

Esperamos, com esse relato, ressaltar a possível comorbidade de transtornos psicóticos e DP, condição raramente suspeitada. Mostramos ainda ser viável seu tratamento combinando o uso de antipsicóticos atípicos e drogas dopaminérgicas.

Referências bibliográficas

- BENABARRE, A.; VIETA, E.; COLOM, F. *et al.* - Bipolar Disorder, Schizoaffective Disorder and Schizophrenia: Epidemiologic, Clinical and Prognostic Differences. *Eur Psychiatry* 16(3):167-72, 2001.
- CALIGIURI, M.P.; LOHR, J.B.; JESTE, D.V. - Parkinsonism in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 150(9):1343-8, 1993.
- CARDOSO, F.; CAMARGOS, S.T.; SILVA, G.A. - Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. *Arg Neuropsiquiatr* 56(2):171-5, 1998.
- CHATTERJEE, A.; CHAKOS, M.; KOREEN, A. *et al.* - Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 152(12):1724-9, 1995.
- FRIEDMAN, J.H.; MAX, J.; SWIFT, R. - Idiopathic Parkinson's disease in a chronic schizophrenic patient: long-term treatment with clozapine and L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 10(5):470-5, 1987.
- FRIEDMAN, J.H.; FERNANDEZ, H.; H. - Autopsy follow-up of a patient with schizophrenia and presumed idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 24(2):120-1, 2001.
- LAM, R.W. - Chronic schizophrenia and idiopathic Parkinson's disease. *Can J Psychiatry* 38(2):75-7, 1993.
- LARSEN, J.P.; DUPONT, E.; TANDBERG, E. - Clinical diagnosis of Parkinson's disease: proposal of diagnostic subgroups classified at different levels of confidence. *Acta Neurol Scand* 89(4):242-51, 1994.
- MCCREADIE, R.G.; THARA, R.; KAMATH, S.; PADMAVATHY, R.; LATHA, S.; MATHRUBOOTHAM, N.; MENON, M.S. - Abnormal movements in never-medicated Indian patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 168(2):221-6, 1996.
- MIYAMOTO, S.; DUNCAN, G.E.; GOFF, D.C.; LIEBERMANN, J.A. - Therapeutics of schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (editors). *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- ORR, G.; MUNITZ, H.; HERMESH, H. - Low-dose clozapine for the treatment of Parkinson's disease in a patient with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 24(2):117-9, 2001.
- SCHRAG, A. - Psychiatric aspects of Parkinson's disease: an update. *J Neurol* 251(7):795-804, 2004.
- SCHWARZ, J.; SCHERER, J.; TRENKWALDER, C.; MOZLEY, P.D.; TATSCH, K. - Reduced striatal dopaminergic innervation shown by IPT and SPECT in patients under neuroleptic treatment: need for levodopa therapy? *Psychiatry Res* 83(1):23-8, 1998.
- TEIXEIRA-JR., A.L.; CARDOSO, F.; MAIA, D.P.; CUNNINGHAM, M.C. - Sydenham's chorea may be a risk factor for drug induced parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(9):1350-1, 2003.
- TEIXEIRA-JR., A.L.; CARDOSO, F. - Tratamento inicial da doença de Parkinson. *Rev Neurociências* 12(3):146-151, 2004.
- URBAN, A.; LIBIGER, J.; HOSÁK, L.; KUPKA, K. - Comorbidity of parkinsonism and schizophrenia in a patient treated with clozapine. *Eur Psychiatry* 18(5):258-9, 2003.