

PARKINSONISMO

Prof Vitor Tumas

Parkinsonismo é uma síndrome neurológica relativamente frequente, e a causa mais comum é uma doença neurodegenerativa ¹⁻³. Por isso, na maioria dos casos os sintomas surgem lentamente e progridem gradualmente, causando incapacidade motora progressiva, na forma de: 1) dificuldades para realizar tarefas manuais finas como: escrever (micrografia), barbear-se, maquiarse, etc., 2) alterações posturais e do equilíbrio e 3) alterações da mobilidade e da marcha.

A síndrome parkinsoniana ou a síndrome de Parkinson, ou parkinsonismo, é caracterizada pela presença ao exame clínico de:

- bradicinesia,

e pelo menos dois dos seguintes sinais clínicos:

- tremor de repouso, e/ou

- rigidez plástica

Outra manifestação que é característica da síndrome e que normalmente vai se instalando com a progressão dos sintomas, é a instabilidade postural. Mas essa manifestação não é usualmente incluída entre os critérios para a caracterização do parkinsonismo.

Todos esses 4 sinais clínicos cardinais são detectados através do exame clínico neurológico. A simples observação do paciente chegando para a consulta já permite suspeitar de parkinsonismo.

O tremor de repouso é uma manifestação típica, e quase específica do parkinsonismo. Acomete com mais frequência os membros superiores, mas pode ser observado nos membros inferiores, na mandíbula, na cabeça, etc. O tremor é tipicamente observado quando a região corporal está em repouso, sem qualquer ativação muscular, como quando o membro superior está apoiado e relaxado sobre as pernas de um paciente sentado, ou durante a marcha. Ele é freqüentemente 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. O tremor costuma ser intermitente, e por isso, pode ser necessário realizar técnicas de ativação para que se possa observá-lo. Uma delas consiste em solicitar ao paciente sentado com os braços sobre as pernas que feche os olhos e realize alguma tarefa mental, como dizer os dias da semana de trás-para-a-frente ou contar de 1 a 10. Dessa forma, é possível ativar o aparecimento de um tremor de repouso intermitente. Apenas o tremor de repouso é típico da síndrome parkinsoniana. Pacientes com parkinsonismo podem apresentar outros tipos de tremor, principalmente posturais, mas que não servem para caracterizar a síndrome parkinsoniana.

A bradicinesia é caracterizada como uma lentidão para execução dos movimentos. Ela pode ser bem observada durante a realização de movimentos apendiculares (dos membros) repetitivos, como abrir e fechar ou pronar/supinar a mão, ou bater o dedo indicador no polegar, ou bater o pé no chão. A bradicinesia

apêndicular tem outros elementos além da lentidão. Os movimentos repetitivos são lentos, mais ainda, tendem a reduzir em amplitude gradativamente e a apresentarem bloqueios súbitos. A bradicinesia apêndicular é a que se considera para a definição do parkinsonismo, mas é possível observá-la num quadro geral de hipocinesia corporal, que inclui a redução nos movimentos espontâneos e automáticos, como fica evidente ao observarmos a hipomímia da face e a redução na amplitude dos movimentos dos braços durante a marcha dos pacientes parkinsonianos.

A **rigidez** característica do parkinsonismo é do tipo plástica e difere nitidamente da rigidez elástica observada na síndrome piramidal. O tônus aumentado é constante durante todo o movimento articular do segmento corporal examinado, e quase sempre vem acompanhada do fenômeno de roda-denteada. Esse fenômeno é a sensação de pequenos solavancos que o examinador percebe durante a movimentação do membro sobre uma articulação. Em geral, ela é detectada no membro superior, em movimentos sobre as articulações do punho ou do cotovelo, mas pode ser percebida também nos membros inferiores e no pescoço. O sinal da roda-denteada é importante mas não é necessária para estabelecermos o diagnóstico de rigidez parkinsoniana ou extrapiramidal.

A **instabilidade postural** é observada durante o exame físico no "teste do puxão para trás". Esse teste é realizado com o paciente em pé, com os pés levemente afastados. O examinador, posicionado às costas do paciente avisa-o para que esteja prevenido para receber um puxão súbito para trás nos ombros. Depois, o examinador dá um puxão moderado, como que para o paciente sentir como será o teste. Em seguida, faz o teste dando um puxão para trás com intensidade suficiente para deslocar o centro de equilíbrio do paciente. Um sujeito normal reequilibra-se rapidamente após o puxão sem se mover ou dando um passo imediatamente para trás. Um paciente parkinsoniano é lento para reagir e reequilibrar-se, geralmente dá 2 ou 3 passos para trás, e em estados mais avançados pode não reagir e cair caso não seja seguro pelo examinador.

Os pacientes parkinsonianos também costumam apresentar anormalidades posturais com flexão do pescoço e do tronco para frente. No início do quadro as alterações da marcha são discretas, com redução do balanço dos braços e redução dos passos. Nas fases avançadas os pacientes precisam de ajuda para se levantar e andam arrastando os pés com passos muito curtos. Em fases avançadas podem apresentar episódios de "congelamento" (*freezing of gait*), em que os pés como que grudam no chão, e o paciente não consegue iniciar ou continuar os passos.

A epidemiologia do parkinsonismo

A maioria dos casos de parkinsonismo tem como etiologia o parkinsonismo idiopático, ou melhor, a doença de Parkinson (DP). Pela sua importância epidemiológica, podemos afirmar que o parkinsonismo é um problema mundial de saúde pública. O principal estudo epidemiológico brasileiro realizado na cidade de Bambuí (MG) revelou que a prevalência de parkinsonismo na população acima de 64 anos de idade é de 7,2%⁴. E a causa mais comum é a DP com uma prevalência geral de 3,3%. Nesse estudo, a segunda causa mais comum de parkinsonismo foi o "parkinsonismo induzido por medicações", ou "parkinsonismo medicamentoso".

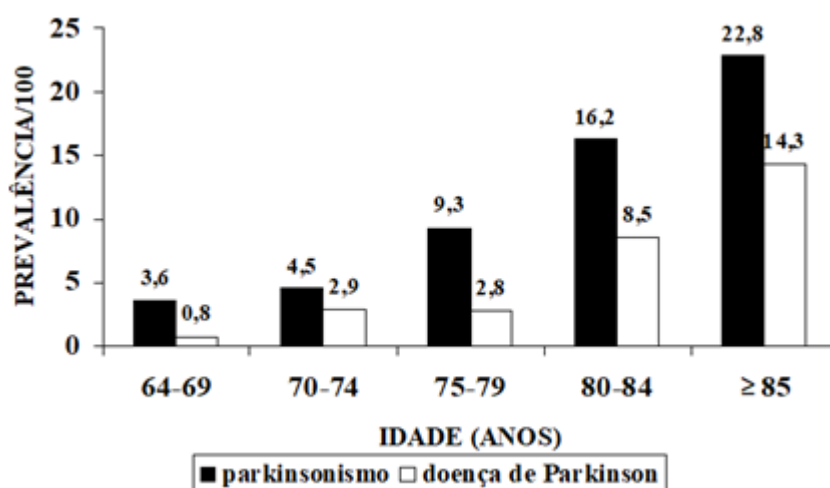


Figura mostrando um gráfico adaptado do estudo Bambuí. As colunas representam as taxas de prevalência de parkinsonismo e de doença de Parkinson em diferentes faixas etárias. O gráfico ainda mostra que a frequência de parkinsonismo e DP aumentam com o envelhecimento (Barbosa et al 2006)..

Todas as drogas com ação antidopaminérgica podem induzir parkinsonismo, e a classe farmacológica caracterizada por essa ação é a dos neurolépticos, como: haloperidol, clorpromazina, periciazina, sulpirida, amisulpirida, tioridazina, risperidona, olanzapina, ziprazidona, aripiprazol, entre outras. Existe uma classe especial de neurolépticos que age por mecanismos distintos nos receptores dopaminérgicos que são denominados "atípicos", e que são a quetiapina e a clozapina. Esses últimos, muito mais raramente induzem parkinsonismo. Os neurolépticos são usados normalmente para controle de sintomas psicóticos, mas podem ser indicados por alguns, para tratamento de sintomas de ansiedade, nervosismo, insônia e depressão. Muitas vezes são utilizados desnecessariamente. O uso dessas medicações deve ser evitado, sempre que possível, por conta do perfil de efeitos colaterais que produzem, e por estarem associadas a um aumento na taxa de mortalidade. Assim, só devem ser indicados na ausência de alternativas terapêuticas eficazes. Outro fato importante, é que muitos consideram como neurolépticos atípicos drogas como a risperidona, o aripiprazol e a ziprazidona, quando na verdade essas drogas têm ação muito mais próxima dos antipsicóticos típicos. Algumas drogas têm ação antidopaminérgica menos evidente ou conhecida, e podem também causar parkinsonismo medicamentoso. Podemos destacar entre

elas, a cinarizina e a flunarizina, que são frequentemente utilizadas para o tratamento de sintomas vertiginosos ou apenas para "melhorar a circulação cerebral". Elas podem induzir parkinsonismo, especialmente se utilizadas continuamente por períodos prolongados. Os antieméticos e procinéticos, bromoprida e a metoclopramida, também podem induzir parkinsonismo. Dessa forma, é importante identificar todos os medicamentos em uso pelo paciente com parkinsonismo, já que algumas drogas podem induzir, ou então, agravar os sintomas. Nos casos de parkinsonismo medicamentoso, a suspensão da medicação com ação antidopaminérgica é suficiente para a melhora ou para a reversão completa do quadro após um período variável.

A doença de Parkinson

A DP foi descrita pelo médico inglês James Parkinson em 1817^{1 3 5}. Ele descreveu seis pacientes com uma síndrome que ele chamou de "*paralisia agitante*". Cinquenta anos mais tarde, o eminente neurologista francês, Jean-Martin Charcot usou o termo "*maladie de Parkinson*" para descrever o distúrbio caracterizado pela presença de tremor de repouso, rigidez, imobilidade facial e alterações da marcha e da postura.

