

SÍNDROMES PARKINSONIANAS

Prof. Dr. Vitor Tumas

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

A SÍNDROME CLÍNICA

A síndrome de Parkinson, ou “parkinsonismo”, é uma síndrome clínica caracterizada pela presença de BRADICINESIA e pelo menos mais um dos seguintes sinais clínicos:

1. TREMOR DE REPOUSO,
2. RIGIDEZ MUSCULAR,
3. INSTABILIDADE POSTURAL (não causada por alterações visuais, vestibulares, cerebelares ou proprioceptivas)

A **bradicinesia** é caracterizada como uma lentidão para realizar os movimentos, mas também como um empobrecimento geral na realização de movimentos espontâneos ou automáticos. Por isso, o paciente parkinsoniano apresenta pouca expressividade facial espontânea (fácies em máscara ou hipomímia facial), assim como apresenta redução nos movimentos corporais enquanto faz diferentes atividades, como ao andar, com uma típica redução no balançar dos braços durante a marcha. A bradicinesia nos membros pode ser bem observada pedindo-se ao paciente para que realize movimentos alternados repetitivos como bater o polegar ao indicador, abrir-e-fechar ou pronar-e-supinar as mãos; ou bater a ponta dos pés repetitivamente ao chão. A bradicinesia está associada a uma lentificação geral dos movimentos.

O **tremor de repouso** é o sintoma mais característico e conhecido do parkinsonismo. Ele acomete com mais frequência os membros superiores, embora possa também ser observado em outras partes do corpo como nos membros inferiores, cabeça e mandíbula. O tremor pode ser intermitente, e tipicamente é observado quando o membro superior está em uma posição de repouso. Ele é

frequentemente descrito como um tremor do tipo “rolar pílulas” ou “contar dinheiro”, já que se caracteriza habitualmente pelo movimento repetitivo de anteposição do polegar ao indicador, ou aos demais dedos. É comum que possamos observá-lo durante a marcha do paciente. Durante o exame físico, procuramos desencadeá-lo distraindo o paciente com uma tarefa mental, como pedindo para que conte de 1 a 10 de olhos fechados enquanto está sentado com os antebraços apoiados sobre as pernas. Utilizando essa estratégia podemos desencadear ou amplificar um tremor de repouso intermitente presente nos membros. Embora o tremor de repouso seja o tremor típico da síndrome parkinsoniana, é comum que pacientes parkinsonianos também apresentem outros tipos de tremores de ação associados ao seu quadro clínico. O tremor de repouso não causa problemas funcionais, já que desaparece durante a ação motora, entretanto, outros tremores de ação que podem eventualmente se manifestar podem causar prejuízo ou dificuldades para ações como segurar um copo ou xícara, escrever, etc.

A **rigidez** característica do parkinsonismo é do tipo plástica, e difere nitidamente da rigidez elástica observada na síndrome piramidal. O tônus aumentado é percebido durante a realização de movimentos passivos de segmentos sobre uma articulação. O examinador percebe a rigidez com intensidade constante durante o movimento, e é comum que esteja presente o “sinal da rodadenteada”, que é como uma sensação de tremor percebida pelo examinador enquanto move o segmento. Esse fenômeno é importante para caracterizar o tipo específico de rigidez, mas não é obrigatório para estabelecermos o diagnóstico de rigidez parkinsoniana.

A **instabilidade postural** é uma dentre várias anormalidades posturais apresentadas pelos pacientes com parkinsonismo. Ela é detectada através do “teste do puxão nos ombros”. Esse teste é realizado com o paciente em pé, com os pés paralelos levemente

afastados. O examinador posiciona-se às costas do paciente, e o informa para que esteja prevenido para um puxão que receberá nos ombros. Em seguida, dá um puxão leve nos ombros para trás, como que para demonstrar ao paciente como será o teste. Depois disso, o examinador dá um puxão com intensidade suficiente para deslocar o seu centro de equilíbrio. Um sujeito normal reequilibra-se rapidamente após o puxão sem se mover ou dando um ou até dois passos para trás. Um paciente parkinsoniano com instabilidade postural dá mais de 2 passos para trás antes de reequilibrar-se sozinho, ou então não reage e nem consegue se reequilibrar sem auxílio. Esse teste deve ser realizado com muito cuidado e precaução para evitar que o paciente caia.

Os pacientes parkinsonianos apresentam alterações típicas da marcha, que é definida como uma "marcha em pequenos passos". Em estágios mais avançados os pacientes arrastam os pés ao caminhar e fazem a virada com o corpo "em bloco". Durante a marcha podem acelerar subitamente os passos para frente de maneira incontrolável (festinação), podem também "grudar os pés no chão" ao iniciar a marcha ou mesmo durante a marcha (*freezing* ou congelamento da marcha). Nas fases tardias da doença podem ter dificuldade para se levantar de uma cadeira e conseguir andar apenas com o auxílio de outras pessoas. Muitos apresentam alterações posturais nítidas, predominantemente com flexão dos membros e do tronco.

A síndrome parkinsoniana pode se apresentar de formas variadas em cada paciente. A forma mais comum de apresentação é com predomínio de tremores (forma tremor-dominante ou tremorgênica). Em outras formas, os tremores são mínimos ou estão ausentes, e são denominadas: forma rígido-acinética (predominam rigidez e bradicinesia) ou com alteração da marcha-instabilidade postural.

PREVALÊNCIA E ETIOLOGIA DA SÍNDROME PARKINSONIANA

A síndrome parkinsoniana tem importância epidemiológica e pode ter várias etiologias diferentes. Um estudo realizado em 2006 na cidade de Bambuí (MG) procurou identificar a frequência e as principais causas de parkinsonismo nessa população (Barbosa et al, 2006). Nesse estudo, praticamente todos os habitantes da cidade com mais de 64 anos de idade foram avaliados. Os resultados revelaram que a prevalência geral de parkinsonismo na população acima de 64 anos era de 7,2% (Figura). Podemos observar no gráfico que a prevalência das síndromes parkinsonianas aumenta exponencialmente conforme a idade, indicando que o envelhecimento é um fator de risco para o desenvolvimento do problema. Como se esperava, a causa mais comum de parkinsonismo foi a doença de Parkinson (DP) com uma prevalência geral de 3,3%, seguido do "parkinsonismo induzido por drogas". Outras doenças neurodegenerativas e cerebrovasculares foram as causas de uma parcela menor de casos.

