

Índice

Resumo	3
Abstract.....	5
Introdução.....	7
Objectivos	9
Materiais e Métodos	10
Desenvolvimento.....	11
Breve Nota Histórica.....	11
Epidemiologia.....	13
Patofisiologia.....	14
Clínica	19
Critérios de diagnóstico da PSP	20
Heterogeneidade clínica da PSP.....	22
Outros aspectos clínicos relevantes	30
Exames Complementares de Diagnóstico	34
Ressonância Magnética	34
Técnicas de Neuroimagem funcional	36
Análise do Líquido Cefalorraquidiano	37
Técnicas Neurofisiológicas	38

Tratamento	39
Tratamento sintomático	39
Terapias de modificação da doença	41
Cirurgia	42
Tratamento paliativo	42
Conclusão	45
Agradecimentos.....	47
Bibliografia.....	48

Resumo

Introdução: A Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) foi pela primeira vez descrita em 1963 por J. Clifford Richardson, e desde aí tem havido um conhecimento crescente sobre esta patologia. A PSP é a segunda forma mais frequente de parkinsonismo, sendo designada tradicionalmente como um síndrome Parkinson-plus ou parkinsonismo atípico. A prevalência desta doença é idade-dependente, estimada no global em cerca de 6-7casos/100.000 indivíduos, com o maior pico de incidência aos 63 anos e excecionalmente reportada antes dos 40 anos. Esta é uma doença neurodegenerativa, caracterizada por perda neuronal, gliose e acumulação de proteína Tau (tauopatia), com formação de tranças neurofibrilares, que afeta sobretudo os gânglios basais, diencéfalo e tronco encefálico. Os principais núcleos afetados são o globo pálido, o núcleo subtalâmico e a substância nigra. Clinicamente, a PSP clássica é caracterizada principalmente por oftalmoparesia, com paralisia vertical do olhar e diminuição da velocidade das sacadas oculares verticais, instabilidade postural precoce, originando frequentemente a quedas no primeiro ano de doença, disfunção cognitiva e parkinsonismo. Esta sintomatologia complexa conduz inevitavelmente a um declínio na qualidade de vida destes pacientes, havendo uma sobrevida média de 5-8 anos desde o início da doença. Apesar da PSP clássica ser a forma mais distinta e predominante, existe grande heterogeneidade clinico-patológica na PSP. É, assim, necessário um conhecimento mais profundo acerca desta patologia, de forma a permitir um diagnóstico precoce e terapêuticas mais eficazes.

Objetivos: Com este trabalho pretende-se fazer uma revisão da informação atual da literatura sobre a paralisia supranuclear progressiva, abordando a história, epidemiologia, patofisiologia, diagnóstico e terapêutica da doença.

Desenvolvimento: Na realização deste artigo de revisão, procedeu-se à consulta de alguns livros da área científica de Neurologia e à pesquisa de artigos na PubMed publicados após 2005, usando as palavras-chave: “Progressive Supranuclear Palsy”, “Atypical Parkinsonism”, “Variants of PSP”, “Cognitive deficits”, “Neuropsychiatric symptoms”, e “Neuropathology”, no contexto referente ao título. Deste modo, obteve-se um total de 141 trabalhos publicados. Com base no título, selecionou-se inicialmente 75 artigos, e, após leitura do respetivo *abstract*, utilizaram-se 32 para a elaboração deste artigo de revisão.

Conclusão: Apesar de um maior conhecimento sobre a doença, a PSP continua a ser uma patologia subdiagnosticada. Deste modo, é fulcral haver rigor na avaliação de doentes com parkinsonismo e aplicar os critérios de diagnóstico, bem como reconhecer a heterogeneidade clínica da PSP. Atualmente, o diagnóstico da PSP baseia-se sobretudo na vertente clínica, sendo este frequentemente feito de forma tardia ou até errada, pelo que os exames complementares podem ter alguma utilidade como auxiliares no diagnóstico diferencial. A Ressonância Magnética melhora consideravelmente a precisão diagnóstica, devendo haver uma avaliação particularmente atenta do mesencéfalo. Outros exames complementares, como técnicas de neuroimagem funcional, análise do líquido cefalorraquidiano ou técnicas neurofisiológicas, podem também ser úteis. Devido ao carácter crónico e multi-sistémico da doença, há normalmente necessidade de uma terapêutica complexa e por tempo indeterminado, que deve ser pautada por uma abordagem multifacetada, sendo fundamental a participação de uma equipa médica multidisciplinar e apoio familiar sistemático. Atualmente, novas terapias modificadoras da doença encontram-se em desenvolvimento, no entanto, ainda não são suficientemente eficazes, pelo que o tratamento atual da PSP se baseia em terapêutica sintomática e/ou paliativa, realizada de forma empírica e individualizada para cada paciente.

Palavras-chave: paralisia supranuclear progressiva, parkinsonismo, tauopatia, oftalmoparesia, instabilidade postural, disfunção cognitiva, heterogeneidade, ressonância magnética.

Abstract

Introduction: Progressive Supranuclear Palsy was first documented in 1963 by J.Clifford Richardson, and since then there was an emerging knowledge about this disease. PSP is the second most common form of parkinsonism, traditionally designated as a Parkinson-plus syndrome or atypical parkinsonism. The prevalence of PSP is age-dependent, estimated in 6-7cases per 100.000, with a peak onset at age 63 and no reported cases before the age of 40. PSP is a neurodegenerative disease, characterized by neuronal loss, gliosis and the acumulation of Tau protein (tauopathy), with the formation of neurofibrillary tangles, affecting basal ganglia, diencephalon and brainstem. The nuclei most affected are the globus pallidus, subthalamic nucleus and substantia nigra. Clinically, the classic PSP syndrome is characterized by ophthalmoparesis, including vertical supranuclear gaze palsy and slowing of vertical saccades, early falls due to postural instability, cognitive dysfunction and parkinsonism. These symptoms lead to na inexorable decline in quality of life and median disease duration to death of 5 to 8 years have been reported. Despite classic PSP is by far the most distinctive and predominant subtype of this disease, there is no doubt about the importance of the clinical and pathological heterogeneity of PSP. Therefore, it is fundamental to have a deeper knowledge and better understanding of this disease, so that it leads to an earlier diagnosis and better treatment efficacy.

Objectives: With this article I intend to do a review of the information scattered in the literature on progressive supranuclear palsy, addressing its history, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment.

Development: To carry out this article, I read a few books of neurology and searched articles in PubMed using the terms “Progressive Supranuclear Palsy”, “Atypical Parkinsonism”, “Variants of PSP”, “Cognitive deficits”, “Neuropsychiatric symptoms”, and “Neuropathology”, published until 2005, acquiring a total of 141 published papers. Based on title, I was able to initially select 75 papers and after abstract reading i used 32 to elaborate this review.

Conclusion: Despite the emerging knowledge, PSP still remain an under diagnosed disorder. Therefore, we should always be careful in the evaluation of patients with parkinsonian disorders and keep in mind the diagnosis criteria for PSP, as well recognize its clinical heterogeneity. Nowadays, the diagnosis of PSP relies mainly on clinical data, and misdiagnosis can be frequent, hence complementary exams can be quite handy for the diagnosis. Magnetic resonance imaging can improve diagnostic accuracy, with focus on midbrain area. Other complementary exams, such as functional neuroimaging, cerebrospinal fluid analysis or neurophysiological techniques, can be used too. Considering the chronic and multisystemic character of this disease, usually the treatment needs to be complex and for an indeterminate time, which should be guided by a multifaceted approach with the participation of a multidisciplinary medical team and with family support. Finally, promising new disease modifying therapies are emerging to at least improve survival rates in PSP, but we are far from an effective treatment strategy. Therefore, the treatment is based in symptomatic drugs or palliative methods that the physicians prescribe empirically and individualized according to each patient.

Keywords: progressive supranuclear palsy, parkinsonism, tauopathy, ophthalmoparesis, postural instability, cognitive dysfunction, heterogeneity, magnetic resonance imaging.

Introdução

A Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) foi pela primeira vez documentada em 1963 por J. Clifford Richardson, e desde aí, graças à contribuição de muitos estudos realizados, o conhecimento existente sobre esta patologia é cada vez maior.^[1]

A PSP é a segunda forma mais frequente de parkinsonismo (a seguir à Doença de Parkinson), tradicionalmente designada como um síndrome Parkinson-plus ou parkinsonismo atípico.^[2-5] Tal como na Doença de Parkinson, a PSP ocorre mais frequentemente no sexo masculino.^[6-8] A prevalência desta doença é idade-dependente, estimada no global em cerca de 6-7casos/100.000 indivíduos.^[6,9,10] Sendo prevalente na população adulta, o seu maior pico de incidência ocorre aos 63 anos e não há casos reportados antes dos 40 anos.^[9,10]

A nível patofisiológico, esta é uma doença neurodegenerativa, caracterizada por perda neuronal, gliose e acumulação de proteína Tau, com formação de tranças neurofibrilares, que afeta sobretudo os gânglios basais, diencéfalo e tronco encefálico. Os principais núcleos afetados são o globo pálido, o núcleo subtalâmico e a substância nigra, sendo que tal é obrigatório para o diagnóstico neuropatológico da PSP.^[11] A doença foi nomeada paralisia supranuclear progressiva, na medida em que existe degeneração progressiva das estruturas cerebrais localizadas na região superior dos núcleos oculomotores, causando paralisia eventual dos movimentos oculares, um dos sinais cardinais desta doença.^[8]

Clinicamente, a PSP clássica é caracterizada sobretudo por oftalmoparesia, com paralisia vertical do olhar e diminuição da velocidade das sacadas oculares verticais, instabilidade postural precoce, conduzindo frequentemente a quedas no primeiro ano de doença, disfunção cognitiva e parkinsonismo.^[9] Esta sintomatologia complexa conduz inevitavelmente a um declínio na capacidade funcional, o que diminui consideravelmente a qualidade de vida destes pacientes, havendo uma sobrevida média de 5-8 anos desde o início da doença.^[9,12]

Existem diversas variantes clinico-patológicas da PSP, separadas pelas diferenças na gravidade e regiões do cérebro afetadas e sintomatologia específica, estando, no entanto, unidas pelo marcador histológico desta afeção, que é a acumulação no cérebro de tranças neurofibrilares constituídas principalmente por fosfoproteína Tau,^[9,12] e pelo padrão clínico similar. Tais variantes são muitas vezes englobadas na categoria de “PSP atípica”.^[12]

Apesar da PSP clássica ser a forma mais distinta e predominante da PSP, não há dúvidas acerca da importância da heterogeneidade clinico-patológica presente nas diversas variantes de PSP. Deste modo, a PSP não é atualmente compreendida como uma entidade só, confinada aos critérios de diagnóstico definidos por Richardson em 1963. É, assim, necessário ter uma visão abrangente, com um conhecimento mais profundo acerca desta patologia, de forma a permitir um diagnóstico mais sensível e específico para as diferentes variantes da PSP.^[12]

Estes factos justificam a incessante investigação, sobretudo nas últimas décadas, a fim de permitir uma maior compreensão desta doença, dos mecanismos patofisiológicos envolvidos, bem como da sua heterogeneidade clínico-patológica, de forma a desenvolver melhores meios de diagnóstico e terapêuticas mais eficazes.

