

# DOENÇA DE PARKINSON, SEUS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E SEMIOLOGIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## PARKINSON DISEASE, ITS PHYSIOPATHOLOGICAL MECHANISMS AND SEMIOLOGY: BIBLIOGRAPHICAL REVIEW

GIULIANA ZARDETO-SABEC<sup>1\*</sup>, RENAN ALMEIDA DE JESUS<sup>2</sup>, FRANCIELE DA SILVA QUEMEL<sup>3</sup>, LARISSA COMARELLA<sup>4</sup>

1. Farmacêutica (UNIPAR), Especialista em Análises Clínicas (UNINGÁ), Mestre em Ciências Farmacêuticas (UEM) e Pós-graduada em Farmacologia e Interações Medicamentosas (UNINTER); 2. Farmacêutico (UNIPAR), Especialista em Farmácia Homeopática (ABFH), Especialista em Farmacologia Aplicada à Clínica e Terapêutica (UNIPAR), Mestrando em Biotecnologia aplicada à agricultura (UNIPAR); 3. Farmacêutica (UNIPAR), Mestranda em Biotecnologia aplicada à agricultura (UNIPAR); 4. Farmacêutica (UFPR), Especialista em Gestão da Assistência Farmacêutica (UFSC), Mestre em Ciências (Bioquímica) (UFPR), docente e orientadora (UNINTER).

\* Rua Fernando de Noronha, 78, Residencial Ipanema, Cianorte, Paraná, Brasil. CEP: 87204-036. [giu\\_zardeto@hotmail.com](mailto:giu_zardeto@hotmail.com)

Recebido em 22/03/2018. Aceito para publicação em 14/04/2018

### RESUMO

Dentre as doenças neurodegenerativas, a Doença de Parkinson (DP) é a segunda de maior prevalência. Ela é frequentemente ocasionada por um distúrbio do sistema extrapiramidal e está intimamente relacionada à idade. Os sintomas aparecem, na maioria dos casos, entre 55 e 65 anos, atingindo aproximadamente 3% da população brasileira. No mundo a DP afeta de 1 a 2% da população acima de 65 anos. Os principais sintomas podem resultar em limitações das atividades da vida diária já na fase inicial da doença. O presente artigo objetivou, através de uma revisão de literatura, rever os principais aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da DP, cujo impacto ocorre devido às limitações funcionais. Observa-se que, como a expectativa de vida da população vem aumentando consideravelmente, eleva-se também a predisposição a enfermidades neurodegenerativas, como a DP. Os portadores da doença, encontram avanços cada vez mais próximos, que envolvem um melhor conhecimento desta patologia e a introdução de novas terapêuticas e medicamentos, garantindo melhoria na qualidade de vida destes pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Parkinson, Parkinsonismo, tratamento, levodopa, qualidade de vida.

### ABSTRACT

Among the neurodegenerative diseases, there is Parkinson's Disease (PD) as the second most prevalent. It is often caused by a disorder of the extra pyramidal system and it is closely related to age. The symptoms appear, in most cases, between 55 and 65 years old, reaching approximately 3% of the Brazilian population. Worldwide PD affects 1-2% of the population over 65 years old. The main symptoms may result in limitations at daily living activities already in the early stages of the disease. This article

aims to review the main epidemiological, clinical and therapeutic aspects of PD, whose impact is due to functional limitations. It is observed that, as the life expectancy of the population is increasing considerably, it also increases the predisposition to neurodegenerative diseases, such as PD. Patients with the disease find increasingly close advances, which involve a better knowledge of this pathology and the introduction of new therapeutics and medicines, guaranteeing an improvement in the quality of life of these patients.

**KEYWORDS:** Parkinson's Disease, Parkinsonism, treatment, levodopa, quality of life.

### 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) tem sido estudada desde 1817 e é a segunda doença neurodegenerativa de maior prevalência, sendo um frequente distúrbio do sistema extrapiramidal, estando intimamente relacionado à idade<sup>1,2,3</sup>.

A DP é condição neurológica degenerativa que afeta o controle da pessoa e de seus movimentos corporais, afetando principalmente, a forma como o cérebro coordena os movimentos dos músculos em várias partes do corpo. Acredita-se ser origem genética em uma porcentagem muito pequena de casos<sup>4</sup>.

Geralmente começa acima dos 65 anos, podendo iniciar-se mais cedo. Cerca de 5-10% das pessoas com a DP tiveram "início precoce" da doença, ou seja, quando surge antes dos 50 anos de idade. O início precoce da DP é frequentemente hereditário, porém em alguns casos têm sido associado às mutações genéticas. As pessoas mais jovens também podem ser diagnosticadas com o Parkinson<sup>5</sup>.