Para se ter uma idéia geral sobre a dimensão e a importância do parkinsonismo na população, vale dizer que a prevalência detectada no estudo Bambuí é similar à estimada para a doença de Alzheimer. Atualmente, considerando-se o estado de transição demográfica da população brasileira, pode-se afirmar que as síndromes parkinsonianas são um problema de saúde pública no Brasil e também no mundo.

A DOENÇA DE PARKINSON

A DP é uma doença neurodegenerativa de evolução progressiva e de causa desconhecida. Ela foi descrita pelo médico inglês James Parkinson. No ensaio que publicou em 1817 (*An essay on shaking palsy*), ele denominou a doença de "paralisia agitante" para se referir à combinação de problemas motores e tremores que eram observados nos pacientes. Poucos anos mais tarde, o iminente

neurologista francês, Charcot, sugeriu a denominação atual de "doença de Parkinson" (DP). A DP é caracterizada pela instalação progressiva e gradual de uma síndrome parkinsoniana, que se manifesta em geral após os 40 anos de idade. Quando os sintomas aparecem antes dessa idade, a doença é classificada como de início precoce. Se os sintomas surgirem antes dos 21 anos de idade a doença é chamada de juvenil. A DP ocorre com frequência bastante similar em todo o mundo, embora alguns grupos étnicos pareçam ser mais predispostos à doença, como os hispânicos nos Estados Unidos. Os homens são mais frequentemente afetados que as mulheres (3:2), e a idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença.

O QUADRO CLÍNICO DA DOENÇA DE PARKINSON

Os sintomas motores se instalam insidiosamente e podem ser difíceis de serem bem caracterizados, especialmente a rigidez e a bradicinesia. O tremor de repouso é o sintoma inicial mais óbvio. Esses sinais motores clássicos tipicamente afetam os membros de maneira assimétrica. Muitas vezes no início da doença, eles são estritamente unilaterais. O paciente pode se queixar de tremores, ou de redução no balanço de um dos braços ao caminhar, ou certa assimetria no passo, ou dor no ombro, ou redução no tamanho da letra (micrografia), ou perda de agilidade manual, lentidão geral ou da mão, etc. Os sintomas que se iniciam unilateralmente evoluem progressivamente para acometer os 2 lados do corpo, mantendo-se assimétricos ao longo de todo o curso da doença. A instabilidade postural ou alteração da marcha normalmente aparecem apenas em fases mais avançadas, mas alguns raríssimos pacientes podem já apresentar a doença na forma de "distúrbio da marcha-instabilidade postural". Alguns pacientes nunca apresentam tremor. Os sintomas motores evoluem gradativamente, provocando cada vez mais dificuldades motoras e incapacidade funcional. Após o aparecimento

da instabilidade postural aumentam os riscos de queda. Os pacientes começam a apresentar alterações posturais, têm dificuldade para levantar da cadeira e mais tarde só conseguem andar com auxílio.

Apesar de todo avanço que houve no tratamento da doença ao longo dos últimos anos, ainda é possível observar essa evolução gradual até os estágios mais avançados. A diferença é que agora demora mais tempo para que o paciente esteja muito incapacitado. Há cerca de 50 anos, pouco antes do surgimento da levodopa, os pesquisadores Margareth Hoehn e Melvin Yahr da Universidade de Nova Iorque publicaram um artigo em que criaram uma escala clínica para definir os estágios evolutivos da DP. Essa escala ficou conhecida como escala de Hoehn & Yahr e é muito utilizada até hoje. Ela define 5 estágios principais da doença dá uma idéia geral da progressão dos sintomas motores e especialmente da perda de capacidade funcional (Tabela).

ESCALA DE HOEHN & YAHR	
ESTADIO	
0	Ausência de doença
1	Presença de sintomas motores apenas unilaterais
2	Sintomas motores bilaterais
3	Sintomas bilaterais e moderada instabilidade postural, paciente é independente mas tem alguma perda funcional
4	Incapacidade funcional importante, fica em pé e anda com alguma ajuda
5	Restrito ao leito e à cadeira de rodas

A doença de Parkinson provoca um comprometimento gradual da capacidade funcional do paciente, inicialmente por causa dos problemas motores e mais tarde por causa de outros problemas não-motores que aparecem. A perda funcional é um aspecto que deve dirigir as atenções dos profissionais que atendem esses pacientes. A escala de Hoehn e Yahr foi elaborada pouco antes do surgimento da terapia sintomática efetiva. Naquela época, a expectativa de vida dos pacientes com DP era bem inferior à dos sujeitos normais, e estava associada especialmente às complicações da imobilidade e às infecções secundárias, especialmente as infecções respiratórias. Atualmente a mortalidade dos pacientes com DP diminuiu muito, mas é ainda pouco superior à dos indivíduos normais,

Além dos sintomas motores descritos acima, os pacientes com DP apresentam inúmeros outros problemas não-motores decorrentes da própria doença ou até mesmo das medicações antiparkinsonianas. Alguns desses problemas podem estar presentes já nas fases iniciais da doença, como a constipação intestinal, a perda do olfato, os sintomas depressivos, a sonolência diurna excessiva e o transtorno comportamental do sono REM. Outros problemas estão associados às fases mais avançadas, como: alucinações e delírios, perda cognitiva significativa, alterações da fala e da deglutição. Uma gama extensa de problemas não-motores além dos citados acima podem se manifestar nos pacientes, como: urgência miccional, nictúria, dor, babação, sudorese excessiva, dermatite seborreica, diplopia, ansiedade, apatia, etc. Os profissionais devem estar atentos ao quadro clínico geral de cada paciente, e não devem se ater simplesmente a observar os sintomas motores clássicos. Muitos dos problemas não-motores podem causar um impacto negativo na qualidade de vida muito mais significativo que os próprios sintomas motores.