➤ **Objectivos**

O trabalho irá incidir na revisão bibliográfica de várias matérias sobre a paralisia supranuclear progressiva, pretendendo agrupar num único documento a informação e conhecimento mais relevantes sobre este tema dispersos na literatura.

Com este artigo, pretendo fazer uma breve referência histórica e epidemiológica, debruçando-me sobre a patofisiologia e diagnóstico da doença, abordando também as hipóteses terapêuticas de que se dispõe atualmente.

Deste modo, esta revisão visa integrar os conhecimentos mais recentes e relevantes acerca da paralisia supranuclear progressiva, permitindo um melhor reconhecimento da doença e compreensão da sua patofisiologia.

Materiais e Métodos

Para a revisão do tema “Paralisia Supranuclear Progressiva”, procedeu-se à consulta de alguns livros da área científica de Neurologia e à pesquisa de artigos, através da PubMed, usando as palavras-chave: “Progressive Supranuclear Palsy”, “Atypical Parkinsonism”, “Variants of PSP”, “Cognitive deficits”, “Neuropsychiatric symptoms”, e “Neuropathology”, no contexto referente ao título.

A pesquisa respeitou os seguintes limites: tipo de artigo (revisão, editorial, meta-análises, guidelines, artigos de jornal e ensaios clínicos), ano de publicação (desde 2005, à exceção de 2 artigos considerados de referência), idioma (inglês, português) e espécie (humana). Os artigos foram selecionados manualmente de acordo com a pertinência do título, resumo, ano de publicação e idioma. Depois de um estudo integral da bibliografia encontrada, foi incluída, nesta revisão, informação colhida de um total de 32 artigos.

Desenvolvimento

➤ Breve Nota Histórica

Em 1857, segundo Larner, Charles Dickens foi o primeiro a descrever uma pessoa com PSP clássica na sua peça teatral “The Lazy Tour of Two Idle Apprentices”, apresentando um idoso lento, estático, cadavérico, apático, com discurso alterado, sem capacidade de pestanejar, cujo olhar não transmitia emoção.^[10]

Em 1869, foi estabelecido o conceito de doenças neuro-motoras graças a Charcot, que encorajou o uso de técnicas imagiológicas para documentar e validar sintomatologia encontrada em pacientes. Durante várias décadas, casos com PSP foram incorretamente inseridos neste grupo. Contudo, com a sua sintomatologia específica, a PSP foi-se tornando uma entidade cada vez mais distinta e passível de ser reconhecida.^[10]

Embora Gowers e Posey tenham descrito casos isolados de pacientes com síndromes semelhantes à PSP, foi somente em Junho de 1963 que J. Clifford Richardson apresentou à Associação Americana de Neurologia o primeiro relato dos aspetos clínicos da PSP.^[11] Richardson descreveu um novo síndrome, pouco comum, caracterizado por instabilidade postural, paralisia supranuclear vertical, demência ligeira, rigidez axial progressiva e paralisia bulbar.^[12] Nesse mesmo ano, também perante a Associação Americana de Neurologia, Jerky Olszewski expôs os achados neuropatológicos. No ano seguinte, juntamente com John C. Steele, publicaram o primeiro artigo com relato de nove casos e intitulado de “*Progressive Suprenuclear Palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and*

dementia".^[1] Foi Richardson que escolheu o nome desta doença, de modo a que este refletisse as suas características mais evidentes, como a evolução progressiva e a oftalmoparesia supranuclear, sendo assim nomeada de Paralisia Supranuclear Progressiva.^[13]

Em 1965, Barbeau propôs que esta patologia fosse também designada por Síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, em honra ao contributo prestado por estes investigadores.^[1,8]

Mais tarde, em 1995, o NINDS-SPSP (National Institute of Neurological Disorders and the Society for Progressive Supranuclear Palsy) estabeleceu os critérios clínicos de diagnóstico para a PSP.^[1]

A “popularidade” da PSP intensificou-se em 1999, ao ser diagnosticada no ator Dudley Moore. Quando Moore começou a apresentar os sintomas iniciais de instabilidade e disartria, surgiu o rumor que o ator era alcoólico, tendo mesmo chagado a ser despedido. Moore criou o “Fundo de Pesquisa Dudley Moore para PSP” poucos anos antes de morrer em 2002, devido a pneumonia de aspiração, uma complicação comum da PSP avançada.^[8]

Em 2005, Williams propôs, num estudo retrospectivo com comprovação anatomopatológica, a existência de dois fenótipos clínicos de PSP: Síndrome de Richardson e PSP com parkinsonismo (PSP-P). Contudo, John Leigh comentou este estudo, considerando que os movimentos oculares não tinham sido corretamente examinados em metade dos pacientes estudados, sendo por isso necessárias mais estudos para validar esta dicotomia fenotípica.^[1,14]

Atualmente, reconhece-se que, apesar destas duas variantes de PSP serem as mais frequentes, existem vários outros subtipos de PSP que têm sido identificados através de diferentes estudos realizados ao longo do tempo, e que serão abordados mais à frente.

A PSP não é portanto uma doença nova e, apesar da sua clínica bastante característica, tem apresentado grandes dificuldades de diagnóstico ao longo do tempo e não tem sido suficientemente reconhecida.^[10]

➤ **Epidemiologia**

A prevalência da PSP é idade-dependente. Com efeito, no grupo entre 50-59 anos, esta é cerca de 1,7casos/100.000 indivíduos, aumentando para 14,7casos/100.000 indivíduos no grupo de 80-89 anos.^[7] Existem diferenças significativas face à localização geográfica, sendo a prevalência de 1,39casos/100.000 habitantes em New Jersey (Estados Unidos da América), ou 6,5casos/100.000 habitantes em Newcastle (Inglaterra).^[7,8] No global, a prevalência estimada é aproximadamente 6-7casos/100.000 indivíduos,^[6,9,10,15] correspondendo a aproximadamente 6% dos casos de parkinsonismo.^[6,9] Tal como na Doença de Parkinson, a PSP ocorre mais frequentemente no sexo masculino.^[6-8] Sendo prevalente na população adulta, o seu maior pico de incidência ocorre aos 63 anos e não há casos reportados antes dos 40 anos.^[9,10] A taxa de incidência média anual (novos casos por 100.000 pessoas ao ano) é de 5,3 para idades entre os 50-99 anos.^[8,10,16]

O diagnóstico definitivo é usualmente feito entre os 3 anos e 6 meses e os 4 anos e 9 meses após o início dos sintomas.^[7,9] No entanto, é de notar que uma percentagem considerável destes doentes são erradamente diagnosticados ou nem chegam a ser diagnosticados. Devido à dificuldade no diagnóstico diferencial da PSP com outras síndromes parkinsónicas, admite-se que a sua incidência tenha sido significativamente subestimada.^[7,17]

➤ **Patofisiologia**

Na maior parte dos casos, os achados patológicos da PSP são bastantes distintos.

A nível macroscópico, normalmente existe uma atrofia ligeira da convexidade central. Em contraste, existe atrofia severa do mesencéfalo na maioria dos casos, com dilatação do aqueduto sylvius. A substância nigra apresenta perda de neuromelanina, reflexo da destruição de neurónios dopaminérgicos. O núcleo subtalâmico normalmente apresenta tamanho consideravelmente inferior ao normal. Para além destas alterações, costuma também haver atrofia do pedúnculo cerebelar superior e do hilo do núcleo denteado cerebelar.^[11]

A nível microscópico, deteta-se perda neuronal, gliose e tranças neurofibrilares afetando os gânglios basais, diencéfalo e tronco encefálico. Os principais núcleos afetados são o globo pálido, o núcleo subtalâmico e a substância nigra, sendo que tal é obrigatório para o diagnóstico neuropatológico da PSP. A maior parte do córtex cerebral não apresenta alterações, mas o córtex motor primário costuma apresentar lesões neuronais e gliais. O neostriado e o tálamo frequentemente revelam ligeira perda neuronal e gliose, especialmente nos núcleos talâmicos ventrais anterior e lateral. Relativamente ao tronco encefálico, as regiões afetadas são o colículo superior, substância cinzenta peri-aquedutal, núcleos oculomotores, lócus cerulens, núcleo pedúnculo-pontino, núcleos pontinos, tegmentos pontino, núcleos vestibulares, tegmento medular e olivas inferiores. No que diz respeito ao núcleo denteado do cerebelo, é frequente existir perda neuronal e degeneração grumosa.^[11]

A doença foi nomeada paralisia supranuclear progressiva, na medida em que existe degeneração progressiva das estruturas cerebrais localizadas na região superior dos núcleos oculomotores, causando paralisia eventual dos movimentos oculares.^[8]

Existem diversas variantes clinico-patológicas da PSP, separadas pelas diferenças na gravidade e regiões do cérebro afetadas e sintomatologia específica, estando, no entanto, unidas pela acumulação de tranças neurofibrilares no cérebro, compostas sobretudo por fosfoproteína Tau,^[9,12] e pelo padrão clínico similar, conduzindo à morte num período de 6-12 anos após o diagnóstico. Tais variantes são muitas vezes englobadas na categoria de “PSP atípica”.^[12]

A “PSP clássica”, também designada por Síndrome Steele-Richardson-Olszewski ou simplesmente Síndrome de Richardson, apresenta as características clínicas típicas de quando foi descoberta em 1963. Dentro do grupo “PSP atípica”, a mais comum é a PSP-parkinsonismo (PSP-P). Outras variantes são PSP-acinesia pura e marcha com congelação (PSP-PAGF), PSP-síndrome corticobasal (PSP-CBS), PSP-afasia progressiva não-fluente (PSP-PNFA)^[8] e PSP-cerebelar.^[9]