Segundo a Portaria N° 228 do Ministério da Saúde, a

Doença de Parkinson é uma doença de distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas. Sua incidência e prevalência aumentam com a idade, em 2011 teve incidência de aproximadamente 3% e prevalência de 3,3% em pacientes com idade igual ou maior que 64 anos, 8,5% para indivíduos entre 80 e 85 anos, e para aqueles com mais de 85 anos esse índice passa a ser 14,3%, sendo que 36 mil novos casos surgem por ano no país<sup>6</sup>.

Diversos fatores podem caracterizar os pacientes com DP. Um dos sintomas que podem preceder o surgimento da doença são as várias anormalidades na olfação de pacientes com DP, chegando a 100% dos casos, segundo relato de alguns estudos<sup>7</sup>.

O objetivo geral deste artigo foi rever os principais aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da DP, assim como os objetivos específicos foram rever o impacto ocorrido no paciente devido às limitações funcionais (rigidez, bradicinesia, tremor e alterações posturais), além dos aspectos econômicos e sociais que envolvem o indivíduo portador da doença.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se de uma revisão bibliográfica sobre o tema Doença de Parkinson.

Para tal, realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de consulta eletrônica, utilizando-se as bases de dados da LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde), Google acadêmico®, SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) e PubMed (*National Center for Biotechnology Information – NCBI, U.S. National Library of Medicine*).

Para a busca dos artigos foram utilizadas as seguintes combinações de palavras e descritores dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Doença de Parkinson; Parkinson; epidemiologia da doença de Parkinson; Parkinson's Disease; tratamento para a doença de Parkinson. Os critérios de inclusão das amostras foram à abordagem da temática em questão, pois possui textos completos disponibilizados *on-line* em português e inglês. O presente trabalho analisa os mecanismos fisiopatológicos e semiologia da DP no período de 2001 e 2016. Como se trata de uma revisão bibliográfica, não foi realizado avaliação da qualidade científica dos artigos encontrados.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Descrição da Doença de Parkinson

A DP é uma enfermidade relacionada à senescência, que determina alterações respiratórias, posturais e, conseqüentemente, fonatórias. Os déficits na força muscular respiratória, comuns na DP, são decorrentes da rigidez e

do encurtamento muscular, os quais se refletem no menor suporte respiratório à emissão vocal, na intensidade vocal e nos tempos máximos de fonação. Do mesmo modo, a postura em flexão, especialmente nas colunas torácica e lombar, gera uma desvantagem biomecânica à atividade da musculatura respiratória, ocasionando menor capacidade de expansão pulmonar, redução dos volumes pulmonares e déficit na excursão diafragmática<sup>2</sup>.

A DP está associada com a perda seletiva de dopamina (DA) em neurônios da substância negra para compacta (SNPC). Esta perda de DA causa uma desregulação nos circuitos dos núcleos da base, que leva ao aparecimento de sintomas motores, tais como bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade, bem como sintomas não motorizados, tais como distúrbios de sono, depressão e déficits cognitivos<sup>8</sup>.

A DP não tem cura, mas os sintomas podem ser controlados. Com uma combinação de medicamentos e apoio multidisciplinar, as pessoas com a DP podem viver uma vida independente e produtiva<sup>5</sup>.

O conhecimento referente ao estudo da propagação da DP é bastante relevante uma vez que pode fornecer informações referentes à sua ocorrência e etiologia e para obtenção de dados para planejamentos na Saúde Pública<sup>9</sup>.

### Sinais e sintomas

O sintoma inicial da DP é o tremor e, cerca de 50% dos casos, tem início nas extremidades distais, em decorrência de oscilações involuntárias de uma parte do corpo. Estes tremores, em condições de repouso, diminuem ou desaparecem com o início de alguma ação, podendo reaparecer quando o paciente mantiver uma ação ou postura mais prolongada<sup>10</sup>.

Em casos raros, os sintomas da DP podem aparecer antes dos 20 anos de idade. Esta condição é chamada de parkinsonismo juvenil. Iniciando-se com distonia (contrações musculares sustentado causando torção movimentos) e bradicinesia (lentidão de movimentos) e os sintomas geralmente melhoram com o uso da levodopa<sup>5</sup>.

Segundo o supracitado autor, trata-se de uma moléstia de curso progressivo, geralmente com início assimétrico em uma metade do corpo<sup>8</sup>. Pode se manifestar combinando dois ou mais dos seguintes sinais:

- J Tremor de repouso característico (tremor parkinsoniano): correspondente a um tipo de movimento regular, rítmico e contínuo, que pode afetar os membros superiores;
- J Rigidez muscular: com a acentuação constante e uniforme à movimentação passiva, mesmo que o paciente tente relaxar a musculatura;
- J Dificuldade na realização de movimentos voluntários (hipocinesia);

J) Acinesia, que é correspondente ao grau extremo de alteração e alterações da postura<sup>11,12</sup>.