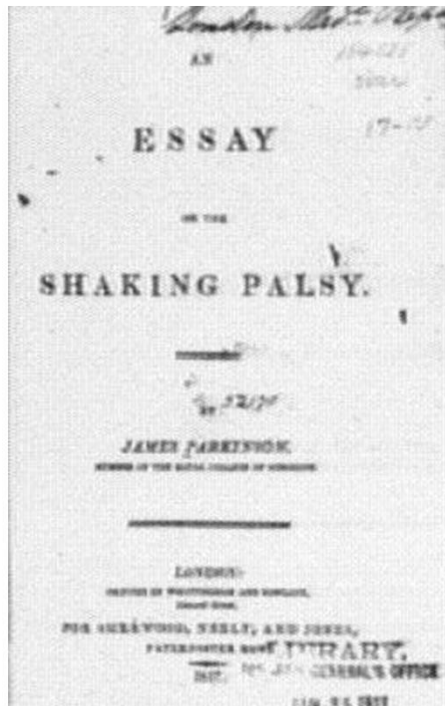


Figura com a capa do trabalho original de James Parkinson

A DP é uma doença cosmopolita, que afeta de 1,3 a 2 vezes mais o sexo masculino. Estudos diversos sugerem que o risco de ter DP na vida é de 2% para homens e 1,3% para as mulheres com mais de 40 anos de idade. A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, ficando atrás apenas da doença de Alzheimer.

A doença é caracterizada pelo aparecimento lento e gradual de sintomas e sinais parkinsonianos, que se iniciam geralmente após os 50 anos de idade. Os sintomas motores na maioria dos casos são inicialmente unilaterais e persistem assimétricos ao longo do curso da doença. Nas fases iniciais os pacientes podem se queixar de alterações da escrita (micrografia), tremores, rigidez ou dor em um dos membros ou perda do balanço do braço durante a caminhada. Alguns casos raros se iniciam com alterações da marcha, com a típica marcha parkinsoniana. Quando os sintomas da DP se iniciam antes dos 21 anos, chamamos de DP de início juvenil, e quando se inicia antes dos 40 anos, chamamos de DP de início precoce.

A causa da doença ainda é desconhecida, mas trata-se de uma doença neurodegenerativa em que ocorre morte neuronal progressiva de vários núcleos e redes neurais. Uma característica peculiar da doença é o acometimento muito acentuado dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra compacta (SNc) que compõem a via nigroestriatal. A morte desses neurônios, que projetam seus axônios até o estriado, resulta em depleção acentuada de dopamina no caudado e no putamen. Há uma correlação nítida entre a perda de dopamina estriatal e os sintomas parkinsonianos, especialmente com a bradicinesia. Como veremos adiante, essa característica da doença levou à utilização com sucesso, de um precursor da síntese de dopamina, a levodopa, para o tratamento dos sintomas parkinsonianos.

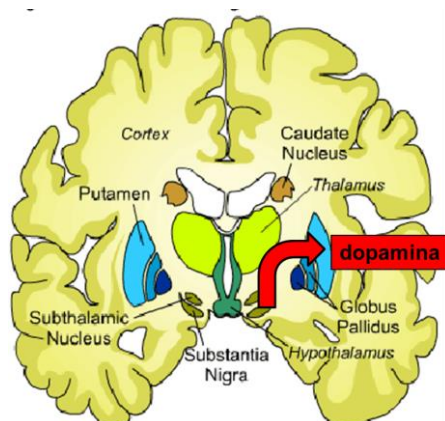


Figura mostra um corte coronal do encéfalo com os gânglios da base em destaque e a via nigroestriatal esquematizada pela seta vermelha que representa a projeção dos axônios dos neurônios dopaminérgicos e a liberação de dopamina no estriado (caudado + putamen)

Além dos neurônios dopaminérgicos da SNc, vários outros núcleos e sistemas de neurotransmissão são também afetados. Assim, os pacientes desenvolvem vários outros sintomas ao longo do curso da doença. Isso inclui outros sintomas motores como o congelamento da marcha e alterações posturais que não respondem ao tratamento com drogas dopaminérgicas. Além disso, os pacientes apresentam uma série de sintomas não-motores como: depressão, ansiedade,

alterações do sono, sonolência diurna excessiva, constipação intestinal, urgência miccional, sudorese excessiva, perda cognitiva, apatia, delírios e alucinações, dermatite seborréica, perda do olfato, etc.

Sintomas não-motores na doença de Parkinson

- **Neuropsiquiátricos:** depressão, apatia, ansiedade, déficit de atenção, alucinações, ilusões, delírios, demência, pânico, confusão
- **Distúrbios do sono:** RLS, distúrbio comportamental do sono REM, hipersonolência diurna, insônia, sonhos vívidos, SAOS
- **Sintomas autonômicos:** distúrbios miccionais, sudorese, hipotensão ortostática, disfunção sexual, sintomas gastrintestinais (constipação)
- **Sintomas sensoriais:** dor, parestesias, disfunção olfatória
- **Outros:** fadiga, seborréia, perda de peso, diplopia

Além dos sintomas causados pela DP, os pacientes podem sofrer com certas complicações do tratamento que são as flutuações motoras e as discinesias induzidas pela levodopa. Assim, ao longo do curso crônico da doença, os pacientes acumulam uma carga progressiva de sintomas que causam cada vez mais incapacidade. Cabe destacar que em algumas etapas e especialmente nas fases avançadas da doença, os sintomas não-motores podem assumir uma importância clínica até maior que os próprios problemas motores.

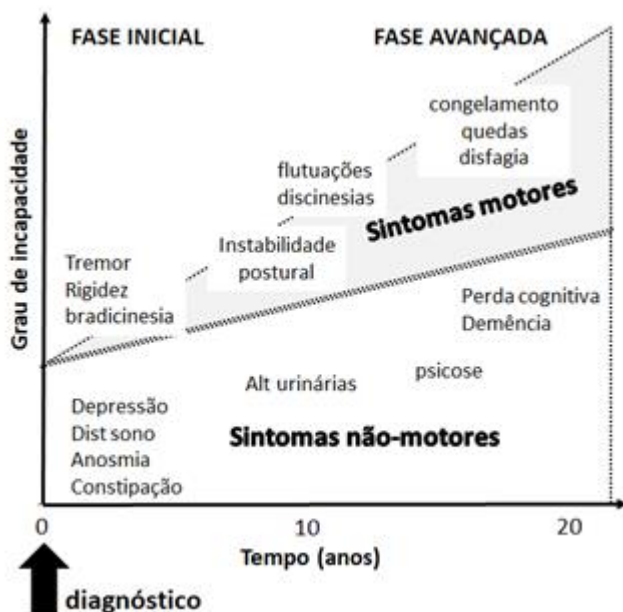


Figura. O diagnóstico da DP ocorre quando os sintomas motores clássicos se manifestam (seta preta). Muitos sintomas não motores podem estar presentes desde o início do quadro. Com o avanço da doença os sintomas motores progridem e surgem alterações do equilíbrio, congelamento da marcha, dificuldade de locomoção e quedas frequentes. As flutuações motoras e discinesias são problemas associados ao tratamento da doença que aparecem na fase intermediária da doença. Ao longo do tempo o grau de incapacidade do paciente vai aumentando. Com o avanço da doença outros sintomas não motores aparecem como alterações urinárias, psicose e perda cognitiva.

Os autores Hoehn e Yahr elaboraram uma escala clínica para graduar os estágios do parkinsonismo degenerativo. Eles dividiram a síndrome em 5 estágios. A escala de Hoehn e Yahr ilustra bem a evolução geral do parkinsonismo de origem degenerativa do ponto de vista motor e da dependência funcional. Essa escala é muito utilizada na prática clínica até os dias de hoje.

ESCALA DE HOEHN & YAHR	
ESTADIO	DEFINIÇÃO
0	Ausência de doença
1	Presença de sintomas motores apenas unilaterais
2	Sintomas motores bilaterais
3	Sintomas motores bilaterais e moderada instabilidade postural, paciente é independente
4	Incapacidade funcional grave, paciente ainda fica em pé e anda com ajuda
5	Paciente está restrito ao leito e à cadeira de rodas

O diagnóstico da doença de Parkinson

O diagnóstico definitivo da DP só é possível através do exame anátomo-patológico, já que não existe nenhum exame ou biomarcador que seja capaz de confirmar o diagnóstico de um paciente. O patologista define o diagnóstico da doença, quando no contexto de um quadro clínico sugestivo, ele observa perda neuronal acentuada na SNC e visualiza corpos de inclusão típicos da doença nos neurônios remanescentes na SNC. Esses corpúsculos foram descritos pelo patologista Friederich H. Lewy em 1912 e por isso são chamados de corpos de Lewy. Eles estão localizados no citoplasma dos neurônios, e aparecem com aspecto eosinofílico na coloração com hematoxilina e eosina. São formados pela deposição de várias substâncias, mas especialmente da proteína alfa-sinucleína.

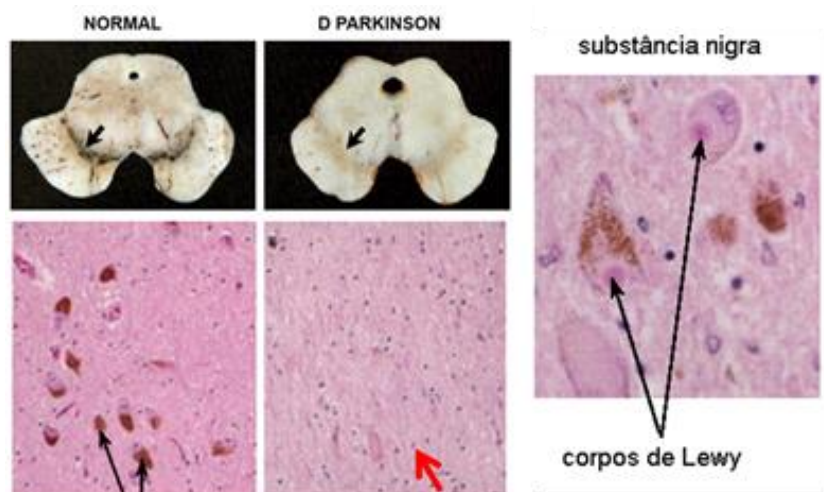


Figura mostra a patologia da DP. Na avaliação macroscópica do mesencéfalo observa-se a despigmentação da SNC (setas pretas grossas), causada pela morte dos neurônios dopaminérgicos que são negros pela presença de neuromelanina no seu citoplasma (setas pretas finas). No exame histológico (coloração H e E) o patologista observa a perda neuronal acentuada na SNC (seta vermelha) e encontra os corpos de Lewy nos neurônios remanescentes.