Patologicamente, a PSP é definida pela acumulação de proteína Tau e filamentos do Neurópilo, sobretudo a nível do globo pálido, núcleo subtalâmico, núcleo vermelho, substância nigra, tegmento pontino, neostriado, núcleo oculomotor, medula e núcleo denteado do cerebelo.^[7,9,10,12] Os achados patológicos mais específicos de PSP são tufos astrocíticos e tranças neurofibrilares, visíveis ao microscópio ótico ou identificados por imunocoloração com anticorpos anti-Tau.^[1,9,12] As tranças neurofibrilares podem ser detetadas sobretudo nos gânglios basais, diencéfalo, tronco encefálico e medula espinhal.^[11] Os tufos astrocíticos são estruturas características da PSP, sendo distintas de outras lesões astrocíticas presentes noutras doenças neurodegenerativas, como as placas astrocíticas típicas da degeneração corticobasal. Os tufos astrocíticos estão normalmente presentes no córtex motor e neostriado.^[11] Outro achado patológico comum são os corpos envelados, que são lesões oligodendrogliais, presentes na substância branca, especialmente do diencéfalo, tronco encefálico e cerebelo.^[11]

O papel crucial da proteína Tau na patogénese desta doença determina que a PSP seja considerada uma Tauopatia primária.^[9,12] Contudo, ainda não se conhecem achados patológicos que sejam patognomónicos para a PSP. Estudos comparativos têm revelado semelhanças notáveis a este nível com outras tauopatias, como por exemplo doença de Alzheimer, parkinsonismo pós-encefálico, complexo parkinsonismo-demência de Guam (PDC-Guam), parkinsonismo de Guadeloupe, degenerescência corticobasal, doença de Pick, etc.^[9,12]

Atualmente, sabe-se que o gene da fosfoproteína Tau (gene MAPT) se encontra no cromossoma 17 e contém 16 exões.^[10,18] Existem 6 isoformas da fosfoproteína Tau no cérebro humano, geradas pelo *splicing* alternativo dos exões 2,3 e 10.^[10] Estas isoformas diferem na presença/ausência de um conjunto de 29 aminoácidos (N1) e/ou 59 aminoácidos (N2) no N-terminal, bem como no número de repetições de um conjunto de 31 aminoácidos no domínio de ligação do microtúbulo (podem ser 3 ou 4 repetições, 3R Tau ou 4R Tau respetivamente). No cérebro de um humano adulto saudável, as concentrações de 3R Tau e 4R Tau são semelhantes, enquanto que nos doentes com PSP a concentração de 4R Tau aumenta e o rácio 3R:4R diminui.^[7,9,10,12] Por este motivo, a PSP é qualificada como uma tauopatia 4R.^[4,11,19] Estudos realizados sugerem que a presença de uma mutação no exão 10 do gene Tau pode condicionar uma regulação desordenada do *splicing* deste exão, provocando um aumento da concentração de proteína 4R Tau, levando à formação de tranças neurofibrilares.^[7,10]

Uma melhor compreensão da neuropatofisiologia da PSP revelou a importância da acumulação de agregados insolúveis de fosfoproteína Tau, os quais estabilizam os microtúbulos no citoesqueleto dos neurónios. Nos neurónios normais, a Tau é solúvel e liga-se reversivelmente aos microtúbulos, enquanto que na PSP a proteína perde a sua afinidade para os microtúbulos, forma agregados insolúveis resistentes à proteólise,

resultando na formação de tranças neurofibrilares, que por fim provocam a morte dos neurónios.^[7,8,10]

Apesar de a PSP ser vista habitualmente como uma doença neurodegenerativa esporádica, várias famílias com diversas gerações consecutivas afetadas sugerem o contrário.^[3,6,12] De facto, existe alguma predisposição genética, sugerindo que se trata de uma transmissão autossómica dominante com penetração incompleta.^[7,10] Mutações nos genes PARK3, LRRK2 ou MAPT (codifica os microtúbulos da proteína Tau; localiza-se no cromossoma 17), podem causar um síndrome do tipo da PSP.^[9,12] Relativamente ao gene MAPT, existem dois haplótipos: H1 (fator de risco para o desenvolvimento de PSP) e H2 (papel protetor na doença).^[9] Naturalmente, o gene MAPT não se encontra mutado no caso de PSP esporádica.^[12]

Nas doenças neurodegenerativas, é possível que os casos pré-sintomáticos, raramente detetados, representem a “ponta do iceberg”, uma vez que muitos idosos poderão fazer parte destes, mas acabam por falecer por outras causas antes do desenvolvimento dos sintomas, ou ser erradamente diagnosticados ou simplesmente podem nunca chegar a ser diagnosticados. Na patologia em causa, tais casos, sem clínica mas neuropatologicamente comprovados, são designados por “PSP incidental”. Estudos realizados, comparando estes casos com PSP clinicamente comprovada, concluíram que, nesta última, a perda neuronal e a tauopatía são bastante mais severas, para além do facto de estas se agravarem com o prolongar da doença. Ao desenvolverem-se mais estudos em pacientes com PSP incidental, deverá ser possível identificar biomarcadores que poderão ajudar a compreender melhor a relação clínico-patológica da doença, permitir um diagnóstico mais precoce e preciso, desenvolver novas terapias de modificação da doença, bem como para monitorizar a resposta ao tratamento.^[10,20]

Atualmente, reconhece-se a heterogeneidade patológica dos vários subtipos de PSP, que ocorre devido à diferente distribuição anatómica e gravidade que a tauopatia pode assumir.^[11] Usando a proteína Tau como marcador para a gravidade patológica, foi possível comparar a PSP clássica com as diferentes variantes da PSP atípica, como por exemplo a PSP-P, revelando que, apesar das regiões afetadas não serem muito diferentes, a tauopatia é mais grave na PSP clássica que na PSP-P (as regiões mais afetadas em ambas as situações são os núcleos subtalâmicos e a substância nigra).^[9,12] Relativamente à PSP-PAGF, a tauopatia é menos grave, podendo talvez justificar o seu melhor prognóstico. Quanto à PSP-CBS, esta apresenta uma tauopatia mais grave a nível do córtex parietal inferior e frontal médio, mas não a nível do córtex motor. No que diz respeito à PSP-PNFA, a tauopatia é mais grave a nível do córtex temporal e giro frontal superior, mas menos grave a nível do tronco encefálico e das regiões de substância cinzenta subcorticais.^[12]

Contudo, o mecanismo que provoca a morte celular na PSP permanece ainda pouco esclarecido. Outra hipótese que tem surgido como possível explicação para o desenvolvimento de PSP baseia-se na existência de um defeito no DNA mitocondrial. Este defeito poderá ter origem genética ou tóxica, causando um aumento do stress oxidativo que, por sua vez, pode condicionar a agregação da proteína Tau, levando à formação de tranças neurofibrilares.^[7,10]

Estudos realizados confirmaram que a angiogénese é um processo presente nesta doença neurodegenerativa, ocorrendo mais cedo na PSP que em diversas outras formas de parkinsonismo, como resposta à sua rápida evolução. Pesquisando pela integrina $\alpha\text{B}\beta$, um marcador de angiogénese, foi possível detetar um aumento considerável desta na PSP, quando comparado com controlos, sobretudo a nível do putâmen. A presença desta integrina em vasos reativos, indica que os novos vasos formados não terão uma estrutura totalmente desenvolvida, podendo contribuir para a neuroinflamação, na medida em que não protegem

suficientemente o parênquima de células imunológicas e de fatores inflamatórios ou tóxicos provenientes da circulação sanguínea. Existe também um aumento do número de vasos por mm², bem como um aumento do número de microgliócitos na pars compacta da substância nigra. Estes estudos sugerem, assim, uma associação entre o processo de neuroinflamação e a clínica da doença.^[21]

➤ Clínica

Esta heterogeneidade patológica dá lugar à heterogeneidade clínica da PSP, permitindo definir vários subtipos, o que dificulta ainda mais o diagnóstico precoce da mesma, adiando-se frequentemente essa decisão diagnóstica por vários meses. Devido à diversidade da sua sintomatologia, doentes com PSP são frequentemente encaminhados para outras especialidades médicas, como oftalmologia, psiquiatria, fisioterapia, etc. De acordo com um estudo decorrido em Inglaterra, de uma amostra de 80 casos de PSP, 10 (13%) nunca tinham sido avaliados por um neurologista.^[10] De facto, somente cerca de metade dos pacientes com PSP são identificados como tal na primeira consulta, e cerca de 20% desses terão um diagnóstico diferente no futuro. Uma parte considerável dos doentes com PSP são diagnosticados inicialmente como tendo Doença de Parkinson, Atrofia Multi-Sistémica, Doença de Alzheimer, Demência com corpos de Lewy ou Degeneração Corticobasal.^[9,12,20]

O diagnóstico da PSP apoia-se sobretudo na clínica (história clínica e exame objetivo), sendo necessário grande precisão na identificação da sintomatologia chave para o seu correto diagnóstico. O tempo-médio de vida desde início dos sintomas até ao diagnóstico é 3.6-4.9 anos, pelo que muitos pacientes com PSP mantêm-se mal diagnosticados ou sem diagnóstico

durante grande parte da evolução da doença.^[10] No entanto, no caso da PSP clássica, o diagnóstico clínico costuma ser evidente nos primeiros 2 anos de doença.^[12]

⊙ Critérios de diagnóstico da PSP

De acordo com NINDS-SPSP (National Institute of Neurological Disorders and the Society for Progressive Supranuclear Palsy), em 1995 foram estabelecidos critérios clínicos de diagnóstico a fim de permitir diagnosticar a PSP em doentes com tauopatia típica de PSP concomitante. Esses critérios são os seguintes:^[8-10,12]

- Alteração precoce dos reflexos posturais, que conduz a instabilidade postural e consequentes quedas (tendência a cair para trás);
- Alteração dos movimentos oculares com paralisia supranuclear vertical do olhar conjugado e diminuição da velocidade das sacadas oculares verticais (sobretudo para baixo).