O desenvolvimento de anomalias de postura e equilíbrio é comum nos enfermos com DP. Esta inabilidade piora em decorrência de situações nas quais o DP não dedica atenção total aos seus movimentos devido ao ambiente propício a perturbações e à medida que a base de apoio se estreita ou as demandas de atenção variam, a postura instável aumenta. O que contribui para a ocorrência de quedas nos DP é justamente a postura característica com a cabeça e o tronco fletidos, pois apresentam dificuldade de ajustar a postura quando se inclinam ou quando há súbitos deslocamentos do corpo<sup>10</sup>.

Muitas vezes acompanhados de déficits cognitivos e anomalias comportamentais, a depressão é o sintoma psiquiátrico mais comum da DP e é o principal fator de impacto negativo sobre a qualidade de vida. Em situações clínicas, a depressão associada à DP é tratada com antidepressivos, incluindo a utilização de inibidores seletivos da recaptação de serotonina<sup>13</sup>.

Alterações cognitivas e psiquiátricas na DP estão ligadas em uma variedade de formas de alterações em sistemas múltiplos neurotransmissores. Poucos estudos analisaram o grau em que ocorrem os déficits em sistemas de múltiplos neurotransmissores, em todas as regiões neocorticais e límbicas<sup>14</sup>.

O Instituto Nacional de Saúde Mental sugeriu que, explorando os perfis de rede e disfunção cerebral, pode-se melhorar a compreensão das deficiências do biocomportamento específico que sustenta os transtornos psiquiátricos<sup>15</sup>.

Os distúrbios da voz (disfonia) e produção da fala (disartria) podem estar relacionados com as questões de desenvolvimento, neurodegeneração, defeitos estruturais e/ou idade avançada. A neurodegeneração relacionada à doença e as causas do envelhecimento, causam mudanças negativas significativas à produção vocal e, assim, afetam a capacidade de comunicação. Pode também contribuir com a dificuldade de deglutição, através do fechamento da laringe. Portanto, a compreensão dos efeitos de idade avançada na laringe neuromuscular, têm importantes implicações clínicas<sup>16</sup>.

Tratando-se da dificuldade da produção vocal, diversas circunstâncias como a senilidade e patologias como a DP, podem gerar desarmonia no processo de fonação e, por consequência, na comunicação. A presbifonia ou senilidade vocal surge entre os 55 e os 60 anos, nos sexos feminino e masculino, caracterizando-se por mudanças da frequência fundamental, tremor vocal, instabilidade na emissão, redução da tessitura vocal, deterioração da qualidade vocal, decréscimo dos tempos máximos de fonação, menor uniformidade nos formantes e diminuição da intensidade vocal<sup>17,18</sup>.

Observa-se claramente um declínio do desempenho

motor que refletirá nas atividades da vida diária destes indivíduos, ocasionando uma eventual perda das capacidades funcionais. A inaptidão funcional pode ser tida como a presença de uma dificuldade no desempenho de algumas atividades corriqueiras ou, até mesmo, a inaptidão para desempenhá-las<sup>19</sup>, pois à medida que a doença evolui, ocorre um aumento nas perdas funcionais e, por consequência, aumento da demanda por cuidados<sup>20</sup>.

A convivência diária com as dificuldades dos movimentos, a falta de equilíbrio, entre outros sintomas, gera um grande estresse na vida do paciente com Parkinson e de seus familiares, devido à mudança de rotina de ambos<sup>9</sup>. Por isso, surge a necessidade de intervenções por meios de programas educacionais e multifocais, com o intuito de auxiliar e melhorar a qualidade de vida das pessoas mais próximas<sup>21</sup>.

Aos familiares, surgem muitas dúvidas em relação à doença e sua progressão, especialmente no que se refere à agressão nas habilidades motoras e, conseqüentemente, na repercussão para as atividades de vida diária. Dessa forma, faz-se necessário a sensibilização por parte dos profissionais da área da saúde quanto à importância de buscarem alternativas que proporcionem um melhor convívio com a doença e suas incapacidades, com a finalidade de melhorar a qualidade de vida dos parkinsonianos em seu meio.

## Diagnóstico

Após a descrição dos sintomas pelo paciente (tremor em repouso, bradicinesia e rigidez), o médico neurologista faz o pedido de alguns exames (eletroencefalograma, tomografia computadorizada, ressonância magnética e análise do líquido espinhal, para a confirmação de que o paciente não possui nenhuma outra doença no cérebro). O diagnóstico só passa a ser confirmado se houver a presença de pelo menos três sintomas da doença de Parkinson e se for concluído que não há nenhuma outra doença afetando o indivíduo<sup>22</sup>.

Em indivíduos abaixo dos 40 anos e, principalmente em pacientes com menos de 21 anos de idade que apresentam rigidez, tremor e acinesia (ou bradicinesia), antes de diagnosticar DP são recomendados exames laboratoriais. Esses casos são denominados de Parkinsonismo Precoce (PP) e seu tratamento vai diferenciar da DP, pois como esses pacientes são jovens, o tratamento passa a ser de maior duração<sup>22</sup>.

Outra característica presente nos DP é a disautonomia. Como disfunção autonômica, pode-se citar a pressão arterial instável; denervação simpática do coração e envolvimento do sistema nervoso simpático periférico nestes pacientes, fato que explicaria a queixa de fadiga crônica; a constipação, que pode ser explicada pela presença de corpos de Lewy, os quais são considerados inclusões citoplasmáticas basofílicas, presentes em determinados

neurônios e que podem ser encontradas no plexo mioentérico do cólon e até mesmo no esôfago. Estudos avaliando as inclusões histopatológicas de porções do tubo digestivo de indivíduos com DP demonstraram a presença de corpos de Lewy nos plexos de Auerbach e Meissner de todos os pacientes. Não obstante a grande ocorrência dos sintomas de disfunção autonômica, estes não são ainda adequadamente diagnosticados, o que às vezes, atrasa a possibilidade de se oferecer alguma opção de tratamento aos pacientes com DP<sup>23</sup>.

A distinção da DP de outras desordens para que se possa estabelecer o diagnóstico e prognóstico eficazes. A lista de causas de parkinsonismo é extensa, como por exemplo: toxinas, lesões estruturais do cérebro, desordens metabólicas e outras desordens neurológicas. A maioria delas são raras, sendo sugeridas pelo histórico do paciente e através de exame. Na prática, faz-se necessário considerar duas alternativas diagnósticas: parkinsonismo induzido por fármacos e as Síndromes Parkinson-Plus. É importante reconhecer quando o parkinsonismo é induzido por fármacos, pois neste caso existe reversão. Os antagonistas da dopamina, incluindo agentes neurolépticos, fármacos antieméticos e antagonistas dos canais de cálcio (flunarizina e cinarizina) podem induzir o parkinsonismo. Outros fármacos como amiodarona, ácido valpróico e lítio podem também causar parkinsonismo, porém isto é incomum e os mecanismos são incertos<sup>23</sup>.

Como forma de excluir outras enfermidades, como por exemplo, hidrocefalia normobárica, doenças vasculares ou expansivas, a Ressonância Nuclear Magnética cerebral pode ser adequada em alguns pacientes. Ligantes que se associam a transportadores de dopamina e que são visíveis na Tomografia Computadorizada com emissão de luz podem mensurar a densidade da dopamina em neurônios terminais<sup>23</sup>.

## Tratamento

O tratamento da DP pode ser medicamentoso, cirúrgico ou envolvendo terapia ocupacional<sup>2</sup>.

A terapia ocupacional ajuda as pessoas com DP a melhorar a efetividade na realização destas tarefas, superando os principais efeitos dos sintomas da doença no dia a dia. Ao adaptar a pessoa com a DP, envolvendo-a com a realização de atividades significativas, o terapeuta ocupacional contribuirá para a promoção da sensação de autocontrole, auto eficácia e satisfação, intervindo desta forma para a redução de alguns efeitos de doenças que geralmente estão associadas à DP, como demência e depressão<sup>24</sup>.

Um programa de aprendizagem motora de tarefas específicas é mais eficiente para recuperação motora e para o nível de independência nas atividades diárias. Estão sendo usados se tratando de restaurar, desenvolver e con-

servar a saúde física do paciente, métodos e técnicas fisioterápicas, o fisioterapeuta, que está habilitado a exercer essas atividades com total independência. Cabe somente ao médico encaminhar o paciente ao setor de fisioterapia, mas o processo fisioterapêutico, a metodologia, as técnicas mais adequadas serão decididas pelo profissional competente e habilitado, assim como o uso ou adaptações de órteses, próteses, cadeiras de rodas, bengalas, andador e outros<sup>25</sup>.

Estudos de Imagem funcional por Ressonância Magnética têm demonstrado que o congelamento na DP está relacionada com a disfunção em regiões fronto-parietais, dentro da área pré-complementar motora e a ínsula anterior em resposta às concomitantes tarefas cognitivas e motoras, dentro das regiões fronto-parietal, gânglios da base (núcleo caudado, globo pálido, núcleo subtalâmico) e na região mesencefálica locomotora durante a execução de uma tarefa de realidade virtual. Além disso, as tarefas de imagens da marcha têm demonstrado diminuição da atividade na área motora suplementar e aumento da atividade na região locomotora mesencefálica em pacientes com DP com congelamento, como em comparação com aqueles sem congelamento. Até à data, os efeitos da reabilitação e exercício na atividade cerebral têm sido pouco explorados em pacientes com doença de Parkinson, mas os estudos de Imagem funcional por Ressonância Magnética são considerados de valor para medir os efeitos da reabilitação estratégica em DP<sup>26</sup>.

Na Doença de Parkinson, 60% dos idosos com incapacidades cognitivas e insuficiência tendem a cair anualmente, cerca de duas vezes mais do que pares cognitivamente intactos. Os estudos de imagem também sugerem uma ligação entre estrutura e alterações funcionais no lobo frontal (uma comumente região associada com a função cognitiva) e mobilidade. Um estudo europeu recente de 415 pessoas mais velhas foi desenvolvido para mostrar que os sinais parkinsonianos de velocidade de marcha lenta e que as quedas estão relacionados com a substância branca, perda no córtex frontal, mas não os gânglios basais. O sucesso limitado de tratamento de reabilitação para problemas de mobilidade em pessoas com DP pode ser porque o tratamento fisioterapêutico atual não faz parte diretamente dos déficits relacionados à disfunção frontal da função do córtex, como a cognição<sup>27</sup>.

O tratamento medicamentoso determina o período *on* (período em que o parkinsoniano se encontra sob administração medicamentosa da levodopa) e *off* (período em que o parkinsoniano não se encontra sob administração medicamentosa)<sup>2</sup>.

Um dos tratamentos mais importantes para a DP é a reposição de dopamina, através da administração do precursor L-DOPA. Os demais tratamentos envolvem o uso

de anticolinérgicos (trixifenidila), inibidores da monoaminoxidase tipo B (seleginina) e COMT (tolcapona e a ectopona), agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, lisurida, pergolida) e a amantadina e se mostram eficientes para o tratamento de doença, porém, utilizados em casos em que a L-DOPA não é recomendada ou não está com efeito desejável<sup>12</sup>.

A terapia com L-DOPA revolucionou o tratamento da doença, fornecendo um grande benefício para todos os pacientes com DP, prolongando o tempo de independência e a sobrevivência desses pacientes. O uso dos agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, lisurida e pergolida) não apresentam eficácia superior a L-DOPA e muitos tendem a perder o efeito terapêutico com o uso prolongado<sup>12</sup>.

A levodopa é o principal tratamento da DP, ela é descarboxilada à dopamina tanto dentro das fibras nigroestriatais sobreviventes, como em outros neurônios monoaminérgicos e proporciona alguma restauração da atividade da via nigroestriatal. A levodopa é mais efetiva na acinesia e rigidez do que o tremor<sup>11</sup>.

A levodopa é administrada via oral. É importante explicar para os pacientes, que para obter os melhores resultados, deve-se tomar a medicação com o estômago vazio, juntamente com um copo grande de água (200 mL) e não se deve consumir nenhuma proteína no tempo de 30 minutos antes ou depois de tomar a droga. Uma dose diária total deve ser de 200-800 mg tomadas quatro a seis vezes ao longo do dia<sup>28,11</sup>. O sintoma de discinesia se manifesta principalmente com o pico de dose, geralmente uma hora após a ingestão de levodopa. Nesse caso, a divisão da dose tem o potencial de controlá-los<sup>28</sup>.

Os agonistas de receptores de dopamina (bromocriptina, lisurida e a pergolida), apresentam atividades agonistas variadas nos receptores D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> e podem ser usados no lugar ou em conjunto com a levodopa. Ambos os receptores (D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>), estão envolvidos na regulação da atividade motora pelo *striatum*. Eles apresentam efeitos adversos similares aos da levodopa<sup>11</sup>.

A bromocriptina (2-bromocriptina) foi o primeiro agonista de dopamina utilizado no tratamento da DP. Atua seletivamente nos receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> e também age como antagonista parcial de D<sub>1</sub>. A bromocriptina inibe a secreção de prolactina da hipófise, através de interação com receptores dopaminérgicos do hipotálamo, porém por possuir custo elevado, impossibilita a sua utilização em larga escala. Após administração por via oral, é absorvida rápida e totalmente ao nível de intestino grosso. A dose diária total máxima da bromocriptina usadas no tratamento da DP variam entre 3,75-40 mg<sup>12</sup>.

A pergolida é um agonista de receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>. Mostrou-se efetiva em parkinsonianos que não respondem satisfatoriamente à Levodopa. A dose diária total máxima utilizada da pergolida é de 5 mg/dia<sup>12</sup>.

A ropinirola e pramipexola são agonistas seletivos que atuam em receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> e têm pouca ou

nenhuma atividade em D<sub>1</sub>. Os fármacos são bem absorvidos oralmente e possuem vantagens sobre a levodopa, tais como:

- J Menor incidência de efeitos *on-off* e discinesias por sua ação prolongada;
- J Menor contribuição para o estresse oxidativo acelerar as perdas de neurônios dopaminérgicos.

As doses totais diárias de ropinirola e pramipexola são de 1,5-24 mg e 1,5-4,5 mg, respectivamente<sup>12</sup>.

Os inibidores da COMT (tolcapona e a ectopona), usados para redução dos sintomas clínicos de pacientes tratados com carbidopa/levodopa. As doses totais diárias de tolcapona são de 1,5-24 mg e de entacopona são de 600-2.000 mg<sup>12</sup>.

A seleginina (deprenil) é um inibidor seletivo da monoaminoxidase B, acarretando na inibição irreversível da enzima. A enzima monoaminoxidase participa na etapa final de degradação da dopamina e existe sob duas formas, A e B, cada uma com particularidades próprias em relação ao substrato. A isoenzima MAO<sub>B</sub> é a forma predominante no estriado e é responsável pela oxidação da dopamina. Seu uso é recomendado nos estados pouco acentuados de *on-off*. A seleginina é ingerida na dose de 10 mg/dia e quando administrada em combinação com a levodopa, é ingerida nas doses de 5-10mg diárias, prolongando o efeito terapêutico<sup>12</sup>.

A seleginina (10 mg por dia) e rasagilina (1 mg por dia) são úteis como monoterapia na DP, assim como em combinação com levodopa ou agonistas de dopamina. O efeito sobre os sintomas clínicos são muito menores do que o da levodopa, ou de agonistas de dopamina, mas estas drogas possuem efeitos aditivos. Além disso, eles parecem resultar numa desaceleração progressiva da DP<sup>28</sup>.

Rasagilina pode ser a primeira opção de escolha do fármaco. Ela é administrada numa dose única de 1 mg uma vez por dia e, normalmente, não está associada com os efeitos colaterais. Ela irá controlar os sintomas menos graves da doença inflamatória pélvica<sup>28</sup>.

A amantadina, um agente antiviral, tem ação eficiente na DP, possivelmente pelo aumento da liberação neuronal da dopamina. A amantadina pode atuar na liberação ou receptação de dopamina ou por ação anticolinérgica. Após a administração por via oral, o fármaco é rápido e totalmente absorvido ao nível intestinal e distribui-se por todos os tecidos, particularmente pulmão, cérebro e fígado. É menos eficaz do que a levodopa ou a bromocriptina. A amantadina possui efeitos modernos na DP. A amantadina pode ser uma alternativa em pacientes jovens, cognitivamente estáveis, a fim de adiar o tratamento com a levodopa. Uma dose diária total de 100-300 mg em duas ou três tomadas por dia, não podendo ser ultrapassada<sup>11,12,28</sup>.

Os antagonistas muscarínicos diminuem o tremor da DP. Os fármacos usados, por exemplo, bengtropina e o triexifenidil (benzexol), apresentam alguma seletividade no

SNC. Ao lado dos efeitos previsíveis devidos ao bloqueio parassimpático, efeitos adversos incômodos em pacientes idosos são a sedação e confusão<sup>11</sup>.

O uso de fármacos anticolinérgicos está relacionado à presença dos interneurônios colinérgicos nigroestriatais. A acetilcolina possui ações opostas (excitatória) à da dopamina (inibitória) junto a essa área cerebral e, portanto, na DP existiria uma hiperatividade colinérgica em decorrência da diminuição da atividade dopaminérgica. O anticolinérgico mais utilizado é a triexifenidila, cuja ação no parkinsonismo é obtida com doses muito variáveis, dependendo do indivíduo. Outros anticolinérgicos usados no tratamento da DP são a benzotropina e a difenidramina<sup>12</sup>.

Alcaloides derivados da beladona, como atropina e escopolamina, possuem um significado histórico, pois foram os primeiros fármacos utilizados no parkinsonismo para inibir a atividade parassimpática exagerada que o doente parkinsoniano apresentava (salivação, sudorese, hipersecreção sebácea), tendo-se verificado também sua ação sobre a rigidez muscular e na hipocinesia. Usados pela primeira vez no século XIX para o tratamento da DP. A utilização desses fármacos tornou-se anacrônica em decorrência da síntese de novas substâncias, com ação mais específica na sintomatologia parkinsoniana e com menos efeitos adversos. Estudos também mostraram efeitos positivos sobre o repouso e a posição de tremor, acinesia, movimentos motores, mímicas, rigidez muscular e postura. A principal indicação é para o tremor de repouso extrapiramidal<sup>12,28</sup>.

## Epidemiologia

Com o envelhecimento da população, ocorre a formação de um novo aspecto epidemiológico. Tal modificação conduz a um volume crescente de doenças crônicas e degenerativas. A DP está entre as doenças neurodegenerativas de maior incidência em pessoas idosas. Estima-se que, por volta de 2020, mais de quarenta milhões de pessoas no mundo desenvolverão a DP<sup>29</sup>.

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) divulgou dados do CENSO em 2000, que a expectativa de vida aumentou pelo crescimento de 21 % da população acima de 65 anos, propiciando estimar-se uma população de cerca de 200 mil indivíduos com DP<sup>30</sup>. 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. No entanto, 10% dos doentes têm menos de 50 anos e 5% têm menos de 40 anos. Além disso, surgem 36 mil novos casos por ano no país<sup>10</sup>.

Calcula-se que o índice de envelhecimento, ou seja, a relação existente entre idosos e a população de jovens do Brasil, passe de 34,05% em 2015 para 206,16% em 2060. Com o aumento da população idosa o número de casos da Doença de Parkinson aumentará com a mesma proporção<sup>10,30,31</sup>.

A DP é considerada cosmopolita, por não apresentar distinção entre as classes sociais e raças; acomete homens e mulheres, principalmente, após os 65 anos, sendo mais freqüência nos homens. Em alguns casos, a DP pode se manifestar também em homens e mulheres com menos de 40 anos, caracterizando o Parkinsonismo Precoce (PP)<sup>22</sup>. Estima-se que essa doença acometa cerca de 1% da população mundial com mais de 65 anos, representando até 2/3 dos indivíduos que frequentam os grandes centros de doenças do movimento em todo o mundo<sup>22</sup>.

A DP tem impactos maiores no Norte da América e países europeus em comparação com a África ou os países asiáticos, e os homens são 1,5 vezes mais propensos a ter a doença de Parkinson em comparação com as mulheres. Na Malásia, estimativas mostram que cerca de 15.000 a 20.000 pacientes sofrem da DP e este valor é estimado a subir para os próximos séculos<sup>32</sup>.

A doença pode ser menos comum em pessoas negras e asiáticas do que em caucasianos, mas essa diferença pode estar relacionada às diferentes expectativas de vida em vez de diferenças reais relacionadas à etnia. Assim como na prevalência, a incidência de DP em homens é maior do que em mulheres<sup>33,34</sup>.

## 4. CONCLUSÃO

A expectativa de vida da população vem aumentando consideravelmente, predispondo esta às enfermidades neurodegenerativas, como a DP, o necessita de um planejamento em nível de Saúde Pública, já que a doença tende a ocasionar um impacto socioeconômico negativo e na qualidade de vida desses indivíduos.

Assim, considera-se necessário que haja um maior conhecimento acerca da doença e do dia a dia do indivíduo doente, sob um viés interdisciplinar, uma vez que as limitações posturais, respiratórias, fonatórias e nutricionais encontram-se interligadas pelas complexas conexões neuromusculares, o que demanda uma equipe interdisciplinar e integral.

Não possui estudos precisos e epidemiológicos de DP no Brasil, porém, pode-se afirmar pela tendência do aumento da expectativa de vida e crescimento demográfico que esta síndrome tende a aumentar o número de afetados. A incidência e a prevalência ocorre em indivíduos da terceira idade, no entanto devido a vida moderna a qual gera um estresse físico, emocional e alimentação com agrotóxicos relata-se um aumento de casos em pessoas com menos de 65 anos.

É importante o diagnóstico precoce da DP, pois quanto mais cedo à doença é descoberta, mais rapidamente inicia-se o tratamento, permitindo assim que a doença evolua de maneira mais lenta. É necessário, no entanto, estudos que garantam que o retardo no início do tratamento

com levodopa não levaria ao aparecimento mais precoce das complicações da DP, com uma evolução mais desfavorável.

## REFERÊNCIAS

- [1] Carvalho A, Barbirato D, Araujo N, Martins JV, Cavalcanti JLS, Santos TM, Coutinho ES, Laks J, Deslandes, AC. Comparison of strength training, aerobic training, and additional physical therapy as supplementary treatments for Parkinson's disease: pilot study. *Clin. Interv. in Aging.* 10: 183 - 191, 2015.
- [2] Ferreira FV. *Características respiratórias, posturais e vocais na Doença de Parkinson – Estudo de Casos.* 2008. Santa Maria (RS). 125p. Dissertação (Mestrado em Distúrbios da Comunicação Humana). Universidade Federal de Santa Maria (RS).
- [3] Paula RF, Teixeira-Salmela LF, Faria CDCM, Brito PR, Cardoso F. Impact of an exercise program in physical, emotional, and social aspects of quality of life of individuals with Parkinson's disease. *Rev. Mov. Disord.* 21(8): 1073 - 1077, 2006.
- [4] Brêtas JRS, Santos FQ. Oficina de vivência corporal: movimento, reflexão e apropriação de si mesmo. *Rev. Esc. Enferm. Univ. S. Paulo.* 35(3): 242 - 248, 2001.
- [5] Rewar S. A systematic review on Parkinson's Disease (PD). *Ind. J. of Res. in Pharm. and Biotech.* 3(2): 176 - 185, 2015.
- [6] Brasil, Portaria nº 228, de 10 de maio de 2010. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0228\\_10\\_05\\_2010.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0228_10_05_2010.html). Acesso em: 01 de maio de 2018.
- [7] Palheta Neto FX, Targino MN, Peixoto VS, Alcântara FB, Jesus CC, Araújo DC, Marçal Filho EFL. Anormalidades sensoriais: Olfato e paladar. *Arq. Int. Otorrinolaringol.* 15(3): 350 - 358, 2011.
- [8] Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front. in Neuroanat.* 9(91): 1 - 9, 2015.
- [9] Schestatsky P, Zanatto VC, Margis R, Chachamovich E, Reche M, Batista RG, Fricke D, Rieder CRM. Quality of life in a Brazilian sample of patients with Parkinson's disease and their caregivers. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 28(3): 209 - 211, 2006.
- [10] Souza CFM, Almeida HCP, Sousa JB, Costa PH, Silveira YSS, Bezerra JCL. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura. *Rev. Neuroci.* 19(4): 718 - 723, 2011.
- [11] Dale MM, Haylet DG. *Farmacologia condensada.* Tradução da 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 136p.
- [12] DeLucia R, Oliveira-Filho RM, Planeta CS, Gallacci M, Avellar MCW. *Farmacologia Integrada.* 3 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007. 701p.
- [13] Zhang X, Song D, Gu L, Ren Y, Verkhratsky A, Peng L. Decrease of gene expression of astrocytic 5-HT 2B receptors parallels development of depressive phenotype in a mouse model of Parkinson's disease. *Front. in Cel. Neurosci.* 9(388): 1 - 13, 2015.
- [14] Buddhala C, Loftin SK, Kuley BM, Cairns NJ, Campbell MC, Perlmutter JS, Kotzbauer PT. Dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic deficits in Parkinson disease. *An. of Clin. and Transl. Neurol.* 2(10): 949 - 959, 2015.
- [15] Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, Sanislow C, Wang P. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am. J. Psych.* 167(7): 748 - 751, 2010.
- [16] Johnson AM, Grant LM, Schallert T, Ciucci MR. Changes in Rat 50 kHz Ultrasonic Vocalizations During Dopamine Denervation and Aging: Relevance to Neurodegeneration. *Cur. Neuropharmac.* 13(2): 211 - 219, 2015.
- [17] Behlau M, Azevedo R, Pontes P. Conceito de voz normal e classificação das disfonias. In: Behlau, M. *Voz: o livro do especialista.* Rio de Janeiro: Revinter. 1(1): 53 - 84, 2001.
- [18] Costa HO, Matias C. O impacto da voz na qualidade de vida da mulher idosa. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 71(2): 172 - 178, 2005.
- [19] Carod-Artal FJ, Vargas AP, Martinez-Martin P. Determinants of quality of life in brazilian patients with Parkinson's Disease. *Rev. Mov. Disord.* 22(10): 1408 - 1415, 2007.
- [20] Habermann B, Davis LL. Lessons learned from a Parkinson's disease caregiver intervention pilot study. *Appl. Nurs. Res.* 19(4): 212 - 215, 2006.
- [21] Navarro-Peternella FM, Marcon SS. A convivência com a doença de Parkinson na perspectiva do parkinsoniano e seus familiares. *Rev. Gaúcha Enferm.* 31(3): 415 - 422, 2010.
- [22] Steidl SEM, Ziegler JR, Ferreira FV. Doença de Parkinson: Revisão Bibliográfica. *Rev. Bras. Ci. Saúde.* 8(1): 115 - 129, 2007.
- [23] Moreira CS, Martins KFC, Neri VC, Araújo PG. Doença de Parkinson: como diagnosticar e tratar. *Rev. Cient. Fac. Med. Campos.* 2(2): 19 - 29, 2007.
- [24] Almeida MHM & Cruz GA. Intervenções de terapeutas ocupacionais junto a idosos com doença de Parkinson. *Rev. Ter. Ocup. Univ. S. Paulo.* 20(1): 29 - 35, 2009.
- [25] Borella MP, Sacchelli T. Os efeitos da prática de atividades motoras sobre a neuroplasticidade. *Rev. Neuroci.* 17(2): 161 - 169, 2009.
- [26] Quattrocchi CC, Pandis MF, Piervincenzi C, Galli M, Melgari JM, Salomone G, Sale P, Mallio CA, Carducci F, Stocchi F. