

DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO

PARKINSON'S DISEASE: LITERATURE REVIEW

LUCIANA DONELI MENOTTI¹, GERSON ZANUSSO JÚNIOR^{2*}

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutico-Bioquímico, Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá (UEM), Docente do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá.

* Rua Governador Manoel Ribas, 245, Centro, Nova Esperança, Paraná, Brasil. CEP: 87600-000. gersonjr17@hotmail.com

Recebido em 21/09/2015. Aceito para publicação em 09/11/2015

RESUMO

A Doença de Parkinson constitui-se em uma patologia neurológica progressiva do sistema extrapiramidal caracterizada por bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural. A doença é universal, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum em idosos, afetando entre 0,5 e 1% da população com idade entre 65 e 69 anos. O objetivo desta revisão foi descrever os aspectos fisiopatológicos, etiológicos, epidemiológicos, tratamento e os sinais e sintomas nos pacientes portadores da doença. Esta doença crônica, de etiopatogenia desconhecida, é caracterizada pela presença de disfunções monoaminérgicas múltiplas, incluindo déficits dos sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos. Pode gerar comprometimentos físico, mental, social e econômico, e ainda, afetar o humor, a cognição, o psicológico, a fala e a comunicação. Até o momento, o tratamento mais eficaz é baseado no uso do medicamento levodopa.

PALAVRAS-CHAVE: Mal de Parkinson, fisiopatologia, etiologia, sinais clínicos, tratamentos.

ABSTRACT

Parkinson's disease is neurological disorder progressive of extrapyramidal system characterized by bradykinesia, resting tremor, rigidity and postural instability. The disease is universal, the second most common neurodegenerative disease in elderly, affecting between 0.5 and 1% the population between 65 and 69 years. Purpose this review is describe pathophysiology, etiology, epidemiology and symptoms in patients with disease. This chronic disease of unknown etiology, is characterized by the presence of multiple monoaminergic dysfunction, including deficits of dopaminergic, cholinergic, serotonergic and noradrenergic systems. Can lead to physical, mental, social and economic commitments, and also affect mood, cognition, psychological, speech and communication. To date, the most effective treatment is based on the use of levodopa medication.

KEYWORDS: Parkinson's Disease, pathophysiology, etiology, clinical signs, treatments.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita pela pri-

meira vez em 1817 no artigo "An Essay on the Shaking Palsy" (O Ensaio da Paralisia Agitante) pelo médico britânico James Parkinson (1755-1824), que denominou a doença de "paralisia agitante" ao relatar seis casos clínicos, que apresentavam como características básicas a presença de movimentos tremulantes involuntários, diminuição da força muscular, tendência à inclinação do corpo para frente, alteração da marcha (festinação) e preservação dos sentidos e do intelecto¹.

A denominação "paralisia agitante" só foi alterada na segunda metade do século XIX, quando o médico neurologista francês, Jean Martin Charcot (1825-1893) propôs à comunidade científica que a doença fosse denominada de Doença de Parkinson em homenagem ao precursor na descrição da doença².

A Doença de Parkinson, também denominada de Mal de Parkinson, se caracteriza numa afecção crônica, degenerativa e progressiva do sistema nervoso central, caracterizada pela perda contínua de neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra do mesencéfalo, região localizada na porção superior do tronco encefálico, resultando na diminuição das células produtoras de dopamina na via nigroestriatal e dos neurônios contendo neuromelanina no tronco cerebral^{3,4}. Essa destruição dos neurônios resulta numa diminuição da produção de dopamina, com disfunção da via nigroestriatal e subsequente perda da dopamina estriatal. Também, é considerada uma síndrome extrapiramidal, pois acomete os neurônios subcorticais^{5,6}.

Por ser crônica e neurodegenerativa, pode gerar comprometimentos físico, mental, social e econômico, e ainda, afetar o humor, a cognição, o psicológico, a fala e a comunicação, interferindo na qualidade de vida dos indivíduos acometidos e de seus familiares⁷.

A Doença de Parkinson é a segunda patologia neurodegenerativa mais frequente entre a população idosa, ficando atrás somente da doença de Alzheimer^{8,9,10}. A incidência mundial média é de 15-20 casos por 100 mil habitantes por ano, com aproximadamente 1% da população acima dos 65 anos apresentando manifestações clinicamente evidentes¹¹. A doença é mais prevalente nos homens (relação de cerca de 3:2), com pico de incidência aos 60-65 anos e aumento de probabilidade após os 80

anos. Não ocorre distinção de raça e classe social, porém em algumas literaturas são encontrados indícios que há uma prevalência em pessoas européias e norte-americanas (100-300/100.000 habitantes) e menos em africanos e asiáticos (10-30/100.000 habitantes), o que sugere uma predisposição maior em raças caucasianas².

No Brasil a prevalência em pessoas com idade entre 60 e 69 anos é de 700/100.000, e entre 70 e 79 anos é de 1500/100.000, sendo que 10% dos doentes têm menos de 50 anos e 5% têm menos de 40 anos, “além disso, 36 mil novos casos surgem por ano no país”⁴. Geralmente o início do quadro clínico se manifesta entre pessoas com faixa etária de 50 e 70 anos de idade. Contudo, são relatados casos de pacientes com início da doença mais precoce, até mesmo antes dos 21 anos¹². Aproximadamente 15% dos portadores de DP têm histórico familiar da doença, sendo que uma pequena porcentagem tem a doença há três gerações¹³.

Existem três tipos básicos para classificação da Doença de Parkinson: parkinsonismo primário (doença de Parkinson idiopática e as formas hereditárias); parkinsonismo secundário, causado principalmente por drogas que bloqueiam os receptores dopaminérgicos; e parkinsonismo-plus ou atípico, caracterizado por quadros neurológicos onde se tem uma síndrome parkinsoniana, mas expressando somente acinesia (perda do movimento) e rigidez, com ausência do tremor¹⁴.

As principais características clínicas e neuropatológicas consideradas para determinação da Doença de Parkinson em um indivíduo são as manifestações dos sintomas da doença, em especial os distúrbios da parte motora e as análises macroscópicas e microscópicas do cérebro, respectivamente². Mesmo antes do diagnóstico de DP ter sido confirmado por um neurologista, a maioria das pessoas com a doença terá a consciência de que estão caminhando mais vagarosamente que o usual e com passos menores¹⁵. As análises macroscópicas costumam evidenciar que a superfície do cérebro permanece intacta, sem sofrer qualquer anormalidade, entretanto, a característica neuropatológica mais marcante é a lesão dos neurônios dopaminérgicos na substância negra parte compacta, a qual passa a exibir macroscopicamente uma despigmentação na porção ventrolateral, tornando essa região um pouco mais clara.

O diagnóstico é primariamente clínico, baseado na história médica e exame físico. Posteriormente são empregadas escalas de avaliação, nas quais, são consideradas desde a condição clínica geral, incapacidades, função motora e mental até a qualidade de vida dos pacientes. Tais instrumentos são importantes, pois permitem monitorar a progressão da doença e a eficácia de tratamentos e drogas¹⁵. Na avaliação neuropatológica, a perda de células e a presença de corpúsculos de Lewis na substância negra são requeridas para o diagnóstico¹⁶.

O tratamento da Doença de Parkinson pode envolver

medidas farmacológicas e não-farmacológicas. As medidas não-farmacológicas, como a terapia fonoaudiológica, envolvem ações que auxiliam o paciente a contornar as limitações impostas pela doença e retardar a evolução da mesma. A abordagem farmacológica envolve um grupo de medicamentos que possuem ação sintomática e, apesar de melhorarem significativamente a qualidade de vida dos pacientes, envolvem uma série de efeitos adversos¹⁷.

Nesse contexto, o objetivo desta revisão da literatura foi relatar os aspectos fisiopatológicos, etiológicos, epidemiológicos, tratamento e os sintomas nos pacientes portadores com parkinsonismo primário.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva, baseada em pesquisa de livros e artigos científicos disponibilizados nas bases de dados SciELO (*Scientific Electronic Library on Line*) e LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e em fontes de pesquisa como Google Acadêmico, referentes ao tema escolhido.

3. DISCUSSÃO

Etiologia, Fisiopatologia, Sinais e Sintomas da Doença de Parkinson

Apesar de inúmeras pesquisas realizadas a etiopatogenia da Doença de Parkinson ainda é desconhecida, não sendo conhecidos os motivos que ocasionam a morte dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, por esse motivo, é considerada como uma doença idiopática^{15,17}.

Assim, a Doença de Parkinson é fisiopatologicamente considerada como uma afecção neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela presença de disfunções monoaminérgicas múltiplas, incluindo déficits dos sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos podendo os indivíduos apresentar alterações do sono, memória, depressão e distúrbios do sistema nervoso autônomo^{10,15,18,19}.

O sistema dopaminérgico junto com os neurônios de melanina sofre despigmentação. Desta forma, subentende-se que quanto mais clara a substância negra, maior é a perda de dopamina. Associado a essa despigmentação tem-se a depleção do neurotransmissor dopamina que resulta da degeneração de neurônios dopaminérgicos da substância negra que se projetam para o estriado, onde são críticos para o controle do processamento da informação pelos gânglios da base, reduzindo a atividade das áreas motoras do córtex cerebral, desencadeando a diminuição dos movimentos voluntários²⁰.

A dopamina, assim como a noradrenalina e a adrena-

lina, pertence ao grupo das catecolaminas (ou aminas biogênicas), substâncias classificadas como pequenos neurotransmissores, cuja síntese ocorre nos terminais pré-sinápticos a partir do aminoácido tirosina, o qual é convertido pela enzima tirosina hidroxilase em Di-hidroxifenilalanina (a levodopa), em uma reação que requer o oxigênio como co-substrato e a tetra-hidrobiopteridina como co-fator¹⁷. A levodopa é descarboxilada por um aminoácido aromático, a DOPA descarboxilase, produzindo dopamina e gás carbônico que, uma vez liberada, liga-se a receptores dopaminérgicos específicos e a alguns receptores -adrenérgicos. A dopamina é removida da fenda sináptica por recaptação para dentro dos terminais nervosos ou células gliais vizinhas por um transportador dependente de Na⁺ (os principais envolvidos em seu catabolismo são a MAO – monoaminoxidase e COMT - catecol O-metiltransferase). Embora a dopamina não cruze facilmente a barreira hematoencefálica, isso é possível para a levodopa. Ela é absorvida no intestino delgado, mas é rapidamente catabolizada no trato gastrointestinal e nos tecidos periféricos¹⁷. Assim, o processo de degeneração de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais leva a uma redução da modulação da dopamina estriatal e conseqüentemente, a alterações motoras. Esse modelo prediz que, aumentando-se a estimulação dopaminérgica ou reduzindo-se a estimulação colinérgica ou glutamatérgica, os sintomas melhoram.

Gerszt *et al.* (2014) também explicam que na Doença de Parkinson o nível de dopamina nanomolar (D1) encontra-se baixo na fenda sináptica estriatal, dessa forma, o tônus não pode ser suficientemente inibido, levando a um estado de hipertonicidade e aparência de rigidez muscular¹⁷. Além disso, com o início do movimento, os níveis de dopamina micromolar (D2) necessários para a ativação do ato motor normal não são alcançados no sistema D2, levando à redução da capacidade para gerar movimento. Assim, a perda progressiva da produção e liberação de dopamina compromete cada vez mais a estimulação D1 e D2, piorando a rigidez e bradicinesia no curso da doença.

Além da modulação das ações motoras, os danos nos núcleos basais ocasionam distúrbios neuropsiquiátricos, cognitivos e comportamentais, visto que as conexões paralelas advindas de regiões altas do córtex engajam subdivisões específicas dos núcleos e do tálamo, envolvendo regiões pré-frontal e límbica, modulando assim, o início e o término de funções como planejamento, memória de trabalho e atenção, emoção e motivação. Isso pode explicar a ocorrência de déficits cognitivos na Doença de Parkinson¹⁷.

Na medida em que a doença progride, também ocorre a perda neuronal progressiva no grupo de células ventro-laterais, da parte compacta da substância negra do mesencéfalo, visto que os neurônios desenvolvem corpos

citoplasmáticos inclusos nos eosinófilos (os chamados corpos de Lewys), os quais se aglomeram em grande quantidade.

A deposição dos corpos de Lewy segue uma ordem relativamente definida na progressão da doença, iniciando-se provavelmente anos antes do aparecimento dos sintomas motores no bulbo olfativo e tronco cerebral, e estendendo-se progressivamente até outras regiões cerebrais, o que está de acordo com a clínica e a história natural da doença²¹.

Ocorre ainda a perda das células do núcleo pedúnculo-pontino, combinada com a inibição aumentada do próprio núcleo pedúnculo-pontino²², que desinibe as vias retículo-espinhal e vestibulo-espinhal, produzindo uma contração excessiva dos músculos posturais, e conseqüentemente, déficits colinérgicos.

Assim, o resultado da morte dos neurônios dopaminérgicos promove os sinais clínicos básicos dos pacientes portadores dessa síndrome: a síndrome rígido-acinética, caracterizada por alterações de movimento que causam tremores, acinesia (diminuição da marcha) e/ou hipocinesia, rigidez muscular, desequilíbrio, instabilidade postural, marcha em festinação, alteração da voz e na deglutição orofaríngea, disartria, sialorréia, disfunção sexual, câibras, dores, parestesias, disfagia, incontinência urinária, obstipação intestinal, micrografia, distúrbios do sono, bradifrenia, depressão, demência, alterações cognitivas e distúrbios sensoriais¹⁷.

Nem todos os pacientes com Doença de Parkinson apresentam todos os sintomas ao mesmo tempo. A doença pode afetar cada um de maneira diferente, e, em alguns casos, pode-se passar anos antes de uma incapacitação ou limitação significativa das atividades cotidianas⁶.

O mecanismo responsável pelo aparecimento da síndrome rígido-acinética (rigidez, tremor, bradicinesia e instabilidade postural), geralmente está associado à disfunção do sistema nigro-estriatal:

Do ponto de vista de disfunção do circuito dos gânglios da base, observa-se perda de ação inibitória do segmento lateral do globo pálido sobre o núcleo subtalâmico, bem como existe uma ação hiperexcitatória do núcleo subtalâmico sobre o segmento medial do globo pálido, cujo resultado final será uma menor ação excitatória do tálamo sobre o córtex motor, determinando a síndrome rígido-acinética, a qual se apresenta de forma desigual em sua distribuição, afetando primeiramente os músculos proximais, especialmente ombros e pescoço, progredindo para os músculos da face, membros superiores e inferiores. Pode afetar inicialmente um lado do corpo, se alastrando até envolver todo o corpo, sendo que à medida que a doença progride se torna mais grave e diminui a habilidade dos pacientes se moverem, com facilidade²³.

Nesse contexto, a bradicinesia se configura no sintoma mais incapacitante da doença, visto que leva o indivíduo à lentidão, tempo prolongado de movimento e aumento da dependência nas tarefas cotidianas²⁴.

O tremor de repouso também pode ocorrer durante a marcha e a bradicinesia²⁵. Assim, a ambulação do paciente torna-se difícil, ocorre dificuldade na realização dos movimentos e perda da capacidade de realizar ajustes rápidos de ação muscular (necessários para manter o equilíbrio e evitar as quedas), além do favorecimento às quedas:

A queda é definida como uma falta de capacidade para corrigir o deslocamento do corpo durante o movimento no espaço. As quedas entre pessoas idosas constituem um dos principais problemas clínicos e de saúde pública. Dentre os sintomas clínicos, destacam--se as fraturas do quadril, punho e hematomas subdurais, que geralmente levam a internação e severas incapacidades funcionais. As quedas são ocorrências relativamente comuns nos idosos e constituem fatores de morbidade e mortalidade em indivíduos com mais de 65 anos. Essas quedas são atualmente uma das maiores preocupações, pela sua frequência e conseqüências em relação a qualidade de vida do idoso²⁶.

Quando o efeito da dopamina é diminuído a Doença de Parkinson tende a manifestar-se, pois a falta da mesma resulta no aumento global da acetilcolina levando a um desequilíbrio entre estes neurotransmissores e ativando o processo de contração muscular, que ocorre quando há uma redução de 25% da atividade dos neurônios dopaminérgicos²⁷. O estresse oxidativo, gerado através da disfunção mitocondrial, o qual libera espécies reativas de oxigênio e desencadeia processos inflamatórios decorrentes dos eventos bioquímicos, também tem sido descrito como fator desencadeador da doença.

Follmer (2013) explica que o estresse oxidativo decorrente da excessiva geração de espécies reativas do oxigênio (ROS) podem causar um aumento na peroxidação lipídica e modificações químicas em proteínas e ácidos nucleicos e, com isso, resultar em neurodegeneração²⁸. Uma vez formadas, as ROS podem abstrair hidrogênio do DNA formando DNA radicalar, que leva a uma fragmentação do DNA, depleção de NADH e ATP e, por fim, apoptose. Dessa forma, o estresse oxidativo associado ao metabolismo de restituição da dopamina tem sido sugerido como um dos principais mecanismos envolvidos na produção de ROS e metabólitos tóxicos nos neurônios dopaminérgicos.

Também já foram identificadas, principalmente em indivíduos jovens, diversas anomalias em genes, sendo estas correlacionadas ao desenvolvimento da Doença de Parkinson (DP). O mais comum desses defeitos ocorre no gene da proteína parkin (PARK2) no cromossomo 6:

Mutações desse gene levam a uma DP autossômica recessiva e lentamente progressiva com início antes dos 40 anos de idade. Outro gene é o da -sinucleína (PARK1), uma proteína do cromossomo 4 cuja mutação induz DP autossômica dominante, e, finalmente, a ubiquitina-C-hidrolase-L1 (PARK5). Não se sabe se a causa é um gene defeituoso, um insulto ambiental comum ou ambos, porém a existência de genes que, mesmo agindo de forma indireta, favorecem o desenvolvimento da enfermidade²⁷.

Outro fator de risco seria a presença de mutações em heterozigotia do gene GBA. Este gene codifica a enzima lisossomal glucocerebrosidase e, quando mutado em homozigotia, leva ao aparecimento de doença de Gaucher, que é particularmente prevalente em populações de judeus Ashkenazi²⁹. Por outro lado, o risco decresce nas pessoas expostas ao tabaco, nos consumidores de chá (verde ou preto) ou café, nas mulheres que tomam estrogênios após a menopausa e nos indivíduos com níveis séricos elevados de ácido úrico (sobretudo homens)²⁹.

Nesse contexto, provavelmente a Doença de Parkinson resulta de complexas interações entre fatores genéticos e ambientais, ocasionando a disfunção mitocondrial, o stress oxidativo, a inflamação e a excitotoxicidade³⁰. Os fatores ambientais são correlacionados com a vivência na zona rural, o uso de água de poço e exposição a pesticidas e herbicidas³¹.

Para melhor compreensão sobre as áreas cerebrais acometidas na Doença de Parkinson, os sinais e sintomas da doença são divididos em seis estágios³¹:

- Estágio 1: período no qual ocorre o comprometimento do núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago, além da zona reticular intermediária e do núcleo olfatório anterior. Nessa fase o processo neurodegenerativo concentra-se quase que totalmente nas fibras dopaminérgicas que inervam o putâmen dorso-lateral;
- Estágio 2: período no qual ocorre comprometimento adicional dos núcleos da rafe, núcleo reticular gigante e do complexo do lócus cerúleos;
- Estágio 3: observa-se nessa fase, o acometimento da parte compacta da substância negra do mesencéfalo;
- Estágios 4 e 5: existe comprometimentos das regiões prosencefálicas, do mesocórtex temporal e de áreas de associação do neocórtex e neocórtex pré-frontal, respectivamente.
- Estágio 6: há o comprometimento de áreas de associação do neocórtex, áreas pré-motoras e área motora primária

Outros sinais clínicos da doença são: fâcias em máscara, alteração da voz, disartria, sialorréia, disfunção olfatória, hipotensão ortostática, hiperidrose, seborréia, disfunção sexual, câimbras, dores, parestesias, disfagia, incontinência urinária, micrografia, distúrbios do sono,

bradifrenia, rigidez, obstipação intestinal, bradifrenia, depressão, fraqueza muscular, alterações no controle motor fino, alteração da escrita (micrografia) e demência³². Assim, além dos sinais motores, também, podem manifestar disfunções autonômicas e distúrbios psico-orgânicos e desencadeamento de inúmeros distúrbios de sono.

Os sintomas não motores mais importantes na Doença de Parkinson são:

hipósmia, disautonomia (hipotensão ortostática, síncope, alterações urinárias, obstipação, hipersudorese e disfunção erétil), alterações do sono (insônia, perturbação do comportamento do sono REM ou RBD, movimentos periódicos dos membros no sono, síndrome de pernas inquietas, sonolência diurna excessiva), deterioração cognitiva (da deterioração leve até à demência, sobretudo nas fases avançadas da doença), depressão, apatia, ansiedade, fadiga, dor, disfunção sexual (de etiologia multifactorial: disautonomia, incapacidade motora, depressão, fadiga, dor), alterações psicóticas (sobretudo alucinações visuais complexas, bem formadas e coloridas, como pessoas ou animais) e perturbações do controle dos impulsos (compras compulsivas, jogo patológico, hiperfagia compulsiva, generosidade incontrolada, hipersexualidade e comportamentos motores repetitivos sem propósito ou punding) surgindo estes últimos geralmente como efeitos adversos da medicação dopaminérgica²⁹.

Sintomas motores só serão manifestados quando houver a neurodegeneração de aproximadamente 50% dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo e a perda de 80 a 90% do conteúdo de dopamina estriatal³³. A perda da dopamina no corpo estriado acomete não só a parte motora, mas, também, a parte cognitiva e emocional, ocasionando assim, diminuição da qualidade de vida dos doentes e custos sociais, familiares e econômicos.

Assim, quando ocorre a destruição de elevada quantidade de neurônios da substância negra, a Doença de Parkinson torna-se evidente e os indivíduos começam a experimentar uma grande variedade de dificuldades, por exemplo, a maioria dos indivíduos com a doença terá a consciência de que estão caminhando mais vagarosamente que o usual e com passos menores¹⁵.

Diagnóstico e Tratamento da Doença de Parkinson

O diagnóstico é primariamente clínico, baseado na história médica e exame físico. Atualmente existem escalas para avaliar a doença. Essas escalas avaliam desde a condição clínica geral, incapacidades, função motora e mental até a qualidade de vida dos pacientes. Tais instrumentos são importantes, pois permitem monitorar a

progressão da doença e a eficácia de tratamentos e drogas¹⁵.

Em relação a exames laboratoriais, a tomográfica computadorizada e a ressonância magnética não têm conseguido evidenciar anormalias significativas e os exames de sangue e de urina não revelam alterações²⁶. Atualmente estão sendo investigadas formas de diagnóstico por neuro-imagem, como a PET, uma tomografia por emissão de pósitrons, associado a um sistema helicoidal de qualidade diagnóstica, onde a junção da avaliação metabólica do sistema e às imagens anatômicas, tem possibilitado um diagnóstico mais precoce da doença³⁴.

Na atualidade, o tratamento medicamentoso (via aumento na atividade dopaminérgica nos gânglios da base) se configura no principal meio para o controle dos sintomas da Doença de Parkinson, sendo a levodopa a droga mais prescrita e eficaz para este fim. Porém estudos tem enfatizado a importância da implementação de terapêuticas não farmacológicas (fisioterapia).

Existe fase durante o período de síntese, liberação e metabolismo da dopamina dentro do sistema nervoso central, assim, a intervenção medicamentosa está direcionada ao aumentando os níveis de dopamina, de modo a influenciar as manifestações clínicas da doença, o tratamento com drogas não pode abolir todos os sintomas¹⁵ e dependendo da concentração sérica do medicamento, o paciente terá um período denominado “on” (no qual apresenta efeito máximo da droga) e um período “off” (com o mínimo efeito da droga).

Dentre os fármacos mais utilizados no tratamento dos sintomas motores da Doença de Parkinson destacam-se²⁹:

- Levodopa, associada a um inibidor da dopa-descarboxilase periférica (carbidopa ou benserazida);
- Agonistas dopaminérgicos: ergotamínicos (bromocriptina, pergolide, di-hidroergocriptina) e não ergotamínicos (piribedil, ropinirol, pramipexol);
- Inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B): selegilina, rasagilina;
- Inibidores da catecol-orto-metil-transferase (COMT): tolcapone, entacapone;
- Anticolinérgicos: tri-hexifenidilo, biperideno;
- Modulador do glutamato: amantadina.

Nesse contexto, o tratamento farmacológico para Doença de Parkinson consiste basicamente no controle sintomático via restituição de dopamina [4-(2-aminoetil)benzeno-1,2-diol], por meio da administração de seu precursor L-DOPA [ácido (S)-2-amino-3-(3,4-di-hidroxifenil propanoico)] ou através do uso de Inibidores da Enzima Monoamina Oxidase (IMAO)²⁸.

Muitos dos IMAO utilizados na clínica são irreversíveis, ligando-se covalentemente à enzima e inati-

vando-a, o que resulta em importantes efeitos colaterais, principalmente devido a interações com fármacos simpatomiméticos e com alimentos contendo tiramina, o que resulta em reações hipertensivas severas. Além disso, IMAO irreversíveis podem apresentar uma série de outros efeitos colaterais indesejáveis no sistema nervoso central (insônia, irritabilidade, agitação, hipomania, supressão do sono REM), bem como disfunções cardiovasculares (hipotensão ortostática) ou distúrbios sexuais. Assim, o desenvolvimento de novos IMAO tem como desafio a busca por inibidores potentes e com efeitos colaterais reduzidos ou inexistentes²⁸.

Follmer (2013) aborda a Monoamina Oxidase (MAO) como alvo terapêutico na Doença de Parkinson. A MAO se constitui numa enzima contendo o cofator flavina-adenosina-dinucleotídeo (FAD) localizado na membrana mitocondrial externa, que catalisa a desaminação oxidativa de monoaminas endógenas ou exógenas²⁸. Entre seus substratos encontram-se neurotransmissores (dopamina, serotonina, norepinefrina, tiramina e triptamina) e aminas exógenas, como a neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP). O pesquisador explica que duas isoformas de MAO foram identificadas, MAO-A e MAO-B. Uma atividade anormal da isoforma MAO-B foi relacionada a várias doenças neurológicas, como Doença de Parkinson e doença de Alzheimer, enquanto que a isoforma MAO-A parece estar associada com condições psiquiátricas como depressão e ansiedade.

Assim, diversos IMAO têm sido desenvolvidos visando tanto o tratamento de distúrbios de depressão (inibição da MAO-A), como as terapias sintomáticas da Doença de Parkinson e da doença de Alzheimer. Uma vez que, a redução dos níveis de atividade de MAO resultaria num aumento nas concentrações de certos neurotransmissores no cérebro, cujo declínio está intimamente ligado ao processo de envelhecimento, além de uma diminuição na produção de peróxido de hidrogênio, subproduto da reação catalisada por MAO.

Os IMAO apresentam uma série de atividades além do aumento nos níveis de certos neurotransmissores, como atividade antioxidante e antiapoptótica. Visto que MAO-B está envolvida na conversão do MPTP em sua forma tóxica MPP⁺ (1-metil-4-fenilpiridina), entre os efeitos esperados para os IMAO estariam a inibição da conversão de toxinas do tipo MPTP em seus metabólitos tóxicos, acompanhada de uma redução na geração de ROS a partir de peróxido de hidrogênio²⁸.

Assim, no tratamento sintomático para Doença de Parkinson, os IMAO têm sido empregados visando o aumento da restituição da dopamina neuronal, que é metabolizada pela isoforma MAO-A e pela

MAO-A/MAO-B em células gliais e astrócitos. Portanto, a inibição seletiva de MAO-A ou MAO-B não necessariamente resulta em um aumento nos níveis de dopamina na região do striatum afetada pela degeneração na Doença de Parkinson, visto que a diminuição da atividade de uma isoforma específica pode ser compensada por um aumento da atividade da outra isoforma (provavelmente em virtude da modulação dos receptores)²⁸. Todavia, a inibição irreversível de MAO-A está associada ao efeito colateral de potencialização da atividade cardiovascular simpática, devido a um aumento na liberação de norepinefrina (efeito colateral de inibidores irreversíveis de MAO-A é conhecido como “reação a queijo”, visto que aminas simpatomiméticas estão presentes em alimentos e bebidas fermentadas como queijo e cerveja). Follmer (2013) relata que crises hipertensivas podem ser evitadas utilizando-se IMAO-A reversíveis ao invés de irreversíveis e inibidores tecido-específicos que atuam especificamente sobre a MAO-A presente no cérebro. No entanto, as bases moleculares da inibição de MAO tecido-específica ainda não são bem entendidas. Neste contexto, diversas pesquisas têm buscado o desenvolvimento de novos IMAO reversíveis e não seletivos²⁸.

O advento da levodopa, por volta de 1967, revolucionou o tratamento, pois pacientes que estavam seriamente comprometidos conseguiram recuperar a mobilidade via reposição farmacológica de neurotransmissores²⁸. As enzimas responsáveis pela metabolização periférica da levodopa são a catecol-O-metiltransferase (COMT), que a convertem em 3-O-metildopa, e a AADC que a converte em dopamina²⁸.

Ao contrário da dopamina, a levodopa é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. No tecido cerebral, a levodopa é convertida através da ação da enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC) em seu metabólito ativo dopamina. A dopamina é então armazenada nas vesículas pré-sinápticas até sua liberação para os receptores pós-sinápticos. Apesar de ser bem absorvida após administração oral através do transporte saturável de aminoácidos, a levodopa apresenta baixa biodisponibilidade devido à alta metabolização periférica. Quando administrada isoladamente, apenas 1% do fármaco inalterado consegue alcançar a circulação cerebral¹⁶.

Como essa dopamina, presente na região periférica, terá ação nos receptores dopaminérgicos, normalmente os pacientes acabam apresentando reações adversas como náuseas, hipotensão ortostática e sudorese. Discinesias, flutuações motoras e sintomas psiquiátricos são complicações comuns em doentes de Parkinson em estágios avançados e com uso prolongado de levodopa¹⁷.

Por isso, a levodopa tem sido prescrita associada a inibidores enzimáticos como carbidopa e benserazida

(inibidores da AADC) e tolcapone e entacapone (inibidores da COMT), de modo auxiliar na redução da conversão da levodopa em dopamina (reduzindo assim, as reações adversas e aumentando a quantidade de levodopa plasmática disponível para atravessar a barreira hematoencefálica)¹⁶. Em outras palavras, como o tolcapone inibe a enzima catecol-O-metil-transferase (COMT), responsável por degradar a levodopa administrada via medicamento, promove um aumento no tempo de meia vida da levodopa no plasma e a fração da dose que chega ao cérebro.

O tolcapone alcança nível sérico máximo em 1,4 a 1,8 horas, sendo cerca de 20% da droga metabolizada inicialmente e o restante liga-se às proteínas plasmáticas, sendo a dose recomendada de 100mg, três vezes ao dia³⁵.

Todavia, devido ao risco de hepatite fulminante aguda, potencialmente fatal, o tolcapone não tem sido indicado como terapia adjunta de primeira linha à levodopa e sim como uma via alternativa perante doentes com doença de Parkinson idiopática que não respondam ou sejam intolerantes a outros inibidores da COMT catecol-O-metiltransferase.

Além de levodopa, outras drogas podem ter lugar no início da terapêutica da Doença de Parkinson. Os anticolinérgicos têm sido relatados à pacientes que apresentam tremor acentuado, todavia, estas drogas, exigem cautela ao serem ministradas em pacientes idosos, pela possibilidade de aparecimento de efeitos colaterais neuropsiquiátricos (demência, confusão mental, agitação e alucinação podem ocorrer em pacientes geriátricos mesmo usando doses baixas de anticolinérgicos). Outra possibilidade terapêutica é iniciar o tratamento com a associação de levodopa e agonista dopaminérgico. Alguns estudos indicam que esta estratégia reduz a incidência de complicações do uso de levodopa. Entretanto, recentemente Weiner e colaboradores não encontraram este efeito protetor³⁶.

O tratamento medicamentoso deveria ao menos, abordar a neuroproteção (redução da progressão da doença) e o tratamento sintomático (controle dos sintomas), todavia, conforme ressalta Gerszt (2014) a neuroproteção é uma meta ainda não atingida, pois os ensaios clínicos controlados e randomizados são insuficientes para mostrar que tal fármaco possui essa propriedade¹⁷. Dessa forma, o tratamento sintomático é a escolha para pacientes parkinsonianos e com incapacidades funcionais resultantes. Na seleção do medicamento apropriado deve-se considerar o estágio da doença, a sintomatologia presente, a ocorrência de efeitos colaterais, a idade do paciente, além das medicações em uso e o custo das mesmas.

Já para os sintomas não motores a terapêutica se configura como bastante difícil, visto que alguns fármacos dirigidos aos sintomas motores podem agravar alguns dos sintomas não motores. Assim, sempre que possível

devem usar-se medidas terapêuticas não farmacológicas e otimizar a terapêutica dos sintomas motores³⁷.

4. CONCLUSÃO

A revisão da literatura possibilitou concluir que a Doença de Parkinson se constitui numa situação frequente, principalmente entre indivíduos com mais de 60 anos, e que causa incapacidade considerável. A literatura aponta a levodopa como o principal tratamento farmacológico da Doença de Parkinson, contudo, a melhora dos sintomas motores deve ser ponderada em função da ocorrência de efeitos colaterais importantes, sejam imediatos ou tardios. Dessa forma, pode-se dizer que atualmente não existe cura para a doença. Nesse contexto, torna-se essencial o conhecimento das características clínicas da doença para diagnóstico. O tratamento farmacológico é eficaz, especialmente no controle dos sintomas motores, mas pode trazer complicações, que concorrem também para uma diminuição da qualidade de vida dos doentes. Atualmente buscam-se estratégias para aumentar a disponibilidade da levodopa. Para isso, as pesquisas se concentram em modular ou desenvolver fórmulas capazes de fornecer e sustentar um fluxo constante de levodopa, prolongando sua resposta no organismo. Os estudos também se voltam ao desenvolvimento de IMAO que sejam mais seguros e eficazes.

REFERÊNCIAS

- [1] Massano J. Demências. In: Sá MJ, ed. Neurologia Clínica – Compreender as Doenças Neurológicas. Porto. Edições Universidade Fernando Pessoa, 2009; 392-393.
- [2] Paixão AOD, Jesus AVFD, Silva FS, Messias GMS, Nunes TLGM, Nunes TLGM, Santos TB; Gomes MZ, Correia MDGDS. Doença de Parkinson: uma desordem neurodegenerativa. Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde, 2013; 16(1):57-65.
- [3] Magalhães GHF. Tecnologias Cognitivas: Uma Abordagem Geral. IV Seminário Interno de Cognição Artificial - SICA - FEEC - UNICAMP, 2014.
- [4] Pereira D. Garrett C. Factores de risco da doença de Parkinson um estudo epidemiológico. Acta Médica Portuguesa. 2010; 23:15-24.
- [5] Goodman LS, Gilman AG. Doença de Parkinson: As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 2005.
- [6] Azevedo MM, Galhardo MC, Amaral AKFJ, Vieira ACC. Caracterização dos distúrbios cognitivos na Doença de Parkinson. Revista Cefac. 2009; 11:251-7.
- [7] Navarro-Petemella FM, Marcon SS. A convivência com a doença de parkinson na perspectiva do parkinsoniano e seus familiares. Revista Gaúcha Enfermagem, Porto Alegre (RS) 2010; 31(3):415-22.
- [8] Basset JM, Zeigelboim BS, Jurkiewicz AL, Klagenberg KF. Achados otoneurológicos em pacientes com doença de Parkinson. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, 2011; 74:350-6.

- [9] Kägi G, Bhatia, KP, Tolosa E. Avaliação e intervenção fonoaudiológica na doença de Parkinson. Análise clínica-epidemiológica de 32 pacientes. Revista Brasileira de Neurologia. 2009; 45:17-24.
- [10] Teive HAG, Menezes MS. Doença de Parkinson. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2013.
- [11] Brasil. Ministério da saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Use off label: erro ou necessidade?*. Rev. Saúde Pública. 2012; 46(2):395-7.
- [12] Ortega F, Barros D, Caliman L, Itaborahy C, Junqueira L, Ferreira CP. Parkinson's disease. Interface - Comunic., Saude, Educ. 2010; 34(14):499-510.
- [13] Scorza FA, Henriques LD, Albuquerque M. Doença de Parkinson – Tratamento medicamentoso e seu impacto na reabilitação de seus portadores. Mundo Saúde. 2001; 25(4):365-70.
- [14] Souza CF, Almeida HC, Souza JM, Costa PH, Silveira YS, Bezerra JC. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. Revista de neurociência. 2011; 19(4):718-23.
- [15] Vara AC, Medeiros R, Striebel VLW. O Tratamento Fisioterapêutico na Doença de Parkinson. Revista Neurociências in press, 2011; 01-07.
- [16] Vilhena RDO, Cardoso MA, Pontarolo R. Terapia farmacológica dos sintomas motores na Doença de Parkinson: levodopa. Visão Acadêmica, 2014; 15(1).
- [17] Gerszt P P, Baltar CR, Santos AED, Oda AL. Interferência do tratamento medicamentoso imediato e tardio na Doença de Parkinson no gerenciamento da disfagia. CEFAC. 2014; 16(2):604-19.
- [18] Steidl SEM, Ziegler JR, Ferreira FV. Doença de Parkinson: revisão bibliográfica. Disciplinarum Scientia, Série: Ciências da Saúde, Santa Maria. 2007; 8(1):115-29.
- [19] Kanashiro MG, Fujihara C, Oliveira CS. Fatores que contribuem na qualidade de vida dos pacientes com doença de Parkinson. Fisioterapia e Movimento. 2009; 7:484-7.
- [20] Bagot SK, Kaminer Y. Parkinson's: systematic review. Addiction. 2013; 9(4):547-57.
- [21] Teive HAG. Etiopatogenia da Doença de Parkinson. Revista neurociências, Curitiba. 2005; 13(4):201-14.
- [22] Souza CFM, Almeida HCP, Sousa JB, Costa PH, Silveira YSS, Bezerra JC. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. Revista Neurociências, 2011; 19(4):718-23.
- [23] Brasil. Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Legislação em Vigilância Sanitária, 12 mai. 1998.
- [24] Gonçalves LHT, Alvarez AM, Arruda MC. Pacientes portadores da doença de Parkinson: significado de suas vivências. Acta Paul Enf. 2007; (20)1:62-8.
- [25] Barbosa ER, Sallem FAS. Doença de Parkinson: diagnóstico. Rev Neurociênc. 2005; 13(3):158-65.
- [26] Aloe F, Alves RC, Araújo JF, Azevedo A, Bacelar A, Bezerra M, et al. Tratamento para Doença de Parkinson. Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo. 2010; 32(3):305-14.
- [27] Costa ALR, Rodrigues AL, Silva AKP. A intervenção doença de Parkinson. In: Barros ALS, Costa EG, Costa MLG, Medeiros JS. Doença de Parkinson: uma visão multidisciplinar. São José dos Campos: Pulso Editorial; 2006: 115-28.
- [28] Follmer C, Bezerra Netto HJC. Fármacos multifuncionais: monoamina oxidase e sinucleína como alvos terapêuticos na Doença de Parkinson. Quim. Nova, 2013; 36(2):306-13.
- [29] Massano, J. Demências. In: SÁ, M. J. Neurologia Clínica – Compreender as Doenças Neurológicas. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa, 2009: 392-93.
- [30] Menezes MS, Teive HAG. Doença de Parkinson. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- [31] Souza CFM, Almeida HCP, Sousa JB, Costa PH, Silveira YSS, Bezerra JC. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. Revista Neurociências, 2011; 19(4):720.
- [32] Fernandes RCL, Rosso ALZ, Vincent MB. Diagnostic tool for Parkinson's disease: a pilot study in the city of Rio de Janeiro, Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2011; 69:892-5.
- [33] Lamônica DAC, Saes SO, Paro PMM, Brasolotto AG, Barbosa AS. Doença de Parkinson. Salusvita. 2003; 22(3):363-71.
- [34] Santos VL. Perfil epidemiológico da Doença de Parkinson no Brasil. Brasília, 2015, 21f. Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) - Centro Universitário de Brasília, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde.
- [35] Limongi JCP. Tratamento da Doença de Parkinson. In Menezes MS, Teive HAG. Doença de Parkinson. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2003; 176-81.
- [36] Cardoso F. Tratamento da Doença de Parkinson. Arquivo Neuropsiquiátrico, 1995; 53(1):1-10.
- [37] Smith Y, Wichmann T, Factor SA, Delong MR. Parkinson's Disease Therapeutics. American College of Neuropsychopharmacology, Tennessee, 2012; 37:213-46.