Estes dois critérios são particularmente úteis para distinguir a PSP da Doença de Parkinson, no entanto, têm um valor restrito na prática clínica corrente devido à sua baixa sensibilidade (em vários casos não se observa paralisia do olhar ou quedas no início da doença),^[9,12] detetando somente cerca de 60% dos casos nos três primeiros anos de doença.^[9]

Em 2003, os critérios propostos pelo NINDS-SPSP foram redefinidos e estes doentes puderam ser classificados como tendo PSP possível, provável ou definitiva (Tabela 1).^[8-10]

Tabela 1 – Classificação da PSP, segundo critérios de diagnóstico do NINDS-SPSP^[9,10]

PSP	<i>Crítérios de inclusão</i>	<i>Crítérios de exclusão</i>	<i>Crítérios de suporte</i>
Possível	<ul style="list-style-type: none"> •Doença gradualmente progressiva •Idade igual ou superior a 40anos •Paralisia supranuclear vertical ou diminuição da velocidade das sacadas oculares e instabilidade postural com quedas no 1ºano da doença •Sem evidência de outras doenças que possam explicar tal sintomatologia, de acordo com os critérios de exclusão 	<ul style="list-style-type: none"> •História recente de encefalia •Síndrome do membro alianígena •Défices cortico-sensoriais •Atrofia frontal focal ou temporo-parietal •Alucinações ou delírio não relacionados com terapêutica dopaminérgica 	<ul style="list-style-type: none"> •Acinésia ou rigidez assimétricas, mais proximal que distal •Postura viciosa do pescoço, especialmente retrocolis •Resposta pobre ou nula à terapêutica com levodopa
Provável	<ul style="list-style-type: none"> •Doença gradualmente progressiva •Idade igual ou superior a 40anos •Paralisia supranuclear vertical e instabilidade postural com quedas no 1ºano da doença •Sem evidência de outras doenças que possam explicar tal sintomatologia, de acordo com os critérios de exclusão 	<ul style="list-style-type: none"> •Demência cortical do tipo Alzheimer •Sintomas cerebelares precoces e proeminentes •Disautonomia inexplicável precoce e proeminente •Sinais parkinsonianos assimétricos severos •Evidência neurorradiológica de anomalias estruturais relevantes 	<ul style="list-style-type: none"> •Disfagia e disartria precoces •Deterioração cognitiva precoce, incluindo pelo menos dois dos seguintes fatores: <ul style="list-style-type: none"> -Apatia -Deterioração do pensamento abstrato -Diminuição da fluência verbal -Comportamento de utilização ou de imitação -Sinais de liberação frontal
Definitiva	<ul style="list-style-type: none"> •Possível ou Provável PSP com evidência histopatológica típica de PSP 	<ul style="list-style-type: none"> •Doença de Whipple 	

⊙ Heterogeneidade clínica da PSP

✧ PSP clássica

Começando pela PSP clássica (também designada por Síndrome Steele-Richardson-Olszewski ou simplesmente Síndrome de Richardson), o subtipo mais comum de PSP, devido à alteração precoce dos reflexos posturais, existe alteração da marcha e quedas.^[9,11,12] A marcha torna-se desajeitada, lenta e instável. Com a evolução da doença, o caminhar independente deixa de ser possível e, após cinco anos em média, os doentes ficam incapazes de se manter em pé sem assistência, exigindo inevitavelmente o recurso a cadeira de rodas.^[8] As quedas costumam ser precoces, e ocorrem sobretudo para trás, sem que haja perda da consciência (que pudesse justificar tais acontecimentos)^[9,11,12]. O tempo médio desde o início dos sintomas até à primeira queda é cerca de 16 meses na PSP, enquanto na Doença de Parkinson é cerca de 108 meses.^[6] Estes pacientes irão desenvolver rigidez mais axial que periférica, bem como distonia, muitas vezes sob a forma de retrocolis.^[9,11]

Outro achado comum é apraxia dos membros, sendo esta sobretudo ideomotora e simétrica, em que o doente apresenta dificuldade em realizar gestos simples de forma intencional (pode consegui-lo de forma automática), tal como escovar o cabelo, usar um copo para beber ou acenar com a mão para dizer adeus. Estudos realizados revelam não existir diferenças significativas entre movimentos proximais e distais dos membros, havendo, porém, uma relação clara entre a severidade da apraxia e o declínio cognitivo global. Este facto sugere que lesões em áreas corticais, especialmente do córtex pré-motor do lobo frontal, podem condicionar apraxia nestes doentes, mas apenas se forem severas o suficiente para causar demência.^[4,22]

As alterações da motilidade ocular constituem um dos pilares do complexo sintomático da PSP. A paralisia supranuclear vertical do olhar é o aspeto mais valorizado na prática clínica (daí contribuir para o nome da doença), começando normalmente pela dificuldade característica em olhar para baixo, depois para cima e mais tarde desenvolve-se paralisia supranuclear horizontal do olhar.^[7,8,11] Contudo, a paralisia supranuclear do olhar pode só ser evidente passados vários anos de doença (normalmente três anos),^[23] atrasando muitas vezes o diagnóstico.^[6,9,12] Os movimentos oculares voluntários estão frequentemente mais afetados do que os movimentos persecutórios e existe preservação do reflexo óculo-cefálico,^[1,11] testado pela “manobra dos olhos da boneca” e que envolve as vias pontinas e mesencefálicas, o que demonstra a origem supranuclear da oftalmoplegia.^[1,8] Outro reflexo preservado é o reflexo oculovestibular, testado pela infusão de água gelada nos canais auditivos, e que contribui para a estabilização do olhar ao permitir a fixação mantida do olhar em pontos de interesse no ambiente. Todavia, em doentes com PSP, há dificuldade na supressão deste reflexo, o que pode exacerbar a paralisia supranuclear vertical do olhar e inibir a geração de movimentos oculares, dificultando a marcha e aumentando o risco de quedas.^[24] Um achado normalmente mais precoce que a paralisia supranuclear vertical do olhar, é a diminuição da velocidade das sacadas oculares verticais (sobretudo para baixo), podendo esta ajudar a distinguir a PSP de outras síndromes parkinsonianas.^[6,12] Com efeito, no caso de degenerescência corticobasal pode existir um aumento da latência, mas a velocidade mantém-se normal e estão afetadas tanto as sacadas verticais como horizontais. Relativamente à atrofia multi-sistémica, as sacadas apresentam latência e velocidade normais. Deste modo, uma alteração marcada da velocidade das sacadas oculares verticais deve apontar para o diagnóstico de PSP.^[23] Estas alterações dos movimentos oculares, juntamente com a disfagia muitas vezes presente, condicionam um achado algo frequente: o sinal da gravata (à refeição, o paciente têm dificuldade em olhar para o prato e engolir, acabando por sujar a

roupa com comida).^[10] Alterações oculares inespecíficas são também comuns: olhos secos e/ou vermelhos, fotofobia, visão turva e dificuldade em focar a imagem.^[1,9,12] Outras alterações oculomotoras incluem: oftalmoplegia internuclear, perda do nistagmo opticocinético, sacadas hipométricas e estrabismo.^[1]

Anormalidades na dinâmica palpebral são comuns na PSP (um terço dos doentes)^[7] e incluem: blefarospasmo, retração palpebral, lagoftalmo e apraxia da abertura palpebral (sobretudo ao falar ou comer), podendo causar cegueira funcional.^[1,6] A apraxia da abertura palpebral é explicada pela perda recíproca de sintonia entre os músculos elevador da pálpebra superior e a porção pré-tarsal do orbicular do olho. Normalmente, estes executam ações opostas, enquanto que na PSP contraem simultaneamente, tornando difícil abrir os olhos após fechamento palpebral voluntário. Esta pode ocorrer desde o início da doença e deverá agravar-se se o doente for submetido a terapia com levodopa.^[7] A frequência do piscar dos olhos está normalmente diminuída (0-4/min ; o normal é 16-20/min),^[10] podendo condicionar irritação ocular, epífora e visão turva. Deste modo, muitos destes doentes acabam por perder a capacidade de leitura ou de manter contacto visual.^[6]

É comum existir hiperatividade de diversos músculos faciais, tais como o ventre frontal do músculo epicrânico, prócero e corrugador do supercílio, causando retração das pálpebras e pregas cutâneas, vertical na região da glabella e horizontal na ponte nasal. Deste modo, gera-se um fâcies com aspeto de “aborrecido” ou “zangado”, típica dos pacientes com PSP. A expressão facial com a testa franzida é denominada de Sinal do Procerus.^[1,9,12]

A disartria também é um sintoma comum, podendo dar lugar a um discurso arrastado, lento e incompreensível.^[9,12]

A função olfática dos pacientes com PSP, apesar de significativamente melhor do que na Doença de Parkinson, pode encontrar-se comprometida e, por vezes, condicionar hiposmia (sintoma comum nas tauopatias).^[25]

A disfunção cognitiva pode ocorrer precocemente na PSP (15% dos casos), podendo mesmo surgir antes dos sintomas típicos desta doença, conduzindo por vezes ao diagnóstico de demência fronto-temporal numa fase inicial da doença.^[14] As principais funções cognitivas afetadas na PSP são a atenção, a linguagem, funções executivas e a memória, havendo uma preservação relativa da memória de reconhecimento. Estas alterações podem ocorrer a nível de uma destas áreas específicas, ou serem mais generalizadas (em cerca de 40% dos casos são afetadas múltiplas funções).^[14] A disfunção cognitiva pode ser detetada através do sinal do aplauso. Este sinal é a expressão de um comportamento perseverativo e que pode significar uma redução da habilidade de planear um programa específico de bater palmas três vezes consecutivas, indicando disfunção frontal, bem como inabilidade de cessar uma atividade automática uma vez desencadeada, sugerindo disfunção dos gânglios da base.^[1,9,13,14] Mais de metade destes pacientes irão desenvolver deterioração cognitiva e/ou alteração da personalidade nos dois primeiros anos da doença.^[12] Pode haver perda de interesse nas atividades da vida diária e os doentes podem, por vezes, perder o controlo emocional, rindo ou chorando sem razão aparente, revelando labilidade emocional, e até mesmo desenvolver um estado depressivo.^[7] Alterações do comportamento são também comuns, como apatia (a mais frequente), desinibição, irritabilidade, agitação ou indiferença.^[13,17] Mais tarde, no decurso da doença, é normal haver um certo grau de disfunção mental, como por exemplo bradifrenia.^[11,13]

Num estudo realizado em 1994, por De Bruin e Lees, foram analisados 90 casos de PSP e concluiu-se que os sintomas mais comuns eram alteração da marcha (70,7%), quedas (60,6%) e disfagia (57,3%). Os sinais mais frequentes eram paralisia supranuclear vertical do olhar (68,5%), bradicinesia (67,4%), disartria (67,4%) e rigidez (58,4%).^[6]