O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON

O diagnóstico definitivo da DP só pode ser feito através do exame anátomo-patológico. O achado patológico característico da doença é a observação de perda neuronal moderada a acentuada na substância nigra compacta (SNc) no mesencéfalo, a visualização de inclusões citoplasmáticas eosinofílicas (corpos ou corpúsculos de Lewy) nos neurônios remanescentes e a ausência de alterações sugestivas para outras patologias. Os corpúsculos de Lewy são formados pela deposição de várias proteínas, sendo a mais importante a alfa-sinucleína. O diagnóstico da doença é confirmado quando o achado anátomo-patológico é característico e a história clínica é compatível. Em princípio, a observação de alguma perda neuronal na SNc e a presença de alguns corpos de Lewy não é suficiente para o diagnóstico se o indivíduo não apresentar sintomas motores. Há algum tempo verificou-se que em alguns indivíduos aparentemente saudáveis é possível identificar *post-mortem* a presença de depósitos neuronais de alfa-sinucleína na própria SNc, em outras áreas do encéfalo e até no sistema nervoso autônomo periférico. Esses depósitos são chamados de "corpos de Lewy incidentais". O significado desses achados ainda não está completamente esclarecido, mas muitos acreditam tratar-se de manifestações precoces do processo neurodegenerativo em curso.

O diagnóstico da DP não pode ser confirmado por nenhum exame subsidiário. Embora os pacientes com DP possam apresentar alguns achados sugestivos em alguns testes, nenhum deles tem especificidade suficiente para confirmar o diagnóstico. A ressonância magnética de crânio, por exemplo, costuma ser normal. A utilização de aparelhos mais avançados e métodos especiais de aquisição das imagens permite observar algumas alterações na SNc que parecem ser sugestivas da doença, mas que ainda carecem de comprovação e validação. Os exames de ressonância magnética são na verdade úteis

para descartar outras patologias que podem mimetizar a DP, ou para apontar alterações sugestivas de outras doenças.

Dessa forma, o diagnóstico da DP é essencialmente clínico e baseado em critérios para o diagnóstico. Os critérios definidos pelos pesquisadores do banco de cérebro de Londres e elaborados nos anos 1990 são os mais utilizados e confiáveis. Eles são organizados para serem aplicados em 3 etapas:

- Primeiro, a realização do diagnóstico da síndrome parkinsoniana. Para isso se exige a presença de bradicinesia e a pelo menos mais um sinal entre: rigidez, tremor de repouso ou instabilidade postural
- Segundo, a definição da ausência de qualquer manifestação sugestiva de um outro diagnóstico, ou a identificação de uma outra causa possível para o quadro clínico
- Terceiro, a determinação da presença de 3 ou mais aspectos que sejam muito sugestivos da doença, como: 1) início unilateral dos sintomas, 2) assimetria persistente dos sintomas motores ao longo do curso da doença, 3) evolução gradual e progressiva dos sintomas, 4) presença de tremor de repouso, 5) excelente resposta à levodopa, 6) que a resposta à levodopa perdure por pelo menos 5 anos, 7) e que esteja associada ao desenvolvimento de discinesias evidentes, por fim, 8) curso clínico de pelo menos 10 anos (longo o suficiente para que não haja dúvidas).

Utilizando esses critérios clínicos de maneira adequada é possível estimar que a acurácia do diagnóstico esteja em torno de 90%.

Parkinsonismo atípico

Entre as principais doenças que podem ser confundidas com a DP estão o tremor essencial e os chamados parkinsonismos atípicos. Esse grupo é constituído por doenças neurodegenerativas mais raras que a DP, mas que podem se manifestar com uma apresentação

clínica muito semelhante a ela, especialmente nas fases iniciais. As principais são:

- a atrofia de múltiplos sistemas (*multiple system atrophy* – MSA),
- a paralisia supranuclear progressiva (*progressive supranuclear palsy* – PSP),
- a degeneração corticobasal (*cortico-basal ganglionic degeneration*- CBGD) e
- a demência com corpos de Lewy (DCL).

Essas doenças se caracterizam por ao longo do curso da doença manifestarem sinais ou sintomas atípicos para a DP. A MSA se apresenta com disautonomia grave (especialmente incontinência urinária e hipotensão postural), além de sinais piramidais (hiperreflexia e sinal de Babinski) e ataxia cerebelar. A PSP se caracteriza pelo aparecimento muito precoce de instabilidade postural e quedas, além da paralisia do movimento de acompanhamento conjugado dos olhos para baixo. A CBGD produz um quadro de acometimento motor muito assimétrico, com o membro mais comprometido apresentando muita rigidez, apraxia, agnosia e mioclonias. A DCL provoca um quadro de parkinsonismo evidente mas com desenvolvimento precoce de demência, que se instala antes dos sinais parkinsonianos ou em até 1 ano após seu aparecimento.

Parkinsonismo secundário

Outro grupo a ser considerado no diagnóstico diferencial da DP inclui outras possíveis etiologias para a síndrome parkinsoniana, sendo a mais importante “o parkinsonismo medicamentoso”. No estudo Bambui, o parkinsonismo induzido por medicações foi a segunda etiologia mais comum depois da DP. Essa elevada prevalência de parkinsonismo medicamentoso em nosso meio é explicado pelo uso indiscriminado e inadequado de várias medicações. Entre elas, podemos destacar o uso abusivo dos inibidores de canais de cálcio como a cinarizina e a flunarizina. Essas drogas são usadas

para o tratamento de sintomas vertiginosos ou apenas para “melhorar a circulação cerebral”. Elas podem induzir parkinsonismo, especialmente se forem utilizadas continuamente por períodos prolongados. Todas as drogas que apresentam efeito bloqueador da transmissão dopaminérgica, como os neurolépticos em geral, podem induzir parkinsonismo. Podemos destacar entre elas: o haloperidol, a clorpromazina, a periciazina, a risperidona, a sulpirida, a tioridazina, a reserpina e a alfa-metil-dopa entre outras. Algumas drogas muito utilizadas como a bromoprida e a metoclopramida também têm efeito anti-dopaminérgico e podem causar a síndrome. Dessa forma, sempre que diagnosticamos uma síndrome parkinsoniana, devemos imediatamente verificar se o paciente utiliza alguma medicação capaz de causar ou piorar os sintomas parkinsonianos. Na maioria das vezes a suspensão da droga leva à reversão do quadro clínico.

Outras patologias podem causar uma síndrome parkinsoniana como seqüela de uma encefalite, tumores cerebrais ou hidrocefalia; mas esses casos são raros e normalmente não se assemelham rigorosamente à DP. A hidrocefalia de pressão normal é uma doença em que uma hidrocefalia não-obstrutiva é detectada nos exames de imagem e o paciente apresenta alterações da marcha, perda de memória e incontinência urinária. O paciente pode apresentar uma marcha parkinsoniana, mas quase não há acometimento dos membros superiores. O parkinsonismo de origem vascular também se caracteriza pelo acometimento quase exclusivo dos membros inferiores.

A ETIOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

A DP é considerada como uma doença de origem multifatorial, dependente da interação de fatores genéticos e ambientais e associada ao envelhecimento.

A história familiar positiva é um fator de risco para o desenvolvimento da DP, mas num grande número de casos os

anteriores são negativos. As evidências mais consistentes da contribuição genética na gênese da doença veio da identificação de formas hereditárias da doença. Em 1997, foi identificado numa família greco-italiana a primeira mutação responsável por um parkinsonismo familiar com herança autossômica dominante. Tratava-se de uma mutação no gene da alfa-sinucleína (SNCA), e esse parkinsonismo hereditário foi denominado PARK1. O PARK1 é muito raro, mas a descoberta permitiu que se identificasse que a alfa-sinucleína era o componente principal do corpúsculo de Lewy. Em seguida, várias outras formas monogênicas de parkinsonismo foram identificadas sucessivamente. Pelo menos 6 genes até agora estão associados a formas hereditárias de parkinsonismo com herança autossômica dominante. SNCA, LRRK2, VPS35, EIF4G1, DNAJC13 e CHCHD2. E pelo menos 3 genes foram associados a formas com herança autossômica recessiva: parkin, PINK1 e DJ1. Mutações no gene LRRK2 são a causa mais frequente de parkinsonismo genético, e são encontradas em apenas cerca de 4% das formas familiares e em 1% das formas esporádicas da DP. Mutações no gene parkin são a causa mais comum de parkinsonismo de início precoce e são responsáveis por cerca de 50% dos casos familiares e 15% dos casos esporádicos. Vários outros genes foram implicados com quadros de parkinsonismo genético, mas esses são raros e a maioria produz quadros clínicos muito atípicos para serem comparados à DP. Com relação às formas genéticas descritas acima, há ainda dúvidas quanto a considerá-las formas genéticas da DP ou apenas formas nosológicas específicas. Como vimos, as formas monogênicas da DP são muito raras. Dessa forma, acredita-se que um fator genético poligênico possa ser responsável por contribuir para a gênese da maioria dos casos da doença. Há evidências de que variações em alguns genes implicam em maior ou menor risco para o desenvolvimento da DP, como no caso dos genes: LRRK2, SNCA, GBA (beta-glucoocerebrosidase A), MAPT (proteína Tau), entre vários outros.

Por outro lado, vem sendo demonstrado ao longo do tempo que a exposição a certos fatores ambientais pode aumentar ou reduzir o risco para o desenvolvimento da DP. A exposição a pesticidas, traumatismos cranianos de repetição, vida na zona rural, ingestão de água de poço ou mina aumentam o risco para a doença. Por outro lado, o consumo de café, o hábito de fumar e a hiperuricemia, reduzem o risco para o desenvolvimento da doença.

A PATOLOGIA E A PATOGENESE DA DOENÇA DE PARKINSON

A alteração patológica fundamental da DP é a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da SNc. Essa estrutura localizada no mesencéfalo tem uma pigmentação natural de cor preta, que se deve à presença de neuromelanina no citoplasma dos neurônios. A alta concentração dessa substância nessa região parece estar relacionada à presença de concentrações consideráveis de dopamina no citoplasma das células, e sua função pode ser a proteção contra fatores oxidativos associados ao metabolismo dopaminérgico. Nos pacientes portadores da DP a SNc aparece despigmentada, com uma coloração pálida, indicando a redução local no número de neurônios. Os neurônios da SNc dão origem à via nigro-estriatal, e projetam seus axônios para o estriado onde liberam a dopamina. A degeneração dessas células nervosas causa a desnervação do estriado, com a redução dos terminais dopaminérgicos e da concentração de dopamina estriatal. As concentrações estriatais de dopamina se correlacionam com os sintomas parkinsonianos, especialmente com a bradicinesia. Quanto maior a redução, mais grave o sintoma. Para que os sinais parkinsonianos clássicos sejam observados é necessário que ocorra a perda de pelo menos 60% dos neurônios dopaminérgicos na SNc e ocorra uma redução de 80% das concentrações de dopamina no estriado. Dessa forma, quando a doença se manifesta clinicamente já ocorreu uma degeneração extensa da SNc. Assim, conclui-se que o processo degenerativo que

acomete essas células deve se iniciar muito tempo antes dos sintomas clássicos aparecerem. Alguns estudos estimam que esse processo pode se iniciar até mais de 10 anos antes do aparecimento dos sintomas definitivos da doença.

Embora ocorra uma degeneração acentuada da SNc e do sistema dopaminérgico nigro-estriatal, outras regiões e sistemas do sistema nervoso central e periférico são também afetados pela doença com perda celular como: o locus ceruleus, o núcleo pedúnculo pontino, o núcleo basal de Meynert, o núcleo da rafe, o núcleo motor dorsal do vago, a amígdala e o hipotálamo. O acometimento de outros núcleos e sistemas seria responsável pela multiplicidade de sintomas apresentados pelos pacientes, especialmente pelos sintomas não-motores. Em 2003, Braak e colaboradores fizeram um estudo patológico seminal. Eles estudaram o sistema nervoso de pacientes com DP em vários estágios da doença e de sujeitos aparentemente saudáveis que tinham corpos de Lewy incidentais. Utilizando métodos sensíveis para identificar a deposição de alfa-sinucleína nos corpos neuronais, eles propuseram que o processo patológico ocorreria de maneira gradativa e estereotipada. Nos estágios iniciais a alfa-sinucleína se depositaria no sistema autonômico periférico, no bulbo olfatório e no núcleo motor dorsal do vago. Apenas numa fase intermediária a deposição de alfa-sinucleína começaria a ocorrer na SNc e nas fases tardias a deposição avançaria para o tálamo, sistema límbico e várias regiões corticais. A hipótese de Braak deu sustentação ao conceito de que o processo degenerativo se iniciaria muito tempo antes do aparecimento dos sintomas motores, e colocou a alfa-sinucleína no centro da discussão sobre a patogênese da doença.

A morte neuronal na DP é progressiva, e até esse momento não se conhece o gatilho que desencadeia esse processo degenerativo. Inúmeras evidências apontam para a presença de inúmeros mecanismos que levariam à disfunção e morte celular. Entre eles

podemos destacar as principais. Há evidências de que ocorra estresse oxidativo na SNc pela formação excessiva de radicais livres, e que isso seria decorrente do próprio metabolismo da dopamina. Haveria redução da atividade de moléculas "lixadeiras" que retiram radicais livres do meio celular, enquanto que o acúmulo local de ferro livre facilitaria a sua formação. Também se verificam problemas no sistema ubiquitina-proteossoma, responsável por marcar e processar as proteínas intracelulares com conformação alterada e função comprometida. Há problemas com a produção energética mitocondrial, e há um processo neuroinflamatório local. Nesse cenário complexo é difícil estabelecer qual seria o processo inicial que desencadearia o processo degenerativo, ou até mesmo, se ele seria sempre o mesmo para todos os pacientes. Como dissemos anteriormente, o processo de deposição da alfa-sinucleína tem assumido posição de destaque como potencial causadora, ou pelo menos marcadora, do processo degenerativo. Estudos mostram que formas oligoméricas da proteína tendem a se aglutinar e a se depositar. Há observações que mostram que a alfa-sinucleína pode ser transmitida de uma célula a outra, da mesma forma que ocorre com os príons. Assim, um processo de deposição localizado poderia se difundir célula-a-célula através do sistema nervoso.

A FASE PRÉ-CLÍNICA DA DOENÇA DE PARKINSON

Hoje é praticamente um consenso a hipótese de que existe uma fase pré-clínica, ou melhor, pré-motora de longa duração que antecede o aparecimento dos sintomas motores clássicos da DP. É possível que o processo degenerativo se inicie cerca de 10 a 20 anos antes que o diagnóstico da DP possa ser feito clinicamente. Como vimos anteriormente, o diagnóstico da doença só é possível quando estão presentes os primeiros sintomas motores, e nessa fase, a perda das células dopaminérgicas da SNc já é muito grande (>60%). Essa fase prodrômica da doença seria uma janela de oportunidades para a

instituição de terapias modificadoras, ou neuroprotetoras, que teriam por objetivo reduzir ou parar a evolução do processo degenerativo em curso. Quanto mais precoce fôsse o diagnóstico, maior a chance de sucesso e o impacto de alguma dessas possíveis terapias. Alguns sintomas não-motores estão hoje claramente associados ao risco do indivíduo desenvolver DP e são considerados como sintomas pré-motores da doença, entre eles podemos destacar: a perda do olfato, o transtorno comportamental do sono REM, a sonolência diurna excessiva, a constipação, a depressão entre outros sintomas pré-clínicos possíveis. A presença de depressão e constipação dobra o risco do indivíduo vir a desenvolver DP. Cerca de 50% dos pacientes com transtorno comportamental do sono REM desenvolvem uma doença degenerativa, entre elas a DP. Isso ocorre em média 5 anos após o início dos sintomas, e esse problema pode se manifestar até 12-14 anos antes da DP ser diagnosticada. Esses sintomas pré-motores da DP podem em boa parte serem explicados pelas fases iniciais do processo patológico descrito pelo modelo de Braak.

A grande questão atual é como diagnosticar a fase pré-motora da DP. Não existe ainda um biomarcador que permita o diagnóstico da doença nessa fase. Entretanto, alguns exames podem auxiliar. Estudos funcionais como a tomografia por emissão de pósitrons (pósitron emission tomography – PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (a single-photon emission computerized tomography – SPECT), que são exames capazes de detectar emissões de substâncias radioativas injetadas no corpo, permitem analisar especificamente a transmissão dopaminérgica ou detectar a inervação autonômica periférica. O PET pode revelar redução no metabolismo da dopa no estriado, o SPECT é capaz de mostrar o estado das terminações dopaminérgicas no estriado, assim como a cintilografia cardíaca pode mostrar o estado de inervação simpática do coração. Na fase motora e no final da fase pré-motora da doença esses exames podem revelar anormalidades que sugerem o diagnóstico da

DP. Outro exame valioso é o ultrassom transcraniano que mostra mesmo nas fases pré-motoras da doença um aumento da área de hiperecogenicidade da SNc. Não há marcadores bioquímicos ou genéticos confiáveis.

Recentemente, um grupo de especialistas propôs critérios para o diagnóstico pré-clínico da DP. Esses critérios são utilizados atualmente apenas em procedimentos de pesquisa clínica.

O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

Dispomos de tratamento efetivo para os principais sintomas da DP (tratamento sintomático), mas não há comprovação de que alguma terapia ou substância tenha eficácia suficiente para modificar ou interromper o processo neurodegenerativo. O desenvolvimento de uma terapia neuroprotetora eficaz é uma meta prioritária no cenário atual de investigação científica. Entre várias estratégias, ganha importância nesse momento o desenvolvimento de métodos que interfiram no processo de deposição de alfa-sinucleína. Vários estudos clínicos já foram desenvolvidos com o objetivo de demonstrar o efeito neuroprotetor de alguma droga, mas nenhum resultado foi até então convincente.

Os objetivos centrais do tratamento sintomático da DP são: controlar os sintomas e manter ou melhorar a qualidade de vida do paciente. O tratamento da DP ao longo de todo o seu curso é complexo. Além do uso de drogas, várias outras intervenções podem ser indicadas. De maneira ideal o tratamento deve ser conduzido com a participação multiprofissional que inclui as áreas de enfermagem, terapia ocupacional, fonoaudiologia, fisioterapia, psicologia, etc. Isso é mais evidente para as fases mais avançadas da doença, quando vários problemas motores e não-motores se acumulam.

Embora o tratamento seja dirigido inicialmente ao controle dos sintomas motores, o clínico deve estar atento a todos os demais sintomas não-motores que compõem o quadro clínico. Esses, podem

causar muitas vezes um impacto mais negativo que os próprios sintomas motores, como é o que ocorre por exemplo em casos de depressão, perda cognitiva, etc. Muitas vezes problemas considerados simples como a constipação intestinal podem ser considerados muito importantes pelo paciente e por seus familiares. Para todos esses problemas, o clínico deve indicar o tratamento específico mais adequado.

A prática regular de atividade física e o controle dos problemas clínicos gerais devem ser recomendações genéricas a todos os pacientes.

O tratamento sintomático

O tratamento dos sintomas motores parkinsonianos se baseia na utilização de medicações que aumentam a concentração de dopamina no estriado ou que estimulam diretamente os seus receptores (Fig). O tratamento deve ser iniciado sem muita demora após o diagnóstico, já que o atraso em iniciá-lo não traz vantagens. Não há evidências claras de que iniciar o tratamento muito precocemente com as drogas disponíveis atualmente traga grandes vantagens, por outro lado, alguns estudos clínicos apontam que protelar demais o tratamento pode ser desvantajoso para o paciente.

O manuseio clínico de um paciente com DP pode ser bastante complexo. É comum que os pacientes tomem vários medicamentos antiparkinsonianos simultaneamente nas diferentes fases da doença, além de outros medicamentos para os sintomas não-motores. Alguns defendem que todo paciente deveria ser avaliado periodicamente por um especialista em distúrbios do movimento.

O tratamento do paciente deve ser individualizado. Em cada um paciente precisamos ponderar vários aspectos, como a forma de apresentação clínica da doença, a idade do paciente, seu grau de atividade pessoal, sua tolerância aos medicamentos, seu poder

econômico, a presença de sintomas não-motores, etc. Essas informações vão dirigir as opções terapêuticas.

A levodopa é a mais importante e mais potente droga antiparkinsoniana. Acredita-se que ela seja captada pelos terminais dopaminérgicos remanescentes e por outras células nervosas do estriado para ser convertida em dopamina e então ser liberada na fenda sináptica onde vai agir. Os agonistas dopaminérgicos têm uma eficácia clínica inferior à levodopa, mas são muito úteis nas fases iniciais da doença, especialmente em paciente jovens. Sua ação ocorre pela estimulação direta dos receptores dopaminérgicos. Os agonistas dopaminérgicos podem causar sonolência excessiva e transtornos do controle do impulso levando à compulsão por sexo, compras, jogo, etc. Os inibidores da MAO B reduzem a degradação da dopamina e aumentam sua concentração na fenda sináptica. As drogas inibidoras da COMT também reduzem a degradação da dopamina, mas só são eficazes quando utilizadas junto com a levodopa. Outras drogas que não agem diretamente no sistema dopaminérgico como a amantadina e os anticolinérgicos são também úteis no manejo dos sintomas motores. Todas essas drogas têm ação sobre os sintomas motores clássicos da DP, mas não agem sobre a maioria dos sintomas não-motores, assim, o clínico deve indicar a terapia farmacológica específica para cada um desses outros problemas.

A história da levodopa

Ao final dos anos 1950, o farmacologista sueco Arvid Carlsson (prêmio Nobel de Medicina em 2000) desenvolveu vários estudos e propôs que a dopamina seria um neurotransmissor importante. Àquela época, suas observações foram muito contestadas. Suas conclusões foram baseadas na observação de que a reserpina, que provocava parkinsonismo em coelhos, causava depleção de serotonina, adrenalina e noradrenalina no sistema nervoso central e

que a injeção sistêmica de levodopa (precursor da dopamina) revertia o quadro imediatamente. A levodopa foi utilizada por ele porque a dopamina não atravessa a barreira hematoencefálica. A levodopa é convertida em dopamina pela ação da enzima dopa-descarboxilase, que está presente no sistema nervoso central e em vários outros órgãos e tecidos do organismo.

Apesar do descrédito geral da comunidade científica sobre essas observações, um jovem cientista austríaco, Oleh Hornykeiwicz, decidiu dosar os níveis post-mortem de dopamina no cérebro de controles e pacientes com DP. Ele observou que a dopamina existia em grandes concentrações no estriado e que a substância estaria depletada no cérebro de pacientes com DP. Em 1961, Hornykeiwicz em colaboração com o neurologista Walter Birkmayer, realizaram um experimento com a injeção endovenosa de levodopa em 20 pacientes parkinsonianos e observaram um efeito milagroso mas temporário sobre os sintomas. Alguns anos mais tarde, em 1968, o neurologista George Cotzias de Nova Iorque, publicou os resultados do seu estudo clinica com o uso de uma apresentação oral da levodopa para tratar os pacientes com DP. Em 1970 a levodopa foi aprovada pelo FDA para o tratamento da DP. O efeito espetacular e quase mágico da droga foi retratado por Oliver Sachs no livro: *Awakenings* (no Brasil: "tempo de despertar"), que mais tarde foi levado às telas do cinema pela interpretação de Robert de Niro e Robin Williams.

A D,L-dopa foi sintetizada em 1911 pelo bioquímico polonês Casimir Funk, e em 1913 Marcus Guggenheim isolou a forma levogira (L-dopa ou levodopa) das favas do feijão *Vicia faba*. Marcus experimentou ingerir a substância e verificou que ela era muito tóxica, já que ele vomitou violentamente após ingeri-la. Hoje sabemos que os principais efeitos colaterais da ingestão de levodopa (náuseas, vômitos, tonturas, arritmias, hipotensão postural) decorrem da sua conversão periférica em dopamina. Assim, atualmente todas as apresentações comerciais associam à levodopa

uma droga bloqueadora da dopa-descarboxilase periférica (carbidopa ou benserazida), para impedir essa conversão. Essa estratégia permitiu uma significativa redução nos efeitos colaterais, na dose efetiva de levodopa, além de ter aumentado significativamente a meia-vida da droga. Os inibidores da dopa-descarboxilase periférica têm essa eficiência porque são moléculas que não atravessam a barreira hematoencefálica.

Não se conhece exatamente o mecanismo de ação da levodopa. Acredita-se que ela seja captada pelos terminais dopaminérgicos remanescentes e por outras células nervosas locais e então convertida em dopamina para ser liberada na fenda sináptica. A levodopa continua a agir mesmo nas fases mais avançadas da doença, quando os terminais da via nigro-estriatal estariam praticamente extintos no estriado. Isso sugere que a conversão nessa fase ocorra em outros sítios, possivelmente em células nervosas serotoninérgicas ou até na glia. Infelizmente, essa conversão alternativa não estaria sob controle fisiológico do sistema nigro-estriatal e por isso o seu efeito não seria tão eficiente e duradouro quanto nas fases mais iniciais da doença. A levodopa é absorvida no intestino delgado e atravessa a mucosa através do sistema ativo de transporte dos aminoácidos aromáticos e logo é distribuída pelo organismo. O mesmo sistema de transporte é responsável pela sua passagem através da barreira hematoencefálica. Assim, a levodopa compete com os aminoácidos aromáticos pela sua absorção no intestino assim como pela sua travessia pela barreira hematoencefálica. Em alguns casos, pode ser necessário limitar a ingestão de proteínas na tentativa de maximizar o efeito da levodopa. O medicamento não deve ser ingerido com leite ou logo após as refeições, porque a sua absorção fica reduzida.

AS COMPLICAÇÕES DA LEVODOPATERAPIA

Embora a levodopa tenha uma meia-vida de apenas 60-90 minutos, o seu efeito clínico (farmacodinâmico) pode durar horas e até dias nas fases iniciais da doença. Essa fase inicial do tratamento é conhecido como o "período da lua de mel", em que a droga tem um ótimo efeito sintomático. Porém, depois de alguns anos começam a aparecer algumas complicações da terapia, denominadas complicações motoras. A primeira delas é a redução progressiva na duração do efeito da levodopa denominada deterioração-de-fim-de-dose. Aquela fase em que o paciente nem percebia flutuações no seu estado motor mesmo tomando poucas doses do medicamento durante o dia vai sendo paulatinamente substituída por outra realidade. O paciente começa a perceber que o efeito da droga dura algumas horas e vai declinando. A duração do efeito pode encurtar progressivamente até se aproximar do tempo de meia-vida da levodopa, e o seu efeito pode durar cerca de apenas 1 hora ("fase ON"). Depois que o efeito diminui o paciente volta a ficar muito comprometido ("fase OFF"). A outra complicação é o aparecimento das discinesias, que são movimentos involuntários que podem aparecer em diferentes momentos após a tomada da levodopa. O mais comum é que apareçam durante o pico de ação da droga, mas podem aparecer no início, no final ou durante todo o tempo de efeito da levodopa. Outras complicações motoras que aparecem são: o "freezing", que é o súbito congelamento da marcha, os pés ficam como que grudados no chão e o paciente pode até cair, e o fenômeno "on-off", em que o paciente oscila imprevisível e subitamente de um estado para o outro.

Nessas fases em que aparecem as complicações motoras, é comum que durante o dia o paciente oscile várias vezes entre um estado motor de parkinsonismo ("fase off") a outro de boa mobilidade ("fase on") com ou sem discinesias. Essas complicações estariam relacionadas principalmente à própria evolução da doença, e também

a alguns efeitos intrínsecos da terapia com a levodopa sobre a plasticidade neuronal dos gânglios da base. Embora sejam sempre motivo de receio dos pacientes e especialmente dos próprios médicos, não se justifica deixar de prescrever levodopa na tentativa de prevenir essas complicações se não for possível obter um bom controle dos sintomas parkinsonianos com outras drogas. Em geral, há uma tendência para se evitar o uso inicial de levodopa em pacientes com início mais precoce dos sintomas, e que portanto terão um tempo mais longo de tratamento. Porém, a prescrição de levodopa não deve ser restringida a pacientes que não obtenham um bom controle dos seus sintomas com a utilização de outras drogas.

Os **agonistas dopaminérgicos** (AD) são drogas com bom efeito antiparkinsoniano, mas com potência inferior à da levodopa. Essas drogas agem estimulando diretamente os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos e substituindo a ação da dopamina. As drogas mais utilizadas são divididas em 2 grupos farmacológicos principais: os agonistas ergolínicos como a bromocriptina, a cabergolina, e os não-ergolínicos como o pramipexol e o rotigotina. A principal vantagem desses últimos é a menor incidência de efeitos colaterais graves como a indução de fibrose retroperitoneal e das válvulas cardíacas. Há pouco tempo o pergolide, que é um agonista ergolínico, foi retirado do mercado mundial por induzir problemas cardíacos valvulares graves. Os AD são pouco tolerados inicialmente e precisam ser introduzidos em doses baixas que são aumentadas gradualmente até a dose terapêutica. Entre seus efeitos adversos mais comuns estão as náuseas, vômitos e sonolência diurna. Alguns pacientes podem apresentar ataques súbitos de sono, e por isso precisam ser avisados quanto ao risco de dirigir veículos. Outros efeitos graves possíveis são os transtornos de controle do impulso que podem levar o paciente a apresentar comportamentos de hipersexualidade, "jogo patológico", compulsão por compras, etc.

Essas drogas também têm custo elevado em comparação à levodopa. Sua grande vantagem é produzir um efeito sintomático importante que permite protelar ou reduzir o uso da levodopa. Essas drogas têm menor potencial para produzir as complicações motoras, porém são menos potentes que a levodopa.

Os **inibidores da COMT** (entacapone e tolcapone) agem inibindo a metabolização da levodopa por essa enzima. Sua ação é maior sistemicamente que no sistema nervoso central. O principal efeito é potencializar a ação da levodopa mudando sua curva farmacocinética. Essas drogas aumentam e prolongam a duração do efeito da levodopa, por isso são indicadas para tratar os episódios de deterioração-de-fim-de-dose. Seus principais inconvenientes são: aumentar as discinesias, o seu alto custo, e no caso do tolcapone a necessidade de monitorar as enzimas hepáticas para detectar qualquer sinal de hepatotoxicidade que indica uma pronta suspensão do uso da droga. Essas medicações só têm efeito antiparkinsoniano quando administradas juntamente com a levodopa.

Os **inibidores da MAO B**, selegilina e a rasagilina, bloqueiam a enzima, diminuem a degradação de dopamina e aumentam sua concentração na fenda sináptica. O seu efeito antiparkinsoniano é discreto e variável. A selegilina é prescrita na dose de 5mg duas vezes ao dia, ou 10mg 1 vez ao dia. A rasagilina é utilizada na dose de 1mg, 1 vez ao dia. Doses maiores dessas drogas podem inibir também a MAO A e levam ao risco de reações do tipo *cheese effect*.

A **amantadina** é uma droga que tem efeitos anticolinérgicos e antiglutamatérgicos e parece aumentar a liberação de dopamina na fenda sináptica. Ela é uma das drogas mais antigas usadas no tratamento dos pacientes e seu efeito antiparkinsoniano é discreto. Sua principal indicação atual é para controlar as discinesias causadas pelo levodopa. A amantadina reduz significativamente as discinesias. A dose terapêutica utilizada é de 200 a 500mg/dia, e não devemos nos esquecer os principais efeitos colaterais que são a insônia, *livedo*

reticulares nos membros inferiores, e sintomas devido aos seus efeitos anticolinérgicos.

Os **anticolinérgicos** são as drogas mais antigas usadas no tratamento da DP. O seu mecanismo de ação é pouco conhecido, mas parece depender de uma regulação recíproca entre a dopamina e a acetilcolina no estriado. A redução de dopamina desinibe a liberação de acetilcolina que por sua vez passa a inibir a ação dopaminérgica. Assim nos pacientes com DP haveria uma suposta hiperatividade colinérgica estriatal que seria deletéria e agravaria os sintomas parkinsonianos. Seria por esse mecanismo que as drogas anticolinérgicas amenizariam os sintomas motores. O resultado clínico é um efeito antiparkinsoniano muito discreto, mais evidente na redução do tremor parkinsoniano. Nos pacientes idosos essas drogas devem ser usadas com muita cautela, porque podem causar piora da memória, confusão, alucinações, piora dos problemas urinários e intestinais. As drogas mais usadas em nosso meio são o biperideno e o trihexifenidil na mesma dosagem de 3 a 12 mg/dia, distribuídas em 2 ou 3 tomadas diárias.

O TRATAMENTO CIRURGICO DA DOENÇA DE PARKINSON

O tratamento cirúrgico da DP foi utilizado muito antes do advento da levodopa. O princípio dessa estratégia, consistia em utilizar métodos para lesar empiricamente estruturas nervosas, que resultava em melhora dos sintomas motores. O tratamento cirúrgico foi virtualmente abandonado após o início do uso da levodopa. Com a evolução nos conhecimentos sobre a fisiologia dos gânglios da base, o aprimoramento das técnicas de localização anatômica pelos métodos modernos de neuroimagem e o reconhecimento das limitações do tratamento farmacológico, o tratamento cirúrgico foi retomado sob novas perspectivas. O reconhecimento de que a disfunção que a DP causa no sistema dos gânglios da base, leva a que certos núcleos fiquem hiperativos, trouxe racionalidade para os métodos que tentam

reduzir ou eliminar a atividade de certas estruturas nervosas. A teoria sugere que na DP certos núcleos basais exibem uma atividade tão anormal e hiperativa que só isso é capaz de agravar o funcionamento de todo o sistema. Dessa forma, a exclusão desses núcleos da circuitaria neuronal produziria um efeito benéfico sobre a fisiologia dos gânglios basais. O bloqueio da estrutura anatômica pode ser definitivo através da produção de uma lesão local geralmente por meio de calor. O desenvolvimento de estimuladores eletrônicos para implante cerebral permitiu que essa abordagem seja em parte reversível. Um eletrodo pode ser implantado em um determinado núcleo e quando acionado produz uma estimulação elétrica localizada que interfere com a atividade neuronal do núcleo-alvo, inativando-o. A vantagem dessa técnica é não causar uma lesão significativa e definitiva no alvo anatômico. Outra vantagem é poder ajustar o estímulo elétrico até se obter os melhores resultados. A desvantagem principal é o seu custo elevado.

A cirurgias são realizadas utilizando-se métodos estereotáxicos de navegação que permitem a localização dos alvos profundos. Entre os alvos escolhidos estão o núcleo ventral intermédio do tálamo, o globo pálido interno e o núcleo subtalâmico. A lesão do tálamo, ou talamotomia, produz excelentes resultados na redução dos tremores. A lesão do globo pálido interno, ou palidotomia, melhora os sintomas motores parkinsonianos e reduz as discinesias induzidas pela levodopa. A lesão do núcleo subtalâmico, ou subthalamotomia, melhora todos os sintomas motores parkinsonianos e permite a redução significativa na dosagem das drogas antiparkinsonianas. As intervenções unilaterais produzem efeitos evidentes no lado corporal contralateral. Por isso, pacientes em estados avançados da doença podem precisar de intervenções bilaterais. O implante do estimulador cerebral profundo segue os mesmos princípios, e tem a vantagem de causar menos efeitos adversos que as lesões. Atualmente, as

cirurgias ablativas são pouco utilizadas, enquanto o implante de eletrodos é a estratégia preferida.

Atualmente, o tratamento cirúrgico da DP é indicado em pacientes no estado intermediário da doença em que as medicações não produzem o efeito sintomático desejado. Ou seja, a cirurgia é indicada naqueles pacientes que apresentam flutuações motoras ou discinesias muito acentuadas e que comprometem demasiadamente a qualidade de vida. Não se indica a cirurgia em pacientes muito idosos, ou com alterações psiquiátricas ou cognitivas importantes. O efeito clínico do tratamento cirúrgico é semelhante ao obtido com o uso da levodopa, com a vantagem de reduzir significativamente as complicações motoras.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A doença de Parkinson é uma doença presente no foco da pesquisa e do desenvolvimento de novas possibilidades terapêuticas. Inúmeras terapias pioneiras e promissoras vêm sendo estudadas, e podem se tornar realidade a qualquer momento. Há uma busca por biomarcadores que permitam diagnosticar precocemente a doença e que permitam monitorar sua evolução. Disso depende a viabilização de uma terapia neuroprotetora eficiente.