O diagnóstico clínico da DP é baseado em critérios clínicos. Existem vários critérios para diagnóstico da DP, mas os mais utilizados são os critérios do banco de cérebros de Londres^{6 7}. Segundo esses critérios, para o diagnóstico da DP o paciente precisa:

- 1) ter uma síndrome parkinsoniana (critério de inclusão),
- 2) não pode apresentar manifestações incomuns ou atípicas para a doença ou então uma possível causa para os sintomas (critério de exclusão), e
- 3) precisa ter pelo menos 3 aspectos clínicos que reforcem o diagnóstico.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DO BANCO DE CÉREBROS DE LONDRES	
I. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	
1. O paciente tem bradicinesia?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
2. O paciente tem pelo menos 1 dos seguintes:	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
2a. O paciente tem rigidez?	
2b. O paciente tem tremor de repouso de 4-6Hz?	
2c. O paciente tem instabilidade postural? (critério não utilizado habitualmente)	
II. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.	
3. O paciente não tem nenhum dos critérios de exclusão abaixo	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
Antecedente de AVCs repetidos, progressão em degraus dos sintomas parkinsonianos, antecedentes de TCEs repetidos, antecedentes de encefalites, crises oculógiras, tratamento com neurolépticos no início dos sintomas, remissão duradoura dos sintomas, sintomas unilaterais após 3 anos de evolução, parálisia supranuclear do olhar vertical para baixo, sinais cerebelares, sinais de disautonomia precoces e acentuados, demência precoce com transtornos amnésicos, da linguagem e praxia, sinal de Babinski, presença de Tumor cerebral ou Hidrocefalia comunicante na tomografia computadorizada, falta de resposta a doses adequadas de levodopa, exposição ao MPTP	
III. CRITÉRIOS QUE REFORÇAM O DIAGNÓSTICO:	
O paciente tem pelo menos 3 manifestações abaixo que reforçam o diagnóstico?	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
4. início unilateral?	
5. tremor de repouso presente?	
6. quadro progressivo?	
7. assimetria persistente > lado início?	
8. tem resposta excelente á levodopa (70-100%)?	
9. tem coréia importante induzida pela levodopa?	
10. mantém reposta à levodopa por 5 ou mais anos?	
11. Curso clínico ≥ 10 anos?	
Se todas respostas forem SIM o diagnóstico provável é doença de Parkinson	

Estudos que compararam o diagnóstico clínico realizado com esses critérios e o diagnóstico patológico *post mortem*, mostraram que a acurácia do diagnóstico clínico estaria em torno de 90%. A principal dificuldade estaria na diferenciação entre DP e outras doenças neurodegenerativas que também cursam com parkinsonismo nas fases iniciais.

A observação de que alguns indivíduos que morreram sem apresentar sintomas de DP poderiam apresentar corpos de Lewy no exame anatomopatológico do sistema nervoso, levantou a hipótese de que o processo neurodegenerativo da DP pudesse começar muito antes dos sintomas motores clássicos se manifestarem. Então, alguns estudos publicados nas décadas de 1980-90 mostraram que é necessário que ocorra perda de cerca de 50% dos neurônios na SNc e haver consequente redução de 60-80% nas concentrações estriatais de dopamina para que os sintomas parkinsonianos se manifestassem. Dessa forma, no momento do diagnóstico clínico da DP, a perda das células dopaminérgicas da SNc já seria muito significativa. Mais recentemente, o estudo patológico de Braak e colaboradores (2003) foi fundamental para dar suporte a essa teoria da fase pré-motora, ou

melhor, da fase prodrômica da DP ⁸. O estudo, que analisou a dinâmica da deposição de alfa-sinucleína (neuritos e corpos de Lewy) no cérebro de pacientes com DP e controles concluiu que a deposição dessa proteína começa em outras regiões do sistema nervoso, muito antes de afetar a SNC. A deposição de alfa sinucleína começaria no núcleo motor dorsal do nervo vago e no bulbo olfatório. A hipótese de Braak e colaboradores sustenta que o processo neurodegenerativo começa nesses núcleos e segue uma dinâmica previsível de acometimento gradativo de outras estruturas. O fato do núcleo motor dorsal do nervo vago ter conexão direta com o tubo digestivo através do nervo vago, e do bulbo olfatório conectar-se com a mucosa nasal através dos nervos olfatórios, levantou a hipótese de que um agente ambiental ou infeccioso poderia chegar ao sistema nervoso através dessas vias e iniciar o processo patológico que causaria a DP.

Braak et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.
Neurobiology of Aging 24 (2003) 197–211

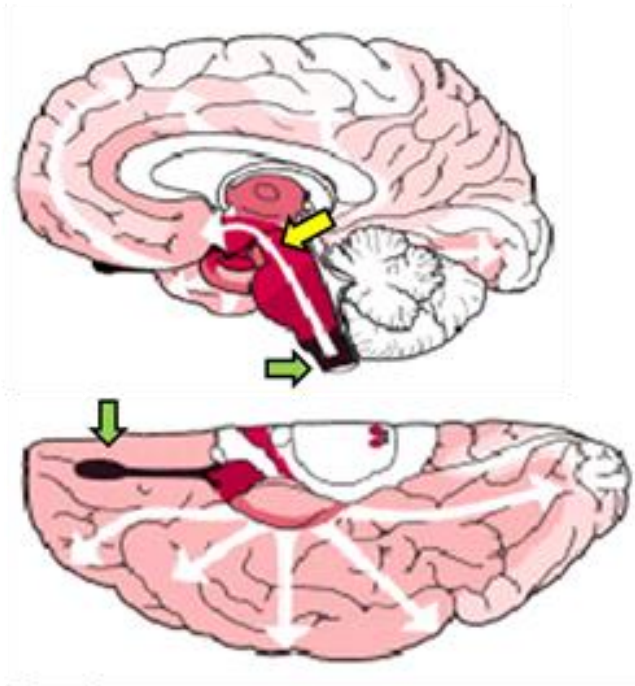
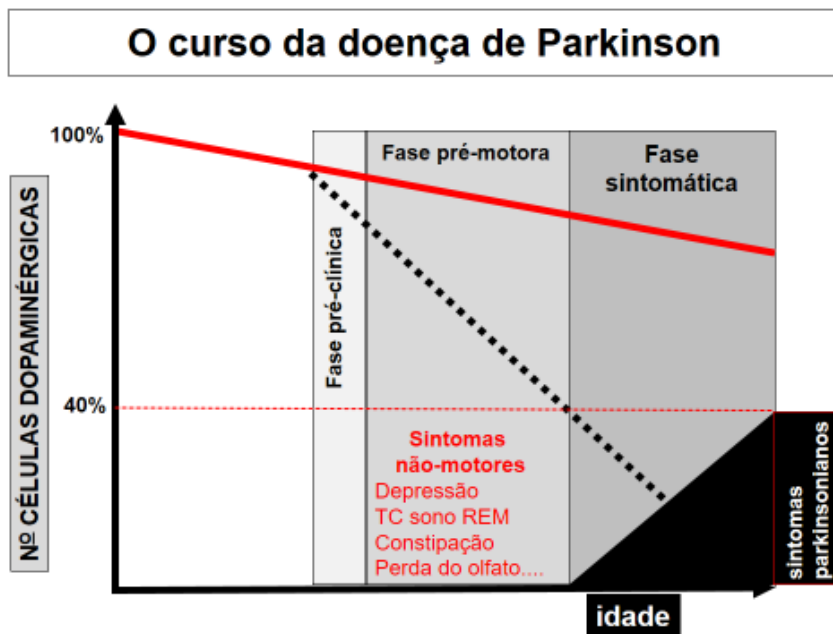


Figura com representações do estudo de Braak e colaboradores mostrando as áreas coloridas em preto ou vermelho como representando regiões de deposição de alfa-sinucleína no sistema nervoso central. As setas verdes apontam as regiões com deposição mais precoce (bulbo olfatório e núcleo motor dorsal do nervo vago) e a seta amarela aponta a substância nigra compacta (SNC) afetada apenas mais tardiamente.

Esse conceito de fase prodrômica da DP já é consolidado, mas a duração dessa fase não está ainda bem definida, estimativas sugerem que poderia estar entre 5 a 20 anos. Em 2015 foram propostos critérios para diagnóstico da DP prodrômica, que foram atualizados agora em 2019 ⁹. Esses critérios são ainda só utilizados para pesquisa, não são utilizados na prática clínica.

Vários estudos clínicos analisaram retrospectivamente os sintomas que poderiam anteceder o aparecimento dos sintomas motores na DP. Eles verificaram que a perda do olfato, a constipação intestinal, o transtorno comportamental do sono REM, os sintomas de ansiedade e a depressão, entre outros, seriam sintomas da fase prodrômica da DP. Estudos longitudinais prospectivos vêm confirmando esses achados iniciais.

O diagnóstico precoce da DP é muito importante, especialmente se puder ser feito na fase prodrômica da doença. Medidas preventivas, drogas ou intervenções neuroprotetoras que poderiam atrasar ou bloquear o processo neurodegenerativo devem ser aplicadas o quanto antes, para uma maior eficácia.



O diagnóstico diferencial da doença de Parkinson

Além da DP e do parkinsonismo medicamentoso, existem outras possíveis etiologias para o parkinsonismo, a maioria delas são outras doenças neurodegenerativas. Mais raramente, lesões estruturais cerebrais, doenças cerebrovasculares, etc., podem também produzir uma síndrome parkinsoniana.