Esta complexa sintomatologia conduz inevitavelmente a um declínio na capacidade funcional, diminuindo consideravelmente a qualidade de vida destes pacientes. Apesar de geralmente os sintomas progredirem pouco nos primeiros 5-6 anos de doença,^[23] após o diagnóstico, a maioria destes pacientes tornam-se dependentes nas atividades da vida diária dentro de 3-4 anos.^[9,12] Devido à instabilidade postural e às dificuldades visuais e motoras, as quedas tornam-se cada vez mais recorrentes, resultando muitas vezes em fraturas, que acabam por colocar o paciente numa cadeira de rodas. A sobrevida média desde o início da doença é cerca de 5-8 anos, sendo que as causas de morte mais comuns são: pneumonia por aspiração, insuficiência respiratória neurogénica ou tromboembolismo pulmonar.^[9,12]

✧ PSP-P

Das diversas variantes pertencentes à categoria de PSP atípica, a PSP-P (PSP-parkinsonismo) é a mais frequente, representando cerca de um terço dos casos de PSP.^[9] Esta é assim designada uma vez que a clínica inicial é normalmente semelhantes a um quadro de parkinsonismo, sendo frequentemente mal diagnosticada.^[9,12] A clínica é portanto atípica, não apresentando as habituais alterações dos movimentos oculares.^[9,12] Neste caso, existe bradicinesia dos membros, rigidez (mais frequente, severa e periférica que na PSP clássica), tremor (de repouso inclusive), demência focal, alterações na marcha e discurso, etc.^[12] A terapia com levodopa apresenta normalmente resultados positivos, com melhoria da bradicinesia e rigidez, embora a resposta raramente seja excelente.^[9,12]

A PSP-P e a PSP clássica podem ser distinguidas através da diferente clínica logo nos dois primeiros anos de doença, sendo que depois deste período se vão tornando menos distintas uma da outra, e após seis anos a sintomatologia pode tornar-se similar.^[9,12] Contudo, a maior dificuldade está em diferenciar estes doentes dos que tenham Doença de Parkinson. Alguns fatores que podem ajudar nesta distinção são a rápida progressão e resposta pobre à

levodopa da PSP-P. As quedas e deterioração cognitiva costumam ocorrer mais tarde na PSP-P, e talvez por isso, o tempo de sobrevida da doença é cerca de três anos mais longo na PSP-P.^[9,12]

✧ PSP-PAGF

Outra das variantes é a PSP-PAGF (PSP- acinesia pura e marcha com congelação). A principal sintomatologia inclui instabilidade postural com alteração progressiva da marcha, começando com hesitação ao iniciar a marcha e, mais tarde, com congelamento da marcha. Há também alterações do discurso (dificuldade na fonação) e da escrita (diminuição do tamanho da letra).^[9,12] Um aspeto distintivo é a rigidez axial (sobretudo a nível do pescoço), sem rigidez dos membros. Mais tarde, a maioria dos pacientes apresentam paralisia supranuclear vertical do olhar e blefarospasmo.^[12]

Em oposição, neste caso não se verifica rigidez dos membros, tremor, demência ou alterações dos movimentos oculares durante os primeiros cinco anos de doença.^[9,12] Também não existe benefício face à terapêutica com levodopa. A sobrevida média destes doentes é cerca de 11 anos.^[12]

✧ PSP-CBS

A PSP-CBS (PSP-síndrome corticobasal) é assim designada por ter sido inicialmente detetada em pacientes com degeneração corticobasal, no entanto, atualmente reconhece-se que tal só acontece em cerca de metade destes doentes.^[9,12]

A clínica predominante inclui dispraxia assimétrica progressiva, perda sensorial cortical (p.e. membro alianégena) e bradicinesia, que não responde à terapia com levodopa.^[9,12] Alterações dos movimentos oculares podem também existir, sendo mais típico um aumento da latência no início das sacadas oculares, o que condiciona eventualmente uma

posição viciosa e compensatória da cabeça, normalmente mais pronunciada para o lado em que a apraxia predomina. Na fase inicial da doença, estes pacientes não apresentam instabilidade postural, disartria, disfagia ou rigidez. Estes sintomas podem ocorrer posteriormente, mas têm início muito mais tarde do que na PSP clássica.^[12]

✧ PSP-PNFA

Relativamente à PSP-PNFA (PSP-afasia progressiva não-fluente), a sua principal característica é a alteração da linguagem, caracterizada por um discurso espontâneo não-fluente com hesitação, erros fonéticos, gramaticais, requerendo um esforço significativo por parte destes pacientes para falar. Existem diversas componentes da linguagem que estão afetadas, incluindo apraxia do discurso, como erros no timing e coordenação do discurso, com momentos de hesitação e dificuldade em inicia-lo.^[9,12,26] Com a evolução da doença, o discurso acaba por ficar limitado a pequenas frases ou apenas a simples palavras.^[4]

O perfil neuropsicológico destes doentes é semelhante ao existente em pacientes com afasia progressiva não-fluente (PNFA). Todavia, pacientes com PSP-PNFA apresentam uma redução mais marcada do discurso proposicional, menos erros de fala, melhor capacidade de leitura e défices severos na memória episódica, comparativamente a doentes com PNFA.^[9,26] A PSP-PNFA encaixa clinicamente na categoria dos síndromes demenciais fronto-temporais, na medida em que existe uma afasia progressiva não-fluente.^[12,27] Contudo, a particularidade de apresentar, a nível patofisiológico, uma tauopatia típica de PSP, determinou que este síndrome fosse considerado uma variante atípica da PSP.^[12] Por outro lado, a PSP-PNFA apresenta atrofia mais severa do mesencéfalo, mas menos marcada a nível da região perisilviana da linguagem, quando comparada com a PNFA.^[26]

✧ PSP-cerebelar

Um subtipo de PSP descoberto recentemente é a PSP-cerebelar. Uma equipa liderada por Kanazawa descreveu o envolvimento cerebelar pela PSP, através de um estudo realizado com 22 doentes japoneses com PSP definitiva, tendo três destes desenvolvido ataxia cerebelar como sintoma inicial e principal. Patologicamente, estes pacientes apresentavam maior destruição neuronal e gliose nos núcleos denteados do cerebelo.^[9]

Tabela 2 – Aspectos clínicos dos vários subtipos de PSP e Doença de Parkinson^[12]

	PSP clássica	PSP-P	PSP-PAGF	PSP-CBS	PSP-PNFA	Doença de Parkinson
Rigidez	✓ Sobretudo axial	✓ Periférica igual ou maior que axial	✓ Axial	✓	Por vezes	✓ Sobretudo periférica
Bradicinésia	✓ Ligeira	✓ Moderada	✓ Moderada	✓	✓ Ligeira	✓ Moderada
Tremor	✗	✓	✗	✗	✗	✓
Instabilidade postural precoce	✓	✗	✓	?	?	✗
Quedas precoces	✓	✗	✗	Por vezes	Por vezes	✗
Deterioração cognitiva precoce	Frequente	✗	✗	✗	✓	✗
Alteração dos movimentos oculares precoce	✓	✗	✗	✗	Por vezes	✗
Resposta à levodopa	✗	Frequente	✗	✗	✗	✓

Legenda: ✓ - apresenta ✗ - não apresenta ? - desconhecido

Apesar das diferenças entre as diversas variantes da PSP (como exemplificado na Tabela 2), estas podem ser encaixadas no termo genérico de PSP, apresentando uma evolução rapidamente progressiva semelhante, com uma sobrevida média entre os 6-12 anos e alterações fisiopatológicas similares, incluindo a acumulação de proteína Tau (com predominância da forma 4R Tau) e filamentos do Neurópilo.^[12]

Apesar da PSP clássica ser a forma clinico-patológica mais distinta e predominante da PSP, não há dúvidas acerca da importância da heterogeneidade presente nas diversas variantes de PSP. Deste modo, a PSP não pode continuar a ser compreendida como uma entidade só, confinada aos critérios de diagnóstico definidos por Richardson, Steele e Olszewski em 1963. É, assim, necessário ter uma visão alargada, com um conhecimento mais profundo acerca desta patologia, de forma a permitir um diagnóstico mais sensível e específico para as diferentes variantes da PSP.^[12]

⊙ Outros aspetos clínicos relevantes

Em 1963, quando Richardson descreveu pela primeira vez a PSP, os principais critérios de diagnóstico usados foram paralisia supranuclear vertical e instabilidade postural com quedas. Contudo, défices cognitivos também são comuns, tais como apatia, alterações autonómicas, depressão/ansiedade. Metade dos pacientes revelam défice na cognição social, a qual acarreta uma perda significativa na qualidade de vida, dificultando a interação com outras pessoas. Tal facto tem sido pouco reconhecido ao longo dos tempos, talvez pela existência simultânea de sintomas motores e outros problemas cognitivos que podem mascarar esta situação.^[28]

Num estudo realizado em Inglaterra, a fim de compreender melhor a influência da doença na capacidade de cognição social, foram aplicados um teste de reconhecimento emocional na voz, bem como o teste da teoria da mente (avalia a compreensão do estado mental de outras pessoas num determinado contexto). Foi também realizada RMN para analisar a relação entre as diferentes áreas do cérebro e os défices de cognição social. Deste modo, parece existir uma relação entre: a Ínsula e a sensação de nojo/repugnância; a amígdala e o medo; o giro temporal medial e a raiva; os dois anteriores e a felicidade. No caso da PSP, existe uma deterioração no reconhecimento da maioria das emoções. Contudo, o reconhecimento da sensação de felicidade é algo que se mantém normal, talvez por esta ser uma emoção totalmente positiva, enquanto outras são negativas (p.e. repugnância, raiva, tristeza, medo) ou intermédias (p.e. surpresa). A preservação desta emoção reforça o facto de estes doentes terem a capacidade de compreender tarefas e responder adequadamente. Concluiu-se, também, que a atrofia da matéria cinzenta no giro frontal inferior direito conduz a uma menor pontuação em ambos os testes. Um défice na teoria das mentes pode também ser encontrado quando existe atrofia do córtex frontal medial anterior. Este resultado sugere que a atrofia progressiva destas áreas contribui para o declínio da capacidade cognitiva emocional. Aspectos mais complexos da capacidade cognitiva social, como a empatia, parecem estar relacionados com o córtex fronto-temporal. A empatia emocional (capacidade de sentir as emoções dos outros) parece estar relacionada com o giro frontal superior., enquanto que a empatia cognitiva (capacidade para perceber o que os outros pensam, sentem ou pretendem fazer, sem ser necessário transmitir essa mensagem) está associada ao córtex pré-frontal medial, córtex orbitofrontal, sulco temporal superior posterior, junção temporoparietal e corpo estriado. Usando-se o teste da teoria da mente, os pacientes com PSP não revelaram dificuldade em interpretar declarações sinceras, mas tiveram dificuldade em declarações sarcásticas. Isto sugere que têm dificuldade em reconhecer o estado mental do orador.^[28]

Assim sendo, percebe-se que doentes com PSP têm um défice multimodal na cognição social, explicado em parte pela atrofia das regiões do córtex frontal. Este défice é significativo, não permitindo a estes doentes compreender corretamente o que outras pessoas pensam ou sentem, pelo que tal deve ser tido em consideração no cuidado destes pacientes.^[28]

Através da avaliação polissonográfica de pacientes com PSP foi possível compreender melhor as alterações do sono frequentemente presentes nestes doentes. Estudos realizados revelaram um período significativo de insónia (2 a 6 horas), bem como um distúrbio marcado do sono REM (movimento rápido dos olhos), com diminuição da percentagem deste face ao tempo global de sono, distúrbio comportamental do sono REM, bem como períodos de sono REM sem atonia muscular (atonia generalizada dos músculos esqueléticos é característica do sono REM). Pode também existir apneia do sono e movimentos periódicos dos membros durante o mesmo. Por outro lado, o paciente pode exibir hipersónia. A indução e manutenção do sono depende da integridade dos neurónios noradrenérgicos do cerúleo, neurónios serotoninérgicos dos núcleos dorsais da rafe e neurónios colinérgicos da área tegmental pedúnculo-pontina. Na PSP, como doença neurodegenerativa que é, existe afeção dos neurónios dopaminérgicos nigroestriatais, bem como dos neurónios estriatais GABAérgicos e colinérgicos, o que condiciona uma destruição da normal arquitetura do sono, pelo que a deterioração da qualidade e quantidade do sono vai-se agravando com a evolução da doença.^[6,8,29]

Complicações neuropsiquiátricas são comuns nestes doentes, incluindo apatia, alterações de personalidade, desinibição, e menos frequentemente depressão, labilidade emocional ou alucinações.^[4,13,27,30] Este perfil neuropsiquiátrico é clinicamente semelhante à demência fronto-temporal, o que pode ser explicado patologicamente pela existência de hipoperfusão frontal em ambos os casos.^[27] Relativamente às alterações do comportamento, apesar de nenhum sintoma, para além da apatia (presente em cerca de 75% dos doentes),

ser comum, é frequente que no global ocorram mudanças no comportamento destes doentes. Outras alterações podem ser: desinibição, irritabilidade, agitação ou indiferença. A existência simultânea de alteração cognitiva e comportamental é tradicionalmente referida na PSP como demência subcortical, de modo a diferenciar este padrão das demências corticais, nas quais se inclui a Doença de Alzheimer.^[2,4] No cérebro humano existem cinco circuitos fronto-subcorticais, que estabelecem a ligação do córtex frontal com os gânglios da base e tálamo, mediando a capacidade motora e cognitiva, bem como o comportamento emocional. A hipótese colocada é de que ao existir patologia subcortical, como a deterioração dos aferentes subcorticais para o córtex pré-frontal, possa haver disfunção do lobo frontal, condicionando a sintomatologia em causa.^[15,30] No entanto, atualmente, esta classificação da PSP como demência subcortical não é tão clara, havendo estudos que apontam para o facto da deterioração do circuito tálamo-cortical poder também contribuir para as complicações neuropsiquiátricas dos doentes com PSP.^[4,18]

Devido ao envolvimento multi-sistémico da PSP, desenvolvendo sintomatologia progressivamente mais diversificada e severa, a qualidade de vida destes doentes fica cada vez mais comprometida com a evolução da doença. Estudos realizados no sentido de compreender melhor a relação entre a clínica e a qualidade de vida revelaram que os principais problemas para estes doentes são instabilidade postural e consequentes quedas, perturbações na visão, disartria e disfagia. Todo este leque de problemas, com a evolução da doença, acaba por tornar difícil realizar simples atividades da vida diária. Estes doentes apresentam dificuldade de comunicação e em demonstrar as suas emoções, ficando preocupados com a reação das outras pessoas, o que propicia um percurso de progressivo isolamento, com maior dependência, deteriorando seriamente a qualidade de vida destas pessoas.^[31]

➤ Exames Complementares de Diagnóstico

Conforme mencionado anteriormente, o diagnóstico da PSP baseia-se sobretudo na vertente clínica, sendo este frequentemente feito de forma tardia e até mesmo errada. Neste sentido, exames complementares, nomeadamente imagiológicos, podem ser muito úteis, não só no diagnóstico diferencial entre PSP e Doença de Parkinson ou outras formas atípicas de parkinsonismo, como também em ajudar a compreender melhor esta doença neurodegenerativa de um ponto de vista neurobiológico.^[9]

◎ **Ressonância Magnética**

A Ressonância Magnética é um exame que pode auxiliar bastante o diagnóstico da PSP. Cosottini liderou um estudo realizado em doentes com PSP clinicamente comprovada, no qual se descobriu que o mesencéfalo é a área do cérebro que permite melhor distinguir a PSP de outras patologias, com uma sensibilidade de 100% e especificidade de 90,5%.^[9]

Recentemente, foram desenvolvidas duas técnicas baseadas na ressonância magnética, a morfometria baseada em voxel (VBM) e imagem de tensor de difusão (DTI), sendo atualmente utilizadas para avaliação das estruturas cerebrais em doenças neurológicas. A VBM permite a deteção de diferenças específicas na composição de tecidos do cérebro a um nível regional, ultrapassando limitações de estudos anteriores e sendo útil na compreensão da neuropatologia da PSP, bem como na distinção entre esta e a Doença de Parkinson. A DTI tem a particularidade de permitir obter informação mais detalhada sobre a composição da substância branca, bem como a avaliação de fibras de tratos neuronais.

Deste modo, hoje em dia, reconhece-se que a PSP é caracterizada por degeneração tanto da substância branca como cinzenta (mesmo em fases precoces da doença), bem como por atrofia não só de estruturas subcorticais como também do córtex.^[32]

Deste modo, na análise por RMN, há diversos aspetos específicos que devem ser cuidadosamente analisados quando se suspeita de PSP:^[9,10]

- Mesencéfalo – sinal aumentado, diâmetro ântero-posterior menor que 17mm (fator que permite diferenciar a PSP da Doença de Parkinson, pois apresenta um diâmetro significativamente mais pequeno - 13,4mm em média na PSP e 18,5mm em média na Doença de Parkinson,^[6] contudo, não foi encontrada relação significativa entre o diâmetro e a duração ou severidade da doença);
- Sinal do beija-flor – atrofia com afilamento da porção superior do mesencéfalo e relativa preservação volumétrica da ponte, podendo dar o aspeto de um beija-flor;
- Núcleo vermelho – atrofia ou sinal aumentado;
- Globus Pallidus – sinal aumentado devido a lesões híperintensas (provavelmente causadas pela perda de fibras mielínicas e astrocitose intensa; o anel envolvente com sinal diminuído deve-se à deposição de ferro);
- Sinal do olho-de-tigre – apesar de frequentemente associado à doença de Hallervorden-Spatz, tem sido reportado em diversos casos de PSP definitiva;
- Pedúnculo cerebelar superior – atrofia e sinal anormal devido a desmielinização e gliose (ajuda a distinguir PSP de Doença de Parkinson e correlaciona-se com a evolução da doença);^[6,10]
- Medidas volumétricas de estruturas cerebrais – tronco encefálico, núcleo caudado, putâmen, terceiro ventrículo, lâmina quadrigeminal (diferenças encontradas permitem distinguir PSP de Doença de Parkinson, mas não de Atrofia Multi-Sistémica).

⊙ Técnicas de Neuroimagem funcional

Técnicas de neuroimagem funcional proporcionam uma oportunidade única *in vivo* para estudar anomalias neurobiológicas em doenças neurodegenerativas, através de vários estudos relativos à corrente sanguínea cerebral, metabolismo da glucose e recetores dopaminérgicos. Estas técnicas utilizam radioligandos com afinidade elevada para se ligarem a recetores específicos, consoante o estudo realizado.^[9,10]

Relativamente à corrente sanguínea cerebral, o uso da SPECT (Tomografia por emissão de fóton único computadorizada) com o radioligando Tc99m-ECD, revelou uma hipoperfusão sobretudo do córtex cíngulado anterior e córtex frontal medial nos doentes com PSP, com extensão à área motora suplementar e córtex pré-frontal, regiões envolvidas na função executiva e coordenação motora.^[9]

No que diz respeito ao metabolismo da glucose, através do uso da PET (Tomografia por emissão de positrões) com o radioligando 18F-FDG, concluiu-se que existe um hipometabolismo de glucose a nível da linha média das regiões frontais, tronco encefálico e principalmente no mesencéfalo. Uma diminuição do metabolismo também ocorre a nível da ínsula, giro frontal superior e núcleo caudado.^[6,9]

No que concerne aos recetores dopaminérgicos, estes podem ser estudados através da SPECT ou PET com uso de radioligandos de elevada especificidade para recetores pré-sinápticos ou pós-sinápticos. O corpo estriado pode ser útil em distinguir parkinsonismo quando comparado com pessoas normais, e mesmo em diferenciar diversas patologias nele envolvidas. Com efeito, na PSP verifica-se uma diminuição marcada do número de recetores pós-sinápticos a nível do neostriado, particularmente os D2.^[6] Outro fator diferenciador é o padrão neurodegenerativo de depleção das células dopaminérgicas. Na Doença de Parkinson

existe um envolvimento mais pronunciado da região posterior do putâmen contralateral ao lado mais afetado, e menos pronunciado do núcleo caudado ipsilateral ao membro mais afetado. Em oposição, a PSP apresenta um envolvimento mais uniforme dos terminais nervosos dopaminérgicos do putâmen e núcleo caudado.^[9]

Ligandos para o sistema colinérgico poderão contribuir para um diagnóstico mais preciso da PSP, uma vez que este sistema costuma estar parcialmente comprometido, contribuindo também para a deterioração cognitiva. Relativamente aos recetores muscarínicos, na PSP, apesar de haver preservação dos M1 (a maioria dos recetores no córtex, com localização pós-sináptica), ocorre uma redução dos M2 (recetores predominantemente pré-sinápticos no córtex) e M4 (tanto pré como pós-sinápticos no córtex) no corpo estriado posterior e em alguns núcleos talâmicos.^[15] Estudos realizados com análogos do Vesamicol (inibidor do transportador vesicular de acetilcolina) comprovaram a perda de neurónios colinérgicos estriatais intrínsecos. Com o uso de Carbono 11 marcado e PET para medir a atividade da acetilcolinesterase no cérebro de doentes com PSP, foi possível verificar uma diminuição ligeira a nível cortical e uma redução severa a nível do tálamo.^[10,16,18]

☉ Análise do Líquido Cefalorraquidiano

Estudos têm sido realizados no sentido de descobrir biomarcadores no líquido cefalorraquidiano, a fim de permitir um diagnóstico mais precoce e preciso, bem como para monitorizar a resposta ao tratamento. Entre os vários estudados, os mais revelantes são:^[10]

- Proteína Tau – concentração elevada, revelando elevada sensibilidade e especificidade para PSP;

- Proteína Ácida Fibrilar Glial – sem diferenças significativas entre PSP, Doença de Parkinson ou Atrofia Multi-Sistémica.
- Proteína de Neurofilamento – diferenças significativas entre formas típicas e atípicas de parkinsonismo; não distingue PSP de Atrofia Multi-Sistémica.
- Produtos resultantes de peroxidação lipídica – concentração seletivamente aumentada no mesencéfalo em doentes com PSP.

◎ Técnicas Neurofisiológicas

Diversas técnicas neurofisiológicas têm sido usadas para estudar doentes com PSP, com o objetivo de melhorar a precisão diagnóstica e a compreensão do processo patofisiológico da doença, sendo de realçar as seguintes:^[10]

- Electro-oculografia – pacientes com PSP apresentam caracteristicamente diminuição da velocidade das sacadas oculares verticais (para baixo), bem como outros sinais menos frequentes e específicos, como por exemplo tarefa de anti-sacada menos efetiva.^[6]
- Posturografia dinâmica computadorizada – diferencia a PSP de Doença de Parkinson quando estas ainda se encontram nos estádios iniciais de desenvolvimento. Na PSP, é característica a alteração precoce (1ºano) dos reflexos posturais, que conduz a instabilidade postural e consequentes quedas (tendência a cair para trás).

➤ **Tratamento**

Para o planeamento de cuidados necessários aos portadores de PSP, é fundamental reconhecer o carácter crónico e multi-sistémico da doença, exigindo uma terapêutica complexa e por tempo indeterminado. As intervenções necessárias para o tratamento bem-sucedido devem ser pautadas por uma abordagem multifacetada para poder amenizar as dificuldades, melhorando, tanto quanto possível, a qualidade de vida destes doentes. Uma equipa multidisciplinar é, assim, essencial ao tratamento da PSP, incluindo neurologistas, enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas da fala e ocupacionais, nutricionistas, etc. Não menos importante, a família vê-se na contingência de assumir uma série de cuidados, que requerem tempo, dedicação e recursos financeiros. Neste novo e desafiador cenário, as mudanças advindas do cotidiano são significativas, exigindo da família uma reorganização física e emocional permanente.^[8,9]

⊙ **Tratamento sintomático**

Apesar do parkinsonismo ser uma característica presente na PSP, este é frequentemente distinto do tipicamente existente na Doença de Parkinson, não só pela diferente sintomatologia, mas também pela diferente resposta à levodopa. Com efeito, uma resposta pobre ou mesmo nula à levodopa é um dos critérios de diagnóstico para a PSP, provavelmente devido à perda marcada de recetores dopaminérgicos pós-sinápticos, particularmente D2.^[6] A maioria dos estudos revela que os benefícios da levodopa,

se existentes, são mínimos e transitórios. No caso específico da PSP clássica, a resposta é claramente pobre, enquanto que na PSP-P é moderada numa fase inicial. Os efeitos secundários, apesar de raros, podem incluir discinesias, agravamento da distonia e sintomas motores.^[9]

Agentes serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos de recaptção da serotonina, 5-hidroxitriptofano e metisergida, não apresentam benefícios confirmados na PSP.^[6,9] Quanto a agentes colinérgicos, os agonistas muscarínicos não apresentam vantagens, mas o uso de inibidores da acetilcolinesterase parece ter algum tipo de benefício na PSP. Com efeito, a administração de donepezil, um inibidor reversível da acetilcolinesterase de ação longa, possibilita uma melhoria modesta em algumas tarefas cognitivas, como a memória, mas também provoca deterioração na função motora, não sendo recomendado o seu uso.^[7,9,13,15,16] No caso da fisostigmina, um inibidor reversível da acetilcolinesterase de ação curta, demonstrou ter benefícios significativos a nível da memória e atenção, no entanto, o seu uso está limitado a curtos períodos de tempo.^[16,18] Relativamente à rivastigmina, um inibidor reversível da acetilcolinesterase de ação intermédia, consegue proporcionar uma melhoria ligeira relativamente a diversas tarefas cognitivas, sobretudo memória e linguagem, sem condicionar efeitos adversos preocupantes.^[9,16] Quanto aos agentes noradrenérgicos, foram obtidos resultados positivos com idazoxan em alguns doentes, sobretudo a nível da função motora.^[6,9]

Os antidepressivos tricíclicos, apesar de melhorarem a marcha e a rigidez, apresentam uma relação risco/benefício elevado nos doentes com PSP. Não obstante, a nortriptilina parece ser uma opção viável para a depressão nestes doentes,^[9] bem como a imipramina, sendo capaz de diminuir sintomas de depressão e a labilidade emocional.^[8]

No seguimento da hipótese do GABA (ácido gama-aminobutírico, o principal neurotransmissor inibitório do cérebro) estar envolvido na patogénese da PSP, devido à perda

de interneurónios com recetores GABA/benzodiazepínicos, agonistas GABAérgicos, como o zolpidem, foram administrados em doentes com PSP, demonstrando haver benefício motor significativo, incluindo a nível dos movimentos oculares. No entanto, mais estudos serão necessários para elucidar se este é um benefício transitório ou permanente, uma vez que os resultados obtidos não foram coerentes.^[6,9]

A toxina botulínica pode também ser útil em doentes com PSP, no tratamento de distonia, como retrocólis ou blefarospasmo, e apraxia da abertura palpebral. Todavia, esta deve ser usada com precaução a fim de evitar/não agravar a disfagia.^[9]

Conforme descrito, atualmente ainda não existe evidência suficiente que catalogue um tratamento sintomático específico para a PSP, pelo que, na prática clínica, o médico vê-se forçado a prescrever medição de forma empírica e individualizada para cada paciente.^[9]

⊙ Terapias de modificação da doença

Atualmente, ainda não existem medicamentos capazes de ter um efeito significativo na sobrevivência ou deterioração funcional em doentes com PSP. O desenvolvimento de terapias futuras será possível através de uma melhor compreensão da patofisiologia da PSP e outras tauopatias. A enzima Glicogénio Sintase Quinase 3 (GSK-3) poderá ter um papel importante nas tauopatias pois esta tem a capacidade de fosforilar a proteína Tau. A inibição desta enzima (p.e. com lítio ou ácido valpróico) em ratos transgénicos demonstrou uma melhoria funcional dos mesmos, podendo ter um efeito neuroprotector na PSP.^[6,9]

Futuramente, com base em estudos realizados, outras técnicas poderão ter sucesso na modificação da doença: manipulação da regulação do splicing através da alça do RNA, permitindo a redução da concentração da forma 4R Tau; inibição da transglutaminase tecidual

(TGase), enzima capaz de transformar substratos proteicos em formas insolúveis, potenciando a formação de tranças fibrilares; o uso de fatores tróficos, a fim de descobrir novas terapias modificadoras de doença eficazes.^[9]

⊙ **Cirurgia**

A cirurgia de estimulação cerebral profunda tem sido apresentada como sendo altamente promissora na Doença de Parkinson. Para a sua realização é necessário que haja uma boa resposta à levodopa, o que não se verifica na grande maioria dos pacientes com PSP.^[A]

Em fases mais avançadas da doença é comum que se venha a desenvolver disfagia severa, podendo ser necessário realizar gastrostomia endoscópica percutânea, a fim de evitar desnutrição ou pneumonia de aspiração.^[6,8,9]

⊙ **Tratamento paliativo**

As intervenções necessárias para o tratamento adequado desta doença crónica e progressiva devem visar amenizar as complicações causadas pela doença, proporcionando a melhor qualidade de vida possível para estes pacientes.^[8]

De acordo com a sintomatologia desenvolvida, diferentes métodos da palição deverão ser recomendados. As metas devem basear-se em ações que auxiliem o paciente em se mover, sustentar movimentos, incorporar exercícios respiratórios para melhorar a capacidade pulmonar e avaliar a disfagia que pode colocar o paciente em risco por pneumonia de aspiração.^[8]

Com o desenvolvimento de disartria, a fala torna-se distorcida e incompreensível, podendo ser útil recorrer a terapêuticas da fala. Como a escrita acaba também por ser afectada pela deterioração dos movimentos finos e dificuldades visuais, é importante criar outras vias de comunicação, por meio do uso de cartões ou sinais que devem ser combinados com o doente e os seus cuidadores.^[8,9]

Relativamente às alterações da visão, podem ser usadas lágrimas artificiais (para evitar ceratite de exposição devido à diminuição da frequência do piscar), óculos prismáticos, injeções de toxina botulínica (no caso de blefarospasmo ou apraxia do olhar), devendo também haver acompanhamento por oftalmologista.^[8,9] Estudos realizados sugerem que sessões de treino de movimentos oculares podem contribuir para uma maior capacidade no controlo efetivo do olhar, facilitando também a marcha e a mobilidade geral destes doentes.^[24]

Quando a instabilidade postural se torna significativa, a fim de prevenir quedas, pode usar-se calçado pesado ou recorrer a um fisioterapeuta.^[9] A fisioterapia é extremamente importante no tratamento da PSP, podendo minimizar os problemas motores, ajudando o paciente a manter a sua independência para realizar atividades do dia-a-dia e, assim, melhorar a sua qualidade de vida. O fisioterapeuta, atuando no domicílio, pode orientar, de forma personalizada, o uso de aparelhos auxiliares, como corrimões colocados de forma estratégica pela casa para suporte adicional, talheres de cabo largo e toalhas antiderrapantes. Estes doentes devem ser acompanhados com um programa de fisioterapia personalizado, que ajude no controle dos problemas posturais e nos distúrbios da marcha. É fundamental ter atenção a estes cuidados, visto que a mortalidade na PSP está frequentemente relacionada com danos motores, frequentemente por quedas, que podem provocar fraturas do quadril, e consequentemente tromboembolismo pulmonar, falência cardiopulmonar ou septicemia.^[8]

Conforme referido anteriormente, os pacientes com PSP podem também exibir alterações da personalidade e do humor, evitando frequentemente a interação social, condicionando um isolamento progressivo. O seguimento na psiquiatria pode ajudar o paciente e a família a lidar com uma diminuição do autoconceito relacionado com a perda de funções corporais, depressão e possíveis ideias de suicídio. É importante que o cuidador entenda que estes comportamentos fazem parte de processos subjacentes à doença.^[8]

Conclusão

Nas últimas décadas, tem havido um conhecimento crescente face à patofisiologia, diagnóstico e tratamento da PSP, no entanto, esta continua a ser uma patologia subdiagnosticada. Deste modo, é crucial que haja rigor e precaução na avaliação de doentes com parkinsonismo, e que se conheça os critérios de diagnóstico da PSP e outras formas atípicas de parkinsonismo. Simultaneamente, é importante reconhecer a heterogeneidade clínica da PSP, fator que dificulta ainda mais o diagnóstico desta patologia.^[9]

O diagnóstico da PSP baseia-se sobretudo na vertente clínica, sendo este frequentemente feito de forma tardia ou até mesmo errada. Neste sentido, exames complementares podem ser muito úteis, não só no diagnóstico diferencial entre PSP e Doença de Parkinson ou outras formas atípicas de parkinsonismo, como também em ajudar a compreender melhor esta doença neurodegenerativa de um ponto de vista neurobiológico.^[9] A Ressonância Magnética é um exame muito vantajoso, melhorando consideravelmente a precisão diagnóstica, devendo haver uma avaliação especialmente atenta do mesencéfalo, área do cérebro que melhor permite distinguir PSP de outras patologias. Todavia, deve-se ser cauteloso em doentes com clínica recente, uma vez que as alterações imagiológicas poderão ainda ser pouco evidentes. Técnicas de neuroimagem funcional podem também auxiliar o diagnóstico, embora, atualmente, o seu principal papel se restrinja ao elucidar do processo patofisiológico da doença. Estas técnicas permitem evidenciar regiões do cérebro com hipometabolismo da glucose, particularmente no mesencéfalo, ou, através de neuroligandos para recetores dopaminérgicos, demonstrar uma maior depleção de células dopaminérgicas na PSP face à Doença de Parkinson. Outros exames complementares compreendem a análise do

líquido cefalorraquidiano, em busca de biomarcadores, ou técnicas neurofisiológicas, podendo estes contribuir para uma maior compreensão da patofisiologia da doença, um diagnóstico precoce, bem como monitorizar a resposta ao tratamento.^[9,10]

Nos doentes com PSP, é fundamental reconhecer o carácter crónico e multi-sistémico da doença, exigindo frequentemente uma terapêutica complexa e por tempo indeterminado. As intervenções necessárias para o tratamento bem-sucedido devem ser pautadas por uma abordagem multifacetada, de forma a incidir sobre os sintomas específicos em causa, a fim de amenizar as dificuldades, melhorando, tanto quanto possível, a qualidade de vida destes doentes. Deste modo, é fundamental a participação de uma equipa médica multidisciplinar e apoio familiar sistemático.^[8,9]

Atualmente, novas terapias modificadoras da doença encontram-se em desenvolvimento, com o objetivo de pelo menos aumentar a esperança e qualidade de vida do doente. No entanto, estas ainda não são suficientemente eficazes, pelo que o tratamento atual da PSP se baseia em terapêutica sintomática e/ou paliativa. Infelizmente, como ainda não existe evidência suficiente que catalogue um tratamento sintomático específico para a PSP, na prática clínica, o médico vê-se forçado a prescrever medição de forma empírica e individualizada para cada paciente.^[9]

Agradecimentos

Agradeço ao Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, bem como à Valência de Neurologia, regida pelo Professor Dr. Luís Cunha, cujo papel motivador na escolha da área científica para a realização deste trabalho merece particular destaque.

Dirijo também um especial agradecimento à Professora Dra. Maria Cristina Januário Santos pela orientação prestada.

Por último, agradeço a toda a minha família, especialmente aos meus pais, bem como aos meus amigos, particularmente Susana Luís e Pedro Sousa, pelo suporte e motivação oferecidos, fulcrais na realização deste trabalho.

Bibliografia

1. Filho P, Maranhão E. Espectro das anormalidades óculo-palpebrais na paralisia supranuclear progressiva (PSP) ao exame à beira-do-leito. *Rev Bras Neurol.* 2011;47(2):43-48
2. Josephs K, Whitwell J, Eggers S, Senjem M, Jack C. Gray Matter Correlates of Behavioral Severity in Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders.* 2011;6:3.
3. Vidal J, Vidailhet M, Derkinderen P, Tzourio C, Alperovitch A. Familial aggregation in atypical Parkinson's disease: a case control study in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol.* 2010;257:1388-1393.
4. Kertesz A, McMonagle P. Behavior and cognition in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Journal of the Neurological Sciences.* 2010;289:138-143.
5. Colosimo C, Morgante L, Antonini A, Barone P, Avarello T, Bottacchi E, et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonismo: the PRIAMO study. *J Neurol.* 2010;257:5-14.
6. Fahn S, Jankovic J. Principles and practice of movement disorders. Filadélfia: Elsevier, 2007.

7. Armstrong R. Visual signs and symptoms of progressive supranuclear palsy. *Clin Exp Optom*. 2011;94(2):150-160.
8. Oliveira F, Munari D, Pelzer M. Bases para o cuidado de idosos portadores de Paralisia Supra-nuclear Porgressiva. *Rer Eletr Enf*. 2010;12(2):380-5.
9. Barsottini O, Felício A, Aquino C, Pedroso J. Progressive supranuclear palsy: new concepts. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(6):938-946.
10. Burn D, Lees A. Progressive supranuclear palsy: where are we now?. *Lancet Neurology*. 2002;1:359-69.
11. Dickson D, Ahmed Z, Algom A, Tsuboi Y, Josephs K. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Current Opinion in Neurology*. 2010;23:394-400.
12. Williams D, Lees A. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neuro*. 2009;8:270-79.
13. Magherini A, Litvan I. Cognitive and behavioral aspects of PSP since Steele, Richardson and Olszewski's description of PSP 40 years ago and Albert's delineation of the subcortical dementia 30 years ago. *Neurocase*. 2005;11:250-262.

14. Brown R, Lacomblez L, Landwehrmeyer B, Bak T, Uttner I, Dubois B, et al. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2010;133:2382-2393.
15. Warren N, Piggott M, Lees A, Perry E, Burn D. Intact coupling of M1 receptors and preserved M2 and M4 receptors in the cortex in progressive supranuclear palsy: Contrast with other dementias. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2008;35:268-274.
16. Liepelt I, Gaenslen A, Godau J, Santo A, Schweitzer K, Gasser T, et al. Rivastigmine for the treatment of dementia in patients with progressive supranuclear palsy: Clinical observations as a basis for power calculations and safety analysis. *Alzheimer's & Dementia*. 2010;6:70-74.
17. Millar D, Griffiths P, Zermansky A, Burn D. Characterizing Behavioral and Cognitive Dysexecutive Changes in Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders*. 2006;21(2):199-207.
18. Hirano S, Shinotoh H, Shimada H, Aotsuka A, Tanaka N, Ota T, et al. Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Brain*. 2010;133:2058-2068.
19. Matej R, Kovacs G, Johanidesová S, Keller J, Matejková M, Nováková J, et al. Genetic Creutzfeldt-jacob disease with R208H Mutation presenting as Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders*. 2012;27:4.

20. Evidente V, Adler C, Sabbagh M, Connor D, Hentz J, Caviness J, et al. Neuropathological Findings of PSP in the Elderly Without Clinical PSP: Possible Incidental PSP?. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(5):365-371.
21. Bradaric B, Patel A, Schneider J, Carvey P, Hendey B. Evidence for angiogenesis in Parkinson's disease, incidental Lewy body disease, and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm*. 2012;119:59-71.
22. Soliveri P, Piacentini S, Girotti F. Limb apraxia and cognitive impairment in progressive supranuclear palsy. *Neurocase*. 2005;11:263-267.
23. Litvan I. Atypical parkinsonian disorders. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2004;10(3):42-64
24. Zampieri C, Fabio R. Improvement of Gaze Control After Balance and Eye Movement Training in Patients With Progressive Supranuclear Palsy: A Quasi-Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(2):263-70.
25. Silveira-Moriyama L, Hughes G, Church A, Ayling H, Williams D, Petrie A, et al. Hyposmia in Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders*. 2010;25(5):570-577.
26. Rohrer J, Paviour D, Bronstein A, O'sullivan S, Lees A, Warren J. Progressive Supranuclear Palsy Syndrome Presenting as Progressive Nonfluent Aphasia: A Neuropsychological and Neuroimaging Analysis. *Movement Disorders*. 2010;25(2):179-188.

27. Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuuki S, et al. Neuropsychiatric symptoms of progressive supranuclear palsy in a dementia clinic. *Psychogeriatrics*. 2011;11:54-59.
28. Ghosh B, Calder A, Peers P, Lawrence A, Acosta-Cabronero J, Pereira J, et al. Social cognitive deficits and their neural correlates in progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2012;135:2089-2102.
29. Sixel-Doring F, Schweitzer M, Mollenhauer B, Trenkwalder. Polysomnographic findings, video-based sleep analysis and sleep perception in progressive supranuclear palsy. *Sleep Medicine*. 2009;10:407-415.
30. Aarsland D, Litvan I, Larsen J. Neuropsychiatric Symptoms of Patients With Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13:1.
31. Schrag A, Selai C, Quinn N, Hobart J. Measuring health-related quality of life in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurocase*. 2005;11:246-249.
32. Padovani A, Borroni B, Brambati S, Agosti C, Broli M, Alonso R, et al. Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in early progressive supranuclear palsy. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:457-463.