CAUSAS MAIS COMUNS DE PARKINSONISMO
Medicamentoso: <ul style="list-style-type: none">- drogas anti-dopaminérgicas (haloperidol, clorpromazina, periciazina, sulpirida, amisulpirida, tioridazina, risperidona, olanzapina, aripiprazol, ziprazidona, etc)- bloqueadores de canais de cálcio (cinarizina e flunarizina)- outras: bromoprida e a metoclopramida
Doenças neurodegenerativas: <ul style="list-style-type: none">-doença de Parkinson- paralisia supranuclear progressiva- atrofia de múltiplos sistemas- degeneração cortical-ganglionar basal- demência com corpos de Lewy
Outras causas <ul style="list-style-type: none">- Parkinsonismo vascular- doença de Wilson- lesões estruturais- hidrocefalia de pressão normal, etc.

Entre as doenças neurodegenerativas que causam parkinsonismo podemos destacar a:

- atrofia de múltiplos sistemas (AMS),
- paralisia supranuclear progressiva (PSP)
- degeneração corticobasal (DCB)
- demência com corpos de Lewy (DCL)

Essas doenças podem imitar a DP, especialmente nas fases iniciais. Quando evoluem, produzem outros sinais e sintomas que são pouco comuns em pacientes com DP, e por isso essas doenças são chamadas de "parkinsonismos atípicos". A presença de instabilidade postural grave e precoce e a paralisia supranuclear do olhar sugerem o diagnóstico de PSP. O desenvolvimento de demência logo no primeiro ano de aparecimento do parkinsonismo sugere o diagnóstico de DCL. Presença de disautonomia grave e precoce (hipotensão postural ou incontinência urinária) sugere o diagnóstico de MSA. Parkinsonismo muito assimétrico com presença de apraxia, mioclonias e perda da sensibilidade cortical sugere o diagnóstico de DCB.

Alguns pacientes podem apresentar um quadro de parkinsonismo em que há um acometimento predominante e bem evidente da marcha, com sinais parkinsonianos quase imperceptíveis nos membros superiores e na face. Essa pode ser uma forma incomum de apresentação da DP, mas sugere o diagnóstico de parkinsonismo vascular ou hidrocefalia de pressão normal.

Exame complementares

Não há exames complementares que permitam confirmar o diagnóstico clínico de DP. Então, a investigação complementar só é realizada quando não há certeza do diagnóstico.

O exame de Ressonância Magnética de crânio pode ajudar a aumentar a confiança no diagnóstico de DP, ou mostrar alterações que sugiram outro diagnóstico. Há um achado no exame de RNM que é bastante sutil e difícil de visualizar em sujeitos normais, que é a presença do nigrossoma 1 na SNc. , e que está ausente em pacientes com DP (Figura). A presença do nigrossoma 1 sugere que o diagnóstico não seja DP.

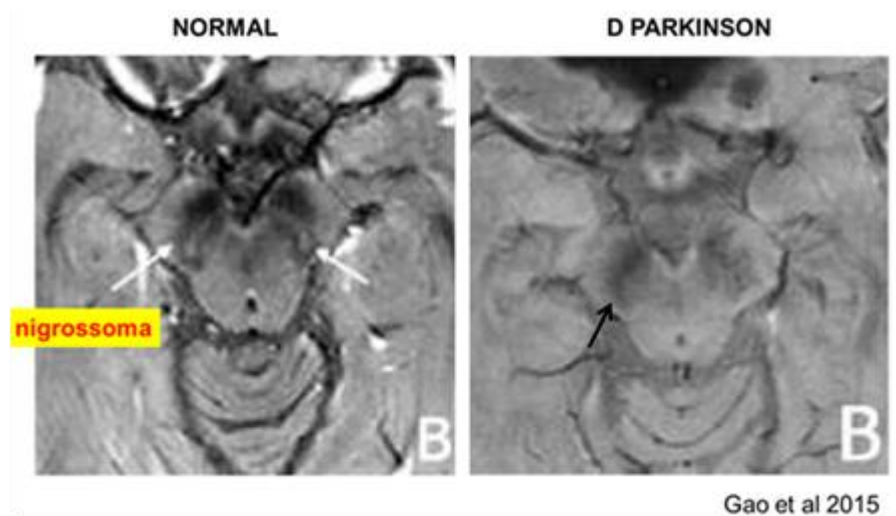
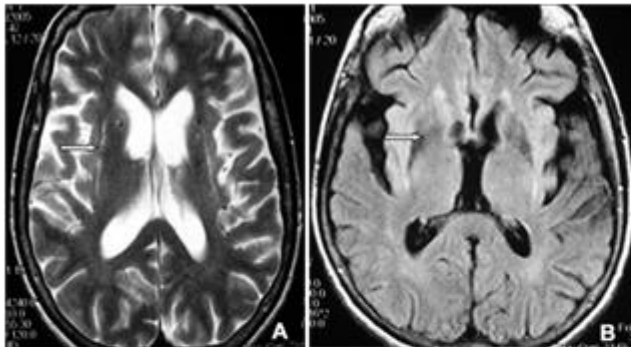


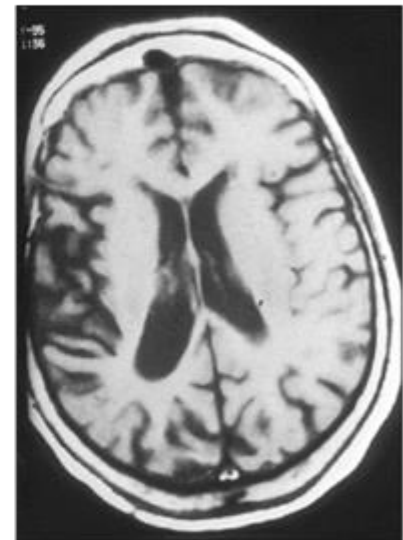
Fig. Exame de RNM mostrando o mesencéfalo e a SNc com a presença do nigrossoma 1 num sujeito normal (setas brancas) e sua ausência (seta preta) no paciente com DP.

Além disso, algumas alterações na RNM ajudam a diagnosticar os parkinsonismos atípicos.

Atrofia de múltiplos sistemas (AMS)



Degeneração corticobasal (DCB)



Paralisia supranuclear progressiva (PSP)

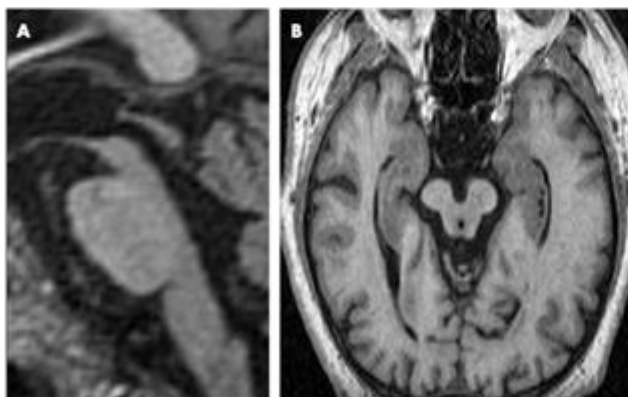


Figura mostrando achados da RNM sugestivos de parkinsonismo atípico. A presença do "sinal da cruz" na ponte e do hipersinal periputaminais sugerem o diagnóstico de AMS. O "sinal do beija-flor" é sugestivo de PSP, atrofia cortical assimétrica é sugestiva de DCB.

A RNM também pode ajudar a diagnosticar parkinsonismo vascular ou hidrocefalia de pressão normal.

Exames de neuroimagem funcional, com a injeção de marcadores radioativos que marcam as terminações dopaminérgicas ou o metabolismo da dopamina no estriado, permitem visualizar a desnervação dopaminérgica estriatal. Esse exame ajuda a diferenciar a DP de outras causas de parkinsonismo em que não há degeneração da via nigroestriatal, como nos casos de parkinsonismo medicamentoso. Também ajuda a diferenciar a DP do tremor essencial, mas não serve para diferenciar a DP da maioria dos parkinsonismos atípicos.

SPECT marcação do transportador de dopamina no estriado (Oertel et al, Mov. Disord., 2003, 18, Supll 7: S9-S15)

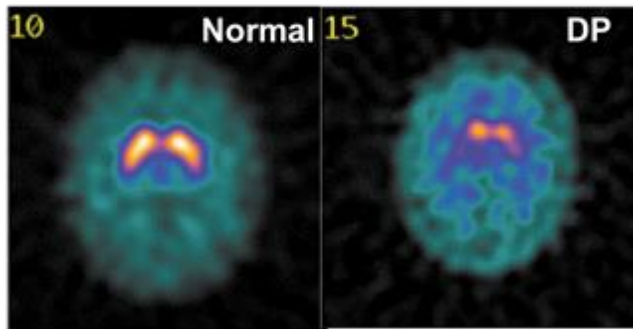


Figura mostrando a marcação radioativa dos terminais dopaminérgicos no estriado normal e em pacientes com DP.

O ultrassom transcraniano realizado em pacientes com DP mostra um aumento da área de hiperecogenicidade que corresponderia à área da SNc no mesencéfalo. Esse achado não é muito útil para o diagnóstico da doença porque também pode ser observado em 10% dos indivíduos normais, e em pacientes com parkinsonismo atípico. Por outro lado, a detecção de um aumento da área de hiperecogenicidade em pessoas sem parkinsonismo serve como um marcador de propensão para o desenvolvimento da DP, e está incluído como um marcador da doença entre os critérios de diagnóstico da DP prodrômica.

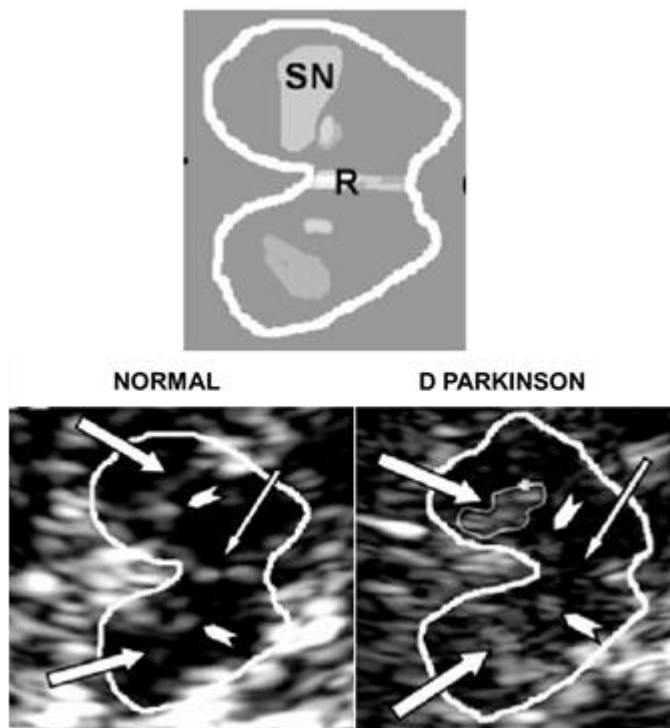


Figura mostrando um esquema do mesencéfalo visualizado pelo ultrassom transcraniano através da janela óssea temporal em que é possível visualizar áreas de hiperecogenicidade que correspondem a substância nigra (SN) e aos núcleos da rafe (NR). Repare que na DP há um aumento na área de hiperecogenicidade correspondente à SN e o desaparecimento do sinal correspondente ao NR. O aumento da área de hiperecogenicidade da SN está presente em 90% dos pacientes com DP.

A ETIOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

A causa da DP ainda é desconhecida. Uma hipótese geral propõe que a doença seja resultado da interação de fatores genéticos que predisõem o indivíduo a desenvolver a doença, e fatores ambientais, que desencadeariam o processo neurodegenerativo. Haveria ainda um terceiro fator determinante para o aparecimento da doença, que seria o processo de envelhecimento.

Desde os anos 1990 ficou bem estabelecido que a história familiar positiva é um fator de risco para o desenvolvimento de DP. Nessa mesma época, Polymeropoulos e colaboradores (1997) identificaram uma mutação no gene da alfa-sinucleína, como responsável pelo parkinsonismo familiar com herança autossômica dominante em famílias de origem grega e italiana, que foi designado PARK1. Essa descoberta foi muito importante por revelar a primeira forma monogênica de parkinsonismo, e também por chamar a atenção para a proteína alfa-sinucleína, que foi então identificada como o principal componente do corpúsculo de Lewy. Nos anos que se seguiram, várias outras formas monogênicas de parkinsonismo foram descritas. Ocorre que essas formas monogênicas costumam apresentar início muito precoce, ou então manifestam sintomas atípicos para a DP. Além disso, são responsáveis por uma parcela muito pequena de casos de parkinsonismo. Cabe destacar o PARK 8, que é causado por mutações no gene LRRK2 e que causa um quadro muito semelhante ao da DP.

Ao mesmo tempo, outros estudos de associação ampla do genoma identificaram variantes de genes que predisõem ao desenvolvimento da DP, entre eles podemos destacar os genes da: MAPT (microtubule-associated protein), SNCA (alfa-sinucleína), LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2), GBA (beta acid glucosidase), HLA-DQB1 (major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1), etc.

Por outro lado, sempre houve suspeitas sobre a participação de fatores ambientais na etiologia da DP. Na década de 1980, um grupo de pesquisadores da Califórnia (EUA) liderado pelo Dr William Langston descreveu três pacientes que desenvolveram parkinsonismo agudo, grave e persistente, após injetarem repetidamente por via intravenosa uma droga "heroína-like" sintética. Eles descobriram que a solução injetada continha MPTP como contaminante (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina), que revelou-se uma potente neurotoxina com ação praticamente seletiva sobre os neurônios dopaminérgicos da SNc ². Essa descoberta estimulou a procura por fatores ambientais causadores da DP, mas até agora nenhuma substância ambiental MPTP-like foi identificada como fator etiológico especial na gênese da DP. Entretanto, outros estudos mas vários estudos revelaram que vários fatores ambientais protegem ou aumentam a chance do indivíduo desenvolver a doença. A exposição a alguns agrotóxicos, viver na zona rural, usar anfetamina e metanfetamina, ter histórico de traumatismos de crânio repetidos seriam fatores de risco para o desenvolvimento da DP. Enquanto que o hábito de fumar, beber álcool, tomar café, praticar exercícios, usar AINS e ter

níveis plasmáticos elevados de ácido úrico seriam fatores que diminuiriam o risco de desenvolver DP.

Alguns acreditam que a origem da DP deve ter uma origem diferente em cada paciente, cada um desenvolvendo a doença pela contribuição variável de fatores genéticos e ambientais.

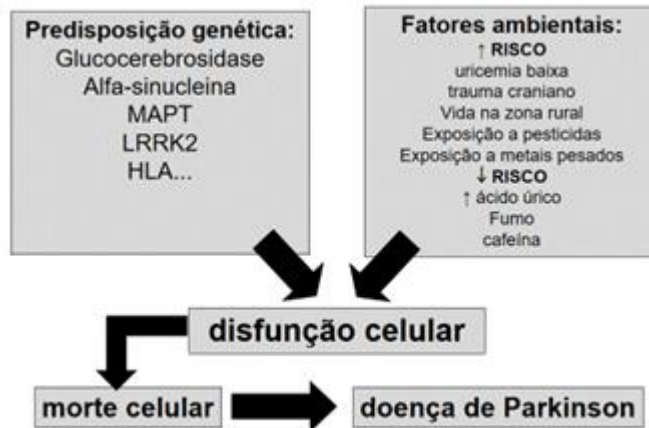


Figura esquematizando a etiologia da DP como resultado da interação de fatores genéticos e ambientais

Os mecanismos patogênicos que levam à morte neuronal na DP também são desconhecidos. Estudos experimentais e clínicos sugerem que vários processos celulares estão alterados no cérebro dos pacientes com DP, mas não há decisão sobre qual seria o processo inicial que levaria ao início do processo degenerativo. Acredita-se que o estresse oxidativo, o acúmulo de Ferro, alterações no funcionamento do sistema ubiquitina-proteossoma, alterações mitocondriais, inflamação, etc., estariam envolvidos no processo.

O estudo de Braak e colaboradores citado acima chamou atenção para o potencial papel da alfa-sinucleína na patogênese da doença. Essa proteína concentra-se nas sinapses, onde exerce importante ação fisiológica. Seus fragmentos ou formas espaciais deformadas têm alto potencial de agregação, e algumas observações sugerem que ela possa se comportar como um príon, sendo transferida de uma célula a outra e desencadeando nelas o acúmulo proteico e aparecimento das inclusões.

Conhecer esses mecanismos básicos da patologia é fundamental para o desenvolvimento de intervenções que pudessem interromper ou lentificar o processo degenerativo

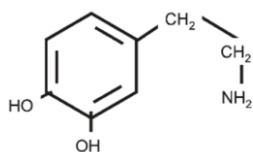
O TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

Até os anos 1960 não havia um tratamento eficaz para a DP e os pacientes desenvolviam incapacidade e dependência muito precocemente. A mortalidade dos pacientes era 3 vezes maior que a observada para a população geral, e estava associada principalmente ao estado de imobilidade e restrição ao leito em que eles viviam. No final dos anos 1960, iniciou-se o uso da levodopa como tratamento sintomático para doença, então, o cenário modificou-se completamente. Vários estudos mostram um aumento expressivo na sobrevivência dos pacientes, que atualmente é ainda 1,5 vezes maior que a observada para a população geral. Mas certamente, com os recursos atuais de tratamento, houve uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes.

O tratamento da DP ainda é essencialmente sintomático. Embora alguns estudos tenham tentado mostrar o efeito neuroprotetor de algumas drogas, especialmente a selegilina e a rasagilina, nenhum deles mostrou sinais inequívocos de que o tratamento poderia alentar ou interromper a progressão da doença. Assim, o tratamento tem como objetivos principais: controlar os sintomas, manter a capacidade funcional e a qualidade de vida e prevenir complicações. O tratamento não se restringe apenas ao controle dos sintomas motores, mas a todos os problemas clínicos que se manifestam durante a doença. Por exemplo, é importante diagnosticar e tratar a depressão nos pacientes com doença de Parkinson. Ela é uma das principais responsáveis pela perda na qualidade de vida dos pacientes. E em alguns casos, um excelente controle dos sintomas motores pode não ser o suficiente para que o paciente venha a se sentir bem. O clínico deve também observar o grau de impacto que os problemas motores produzem nas atividades do dia-a-dia do paciente. Isso servirá para a condução do tratamento sintomático, cujo objetivo principal é obter o melhor controle possível dos sintomas considerando especialmente o estado funcional. Enfim, o tratamento da DP é extremamente complexo e idealmente envolve a abordagem com uma equipe multidisciplinar, que incluiria além do médico, um profissional de enfermagem, um fisioterapeuta, um fonoaudiólogo entre outros.

A história da levodopa

A levodopa (L-3,4-dihidroxi-fenilalanina) é a mais importante e mais potente droga antiparkinsoniana ¹⁰. A descoberta da sua eficácia terapêutica foi resultado de uma sequência interessante de eventos.



*Figura. Levodopa é o isômero levogiro do aminoácido L-3,4-dihidroxi-fenilalanina. Ela ocorre naturalmente, e foi inicialmente isolada de um tipo de feijão (*Vicia faba*) no início do século 20. O feijão *mucuna pruriens* (feijão aveludado ou feijão da Flórida) de origem asiática, tem altas concentrações de levodopa (4-7%) e foi historicamente utilizado na medicina Ayurvedica hindu como afrodisíaco e para tratar "doenças nervosas".*

A levodopa era uma molécula conhecida desde o início do século 20. Mas começa a receber maior atenção logo depois de se descobrir (1938) que a enzima dopa-descarboxilase (presente no cérebro de mamíferos) convertia a levodopa em dopamina, e que a dopamina estava presente no cérebro humano. Nesse momento, alguns acreditavam que a dopamina poderia fazer parte do metabolismo das catecolaminas, mas ninguém achava que a molécula fosse um neurotransmissor.

Mos anos 1950, Arvid Carlsson (prêmio Nobel em 2000) e colaboradores observaram que a levodopa revertia o quadro de acinesia induzida em coelhos pela reserpina (droga depletora de catecolaminas no sistema nervoso) e restaurava os níveis cerebrais de catecolaminas, especialmente de dopamina. Em seguida, mostraram que a dopamina estava concentrada nos gânglios da base (caudado e putâmen), que era uma localização bem diferente da de outras catecolaminas. Arvid Carlsson então defendeu que a dopamina seria um neurotransmissor e que a depleção de dopamina seria a causa da DP.

Em seguida, Hornykiewicz (1960) examinou o cérebro de pacientes com doenças que afetam os gânglios da base e mostrou que o cérebro dos pacientes com DP tinham profunda depleção de dopamina no caudado e putamen. Depois, Hornykiewicz e Birkmayer (1961) mostraram o efeito dramático da infusão endovenosa de levodopa em pacientes com DP. Em, 1963, Hornykiewicz, descreveu a acentuada perda neuronal na SNc de pacientes com DP e sugeriu que essa seria a causa da depleção estriatal de dopamina. Essa descoberta levou à identificação da via nigroestriatal pouco tempo depois. Em 1967, Cotzias e colaboradores confirmaram em um estudo clínico controlado o efeito sintomático e duradouro da levodopa administrada por via oral em pacientes com DP.

O efeito espetacular e quase mágico da levodopa em pacientes com DP foi retratado por Oliver Sachs no livro "tempo de despertar (*awakenings*)", que mais tarde foi levado às telas do cinema com a interpretação de Robert de Niro e Robin Williams. O relato mostra o efeito sintomático da levodopa em pacientes com parkinsonismo secundário a encefalite letárgica (encefalite de von Economo). Essa doença, que assolou o mundo na época da I guerra mundial, causava destruição acentuada dos neurônios da via nigroestriatal. Felizmente, quase não se tem mais registros dessa doença desde então.

O uso clínico da levodopa foi iniciado em meio a muitas dúvidas. Ela foi inicialmente utilizada em doses baixas que eram pouco eficazes. Eram necessárias doses elevadas (100 a 200mg por Kg de peso) para que seu efeito sintomático ficasse evidente. Além, disso, a droga produzia efeitos colaterais (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas, hipotensão arterial) com muita frequência, e era necessário iniciar o tratamento com doses baixas, que eram aumentadas gradativamente, para garantir a tolerância do paciente. Esses efeitos colaterais seriam causados pela conversão sistêmica da levodopa em dopamina, já que a enzima dopa-descarboxilase pode ser encontrada em vários tecidos. Dessa forma, nos anos 1970, iniciou-se a administração combinada de levodopa com inibidores

da dopa descarboxilase extracerebral ou periférica (carbidopa ou benserazida). Isso permitiu a redução considerável na dose terapêutica necessária de levodopa e nos efeitos colaterais, o que resultou numa redução considerável no tempo de tratamento para o início do benefício sintomático. Desde então, todas as apresentações comerciais de levodopa associam uma droga inibidora da dopa-descarboxilase periférica à levodopa. A carbidopa e a benserazida não atravessam a barreira hematoencefálica, e por isso, não interferem na produção de dopamina no sistema nervoso central.

A levodopa é considerada a droga "padrão-ouro" para o tratamento dos sintomas motores parkinsonianos. Desde o início da sua utilização, no início dos anos 1970, ela se mantém como a droga mais eficaz para controlar os sintomas motores. Ela ainda é a intervenção que causou o maior impacto positivo na qualidade de vida e na sobrevivência dos pacientes com DP. Entretanto, por tratar-se de uma droga sintomática, ela não modifica o curso e a progressão do processo neurodegenerativo e a evolução dos sintomas da doença

Farmacologia da levodopa

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 no estriado, e seja então convertida em dopamina. A síntese da dopamina começa com a conversão da tirosina em dopa pela ação da enzima tirosina-hidroxilase, e este é o passo controlador da via metabólica. Em seguida, a enzima dopa-descarboxilase converte a dopa em dopamina. A levodopa entra nesse passo, e é, portanto, precursora imediata da síntese da dopamina, saltando o passo de controle da via.

Estudos *post mortem* mostraram que os cérebros de pacientes tratados com levodopa têm maior atividade da dopa-descarboxilase e maiores concentrações de dopamina que os de não-tratados.

Nas fases iniciais da doença, acredita-se que a levodopa seja predominantemente captada pelos terminais dopaminérgicos remanescentes, onde seria convertida em dopamina e armazenada nas vesículas, para ser liberada na fenda sináptica sob algum controle fisiológico. Já nas fases avançadas da doença, quando a levodopa continua ainda a agir, 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. Dessa forma, essa conversão alternativa não estaria sob controle fisiológico do sistema nigroestriatal e por isso o seu efeito não seria tão eficiente e duradouro quanto nas fases mais iniciais da doença.

A levodopa é administrada por via oral. Ela é absorvida no intestino delgado e atravessa a mucosa através do sistema ativo de transporte dos aminoácidos aromáticos e é distribuída pelo organismo. O mesmo sistema ativo de transporte é responsável pela sua passagem através da barreira hemato-encefálica. Assim, a levodopa compete com os aminoácidos aromáticos pela sua absorção no intestino

delgado, assim como pela sua passagem pela barreira hematoencefálica. Por isso, a tomada de levodopa deve ser feita preferencialmente longe das refeições e sem a ingestão concomitante de proteínas, isso para a maximização do efeito da droga.

A meia-vida da levodopa é muito curta, ela varia entre 60 a 90 minutos. Mas nas fases iniciais da doença pode durar horas.

Algumas observações experimentais, e a expectativa de que a reposição da levodopa levaria ao aumento da produção de radicais no estriado, levaram muitos a temerem que o uso da droga poderia ser deletéria por levar a um aceleração do processo degenerativo. Então estudos clínicos recentes mostraram que a levodopa não tem ação protetora nem deletéria sobre a evolução da doença.

As complicações da levodopaterapia

Outro aspecto que levou clínicos e pacientes a apresentarem "levodopafobia", teve a ver com a observação que o tratamento crônico com a levodopa leva ao aparecimento das "complicações motoras associadas à levodopaterapia". Logo depois de começar a ser utilizada, observou-se que o tratamento crônico com a levodopa estava associado ao aparecimento das chamadas "complicações motoras", que seriam: as discinesias induzidas pela droga e a oscilações no seu efeito motor (flutuações motoras).

Discinesias são movimentos involuntários induzidos pela levodopa. Na maioria das vezes são movimentos coreicos que geralmente aparecem durante o pico de ação da droga, mas podem também aparecer no início, no final ou durante todo o tempo de efeito da levodopa. Os movimentos costumam ser generalizados e mas podem ser unilaterais oasiimétricos, acometendo mais evidentemente o lado do corpo mais comprometido pela doença

As flutuações motoras são variações no efeito sintomático da levodopa. A forma mais comum é a chamada deterioração-de-fim-de-dose (*wearing-off*), que é a redução gradual na duração do efeito sobre os sintomas parkinsonianos. O paciente começa a perceber que o melhor efeito da droga dura algumas horas e vai declinando gradualmente, até a próxima tomada do medicamento. 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. Então o paciente oscila ao longo do dia, entre momentos em que está muito bem ("fase ON") e outros em que o efeito diminui o paciente volta a ficar muito comprometido ("fase OFF").

“As complicações da levodopaterapia”

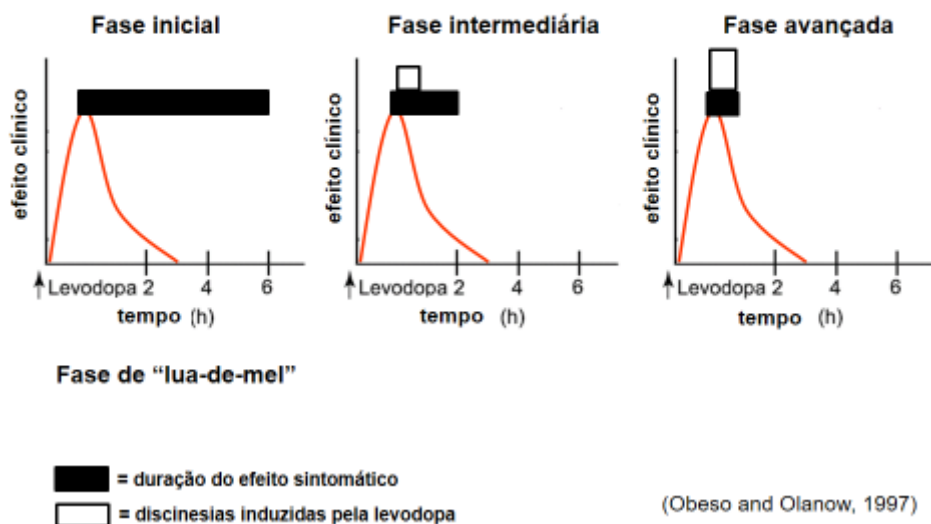


Figura mostra a curva farmacocinética de concentração da levodopa no plasma (curva vermelha) após uma tomada da droga (seta). Com o avanço da doença a curva farmacocinética se mantém mas a resposta clínica (efeito sintomático) vai se reduzindo progressivamente, e aparecem as discinesias.

Assim, de maneira geral, os pacientes com DP em tratamento com a levodopa experimentam um período de “lua-de-mel” que pode ser muito variável, em que a droga tem um ótimo e duradouro efeito sintomático. Depois de alguns anos começam a aparecer as complicações motoras. Então o paciente começa a perceber flutuações no seu estado motor ao longo do dia. Ele começa a perceber que o efeito da droga dura algumas horas e vai declinando. Então, as tomadas da medicação precisam ser aumentadas para várias vezes ao dia. As discinesias podem não causar inicialmente problemas funcionais, mas normalmente geram constrangimento e podem aumentar se não forem monitoradas e controladas ao ponto de interferir funcionalmente. Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem complicações motoras após 5 anos de levodopaterapia.

A fisiopatologia das complicações motoras é complexa e ainda mal compreendida, mas alguns conceitos gerais são bem aceitos. A “teoria pré-sináptica” para as flutuações motoras sugere que a deterioração-de-fim-de-dose seja resultado do desaparecimento progressivo dos terminais dopaminérgicos no estriado. Assim, enquanto houvesse um bom número remanescente de terminais, eles seriam capazes de captar a levodopa, produzir, armazenar e liberar dopamina quando necessário, exercendo assim um efeito tampão. Quando os terminais dopaminérgicos diminuem muito, as concentrações de dopamina na fenda sináptica não seriam controladas e acompanhariam as flutuações nos níveis séricos da levodopa. Dessa forma, as flutuações motoras estariam principalmente associadas à progressão do processo degenerativo e não à tomada de levodopa. A teoria “pós-sináptica” para as discinesias diz que a reposição sináptica de dopamina pela ingestão de levodopa em tomadas, produz a liberação do neurotransmissor de maneira pulsátil, não totalmente controlada. Ou seja, em altos e baixos de

concentração de acordo com a tomada da droga. Essa pulsatilidade das concentrações na sinapse dopaminérgica não é fisiológica, e acabaria induzindo alterações plásticas pós-sinápticas que alterariam a resposta do sistema dos gânglios da base à levodopa, levando ao aparecimento das discinesias. Dessa forma, as discinesias estariam principalmente associadas ao uso da levodopa.

Por causa das complicações motoras e devido ao desenvolvimento de novas drogas antiparkinsonianas, passou-se a adotar estratégias terapêuticas com o objetivo de poupar e retardar o uso da levodopa. Essas estratégias, especialmente utilizando agonistas dopaminérgicos, se mostraram eficazes para protelar o aparecimento dessas complicações motoras. Por outro lado, os agonistas dopaminérgicos e outras drogas antiparkinsonianas não conseguem, na maioria das vezes, produzir um efeito sintomático tão importante quanto o da levodopa. Assim, é preciso pesar o quanto vale não controlar tão bem os sintomas parkinsonianos de um paciente com o objetivo de prevenir tais problemas, já que a levodopa é a droga mais eficaz para tratar os sintomas motores da DP. De uma maneira geral, percebe-se que o receio em utilizar a levodopa nos pacientes com DP vem se atenuando ao longo do tempo, com as evidentes demonstrações das vantagens que a medicação proporciona aos pacientes. A

Ao longo dessa história vêm sendo testadas várias formulações orais de levodopa com a proposta de permitir uma ação mais duradoura e estendida da medicação. E novas formulações estão sendo testadas para administração por spray nasal, etc., mas ainda nenhuma delas se mostrou suficientemente eficaz em conseguir manter níveis séricos de levodopa estáveis por longos períodos. Porém, desenvolveu-se uma formulação de levodopa em gel, que pode ser administrada de maneira contínua por uma sonda enteral através de bomba de infusão, para ser utilizada em pacientes com DP avançada. Essa estratégia pode ser utilizada em casos especiais e é eficaz em manter níveis séricos estáveis de levodopa, controlando dessa forma as complicações motoras dos pacientes.

É importante lembrar que os pacientes podem desenvolver outros problemas motores ao longo da doença, e que não são responsivos à levodopa e nem são complicações do tratamento, como o "freezing", que é o súbito congelamento da marcha, em que os pés do paciente ficam como que grudados no chão e o paciente pode até cair.

O tratamento farmacológico da DP

Para o tratamento sintomático da DP são utilizadas drogas que agem de maneira direta ou indireta sobre o sistema dopaminérgico estriatal. O objetivo é aumentar a concentração e a oferta de dopamina na fenda sináptica estriatal, ou, ativar diretamente os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos.

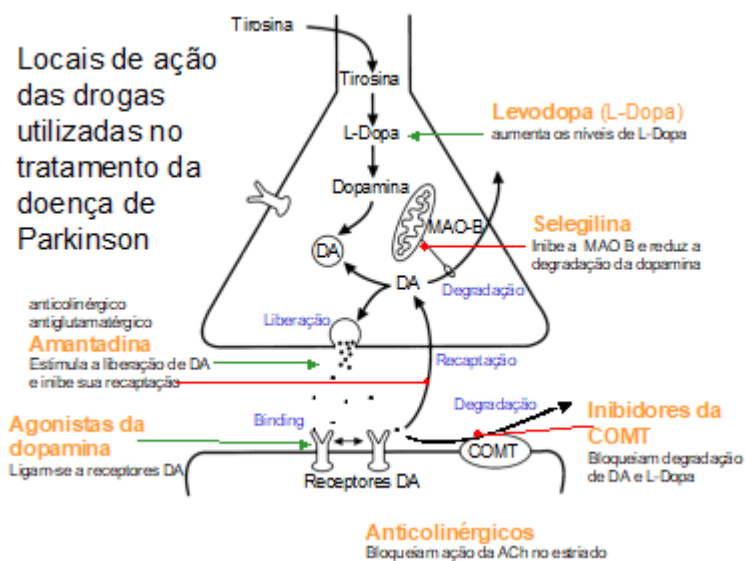


Figura mostrando a sinapse dopaminérgica estriatal e mostrando os sítios de ação das diversas drogas antiparkinsonianas. DA=dopamina

Agonistas dopaminérgicos

Os agonistas dopaminérgicos são drogas que agem estimulando diretamente os receptores dopaminérgicos e substituindo a ação da dopamina. Há 2 grupos distintos dessas drogas: os agonistas ergolínicos como a bromocriptina, o pergolide e a cabergolina, e os não-ergolínicos como o pramipexol, a rotigotina e o ropinirol. Os agonistas ergolínicos foram os primeiros utilizados, mas cada vez menos são prescritos por conta dos seus potenciais efeitos colaterais graves, como a indução de fibrose retroperitoneal e de válvulas cardíacas. Os agonistas não-ergolínicos são mais modernos e produzem menos efeitos colaterais graves, por isso são mais utilizados atualmente.

Os agonistas dopaminérgicos produzem um efeito antiparkinsoniano significativo, mas têm potência inferior à da levodopa. Essas drogas são prescritas especialmente com o objetivo de protelar ou reduzir o uso da levodopa até quando seja possível, já que elas têm menor potencial para produzir as complicações motoras.

Essas drogas precisam ser prescritas inicialmente em doses baixas, que são gradualmente aumentadas até a dose terapêutica para minimizar seus efeitos colaterais como: náuseas, vômitos, tonturas. Outro efeito adverso potencial é a indução de sonolência excessiva diurna. Alguns pacientes podem apresentar ataques súbitos de sono (pegar no sono sem sentir sonolência), e por isso precisam ser avisados quanto ao risco de dirigir veículos. Outro efeito colateral importante é a indução de "transtornos do controle do impulso", caracterizados por comportamentos de jogo compulsivo (jogo patológico), hipersexualidade, etc.

O custo do tratamento com agonistas dopaminérgicos é muito superior ao da levodopa.

Inibidores da COMT

Os inibidores da COMT (entacapone, tolcapone) agem inibindo a metabolização da levodopa por essa enzima. Essa ação ocorre em vários tecidos do corpo (periféricamente) e no sistema nervoso central. O principal efeito dessas drogas é potencializar a ação da levodopa mudando sua curva farmacocinética. Elas aumentam e prolongam a duração do efeito da levodopa em alguns minutos, 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, o que indica a pronta suspensão do uso da droga. Essas medicações só têm efeito antiparkinsoniano quando administradas juntamente com a levodopa, são ineficazes isoladamente

Inibidores da MAO B

A selegilina e a rasagilina são inibidores da MAO B. O bloqueio da enzima diminui a degradação de dopamina e aumenta sua concentração na fenda sináptica. O seu antiparkinsoniano dessas drogas é discreto e variável. A selegilina é prescrita na dose de 5mg duas vezes ao dia. Doses maiores são capazes de inibir também a MAO A e levam ao risco de reações do tipo "cheese effect". A rasagilina é prescrita em dose diária única (1mg). Essas 2 drogas foram testadas quanto a um possível efeito neuroprotetor na DP, mas os resultados não foram definitivamente positivos.

Amantadina

A amantadina é um droga antiviral usada antes da levodopa para tratar pacientes com DP. Ela tem efeitos anticolinérgicos e antiglutamatérgicos e parece aumentar a liberação de dopamina na fenda sináptica. O 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 habitual é de 200 a 300mg/dia, e não devemos nos esquecer os principais efeitos colaterais que são: insônia, manchas na pele (*livedo reticulares*) e sintomas devido aos seus efeitos anticolinérgicos.

Anticolinérgicos

Os anticolinérgicos são as drogas mais antigas usadas no tratamento da DP. O seu mecanismo de ação é pouco conhecido, mas parecem agir sobre uma regulação recíproca que haveria entre a dopamina e a acetilcolina no estriado. A redução de dopamina estriatal desinibiria a liberação local de acetilcolina que por sua vez passaria a inibir a ação dopaminérgica. Assim nos pacientes com DP haveria uma hiperatividade colinérgica estriatal que seria deletéria, e agravaria os sintomas parkinsonianos. Seria por esse mecanismo que as drogas anticolinérgicas amenizariam os sintomas parkinsonianos. O resultado clínico é um efeito antiparkinsoniano muito discreto, embora possam ter algum efeito 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 em 2 ou 3 tomadas diárias.

O tratamento cirúrgico da DP

O tratamento cirúrgico da DP era utilizado antes da descoberta e utilização da levodopa. Por isso foi temporariamente deixado de lado, mas voltou a ganhar importância com a evolução nos conhecimentos sobre a fisiologia dos gânglios da base, o aprimoramento das técnicas de localização anatômica pela neuroimagem e o desenvolvimento de estimuladores eletrônicos para implante cerebral.

O princípio do tratamento consiste em bloquear ou modular a atividade de núcleos estratégicos dos gânglios da base. Na condição patológica, alguns núcleos exibem uma atividade anormal e hiperativa, que por si só atrapalham o funcionamento de todo o sistema. O "desligamento", ou a exclusão desses núcleos dos circuitos neurais produziria um efeito benéfico sobre a fisiologia dos gânglios basais. O bloqueio pode ser definitivo, provocando-se uma lesão local geralmente por calor, mas pode também ser reversível, com o implante de um eletrodo profundo. O eletrodo produz uma estimulação elétrica localizada de alta frequência que interferiria com a atividade neuronal do núcleo-alvo. Uma vantagem dessa técnica é não causar uma lesão significativa e definitiva no alvo anatômico. Outra é permitir os ajustes dos parâmetros de estimulação a fim de obter o melhor benefício com o mínimo de efeitos adversos. A desvantagem é o alto custo. Não parece haver diferença significativa entre os efeitos sintomáticos da lesão em relação à colocação dos eletrodos de estimulação. Mas em longo prazo, o implante de eletrodos parece ser mais positivo em não agravar a evolução de alguns sintomas.

As cirurgias são realizadas utilizando 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 intervenção no tálamo, produz excelentes resultados apenas na redução dos tremores. A intervenção no globo pálido interno, melhora os sintomas motores parkinsonianos e reduz as discinesias induzidas pela levodopa. A intervenção no núcleo subtalâmico, melhora todos os sintomas motores parkinsonianos e permite a redução significativa nas doses utilizadas de levodopa.

As intervenções produzem efeitos evidentes no lado corporal contralateral. Por isso, a maioria dos pacientes requer intervenções bilaterais. Nesse caso, evita-se a realização de lesões bilateralmente. Ou implantam-se eletrodos bilateralmente, ou faz-se a lesão de um lado e o implante do estimulador do outro.

Há muita discussão sobre uma possível vantagem da intervenção no núcleo subtalâmico sobre a no globo pálido interno, mas a questão não está definitivamente concluída.

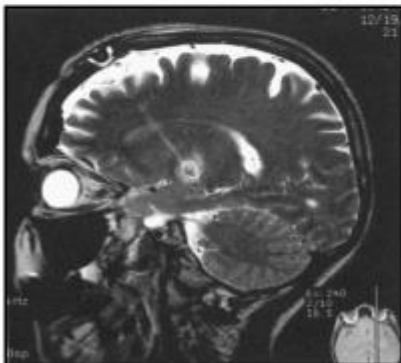
Atualmente as cirurgias são indicadas em casos de pacientes no estágio intermediário da doença e que apresentam flutuações motoras e discinesias que

não são controladas com ajustes nas medicações. Não se indica a cirurgia em pacientes com alterações psiquiátricas ou cognitivas importantes, pelo risco de piora. O efeito sintomático das intervenções é semelhante ao efeito clínico causado pela levodopa, com a vantagem de manter o estado motor do paciente mais estável. Praticamente todos os pacientes continuam a receber as drogas antiparkinsonianas para o seu tratamento. Embora o tratamento cirúrgico da DP seja muito eficaz, inclusive em melhorar a qualidade de vida do paciente, ainda é um tratamento sintomático, não curativo, e que não interfere com a evolução do processo degenerativo.

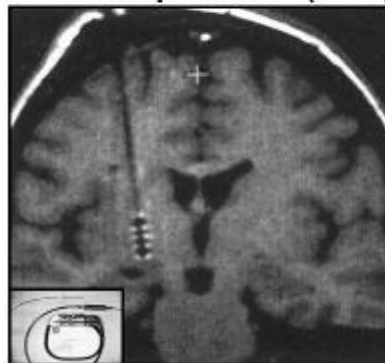
O tratamento cirúrgico da DP

Quando indicar?
Paciente com complicações da terapia
Discinesias
Deterioração-de-fim-de-dose
<70 anos
Sem alterações cognitivas e comportamentais

Cirurgia ablativa



Implante de estimulador cerebral profundo (DBS)



Tratamentos complementares

Os pacientes com DP necessitam de um acompanhamento multidisciplinar.

A atividade física é um aspecto importante do tratamento, e o exercício pode ajudar a melhorar os problemas de marcha e equilíbrio, os distúrbios emocionais e do sono e até atenuar a perda cognitiva. A indicação de fisioterapia pode ser feita para a realização de exercícios físicos, para reabilitações específicas (equilíbrio, força muscular, marcha) e para adaptações e prevenção de quedas

A maioria dos pacientes apresenta alterações da voz e da fala, problemas de deglutição e babação. Esses problemas em pouco respondem às medicações e por isso está indicado o acompanhamento com fonoaudiólogo para reabilitação e prevenção de complicações (aspiração pulmonar)

A terapia ocupacional pode ajudar na reabilitação e na adaptação funcional do paciente para a realização das suas atividades habituais no dia-a-dia.

Reabilitação cognitiva e terapias específicas para ansiedade e depressão podem ser atuações da área de psicologia

Princípios terapêuticos gerais na DP

O manuseio clínico de um paciente com DP é complexo, por isso, seria desejável que todo paciente fosse avaliado por um neurologista, e se possível, por um especialista em distúrbios do movimento.

O tratamento do paciente deve ser individualizado. É comum que os pacientes tomem vários medicamentos antiparkinsonianos simultaneamente nas diferentes fases da doença. 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 a nossa opção terapêutica.

Uma discussão constante sobre esse tema é qual seria o momento ideal para iniciar o tratamento com a levodopa. A resposta, em linhas gerais seria, quando outras alternativas terapêuticas não são capazes de controlar suficientemente os sintomas motores ou causam efeitos colaterais indesejáveis.

Podemos traçar algumas regras gerais para o tratamento:

1º. Se o paciente está numa fase inicial da doença geralmente prescreve-se algum medicamento com ação antiparkinsoniana leve a moderada como um inibidor da MAO B ou um agonista dopaminérgico. Pode-se inclusive prescrever essas 2 drogas em associação.

2º. Na fase intermediária, com a progressão dos sintomas motores, pode-se prescrever em associação um agonista dopaminérgico a um inibidor da MAO B. Caso não seja suficiente, pode-se adicionar a levodopa em doses baixas (abaixo de 600mg ao dia) para melhorar o controle dos sintomas motores. Nesse momento cada médico vai decidir se mantém um tratamento com múltiplos medicamentos ou se tenta reduzir o número de drogas em uso. Essa decisão depende de vários fatores, como por exemplo, os efeitos colaterais observados.

3º. Na fase intermediária, com o aparecimento das complicações motoras, vários ajustes precisam ser realizados. Muitas vezes a amantadina pode ser indicada para controlar as discinesias. Os inibidores da COMT podem ser introduzidos para reduzir as flutuações motoras. Nessa fase pode-se indicar o tratamento cirúrgico.

4º. Nas fases avançadas da doença geralmente ocorrem muitas manifestações não-motoras que se agravam com o uso das drogas antiparkinsonianas, por isso a opção pode ser utilizar apenas a levodopa.

5º. Em pacientes mais idosos, mesmo apresentando sintomas parkinsonianos leves, muitas vezes é melhor iniciar de imediato o uso da levodopa, que em geral produz o maior benefício com menos efeitos colaterais.

6º. Os sintomas não-motores como depressão, demência, etc., são tratados com medicações específicas ao longo do curso da doença.

Tratamento sintomático

- **Levodopa**
 - Associado a inibidor da DOPA descarboxilase periférica (carbidopa ou benserazida)
- **Inibidores da COMT**
 - entacapone
- **Agonistas dopaminérgicos**
 - bromocriptina,
 - pramipexol,
 - Rotigotina (adesivo)
- **inibidores da MAO B**
 - Selegilina,
 - Rasagilina,
 - Safinamida
- **Amantadina**
- **Anticolinérgicos**

Levodopa é a droga **mais eficaz**, mas está associada ao aparecimento das **complicações motoras**

ICOMT potencializam a levodopa (*não têm efeito sintomático próprio*)

Agonistas são menos potentes que a levodopa, e têm mais efeitos colaterais, mas causam menos complicações motoras

IMAO-B são pouco potentes

Amantadina é pouco potente mas pode reduzir as discinesias induzidas pela levodopa

Anticolinérgicos são pouco efetivos e causam muitos efeitos colaterais, especialmente nos idosos

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO:
individualizada, múltiplas drogas

Tratamento dos sintomas não-motores da doença de Parkinson

• ALTERAÇÕES MENTAIS

Demência: Rivastigmina, Donepezil, Galantamina

Psicose: Clozapina, Quetiapina

Depressão: tricíclicos, ISRS, eletroconvulsoterapia

Problemas Gastrointestinais:

náusea: Domperidone

Constipação: Psyllium, vários

• DISFUNÇÃO AUTONÔMICA

Hipotensão Ortostática:

Midodrine, fludrocortisone, indometacina, yohimbina, eritropoetina

Disfunção urinária: Oxibutinina, tolterodine, Prazosin e outros alfa-2-antagonistas

• DISTÚRBO DO SONO

Clonazepan, etc.

Perspectivas futuras

A DP é uma doença presente no foco da pesquisa no mundo todo. Terapias pioneiras, como o implante cerebral de células produtoras de dopamina e diferentes formas de terapia gênica, vêm sendo estudadas, e podem se tornar realidade em algum momento.

Atualmente, o objetivo principal da investigação é validar métodos ou biomarcadores que permitam o diagnóstico precoce da doença, na sua fase prodrômica, e estar medicamentos que possam ter efeito neuroprotetora e que atrase ou bloqueie a evolução do processo degenerativo.

Entre as diferentes perspectivas de tratamento, o foco atual dirige-se para intervenções inovadoras que atuem para impedir a agregação da alfasinucleína no sistema nervoso central



BIBLIOGRAFIA

1. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2020;27(1):27-42.
2. Langston JW. The MPTP Story. *J Parkinsons Dis* 2017;7(s1):S11-S19.
3. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;373(9680):2055-66.
4. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MC, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). *Mov Disord* 2006;21(6):800-8.
5. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015;386(9996):896-912.
6. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42(6):1142-6.
7. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3):181-4.
8. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197-211.
9. Heinzl S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019;34(10):1464-70.
10. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23 Suppl 3:S497-508.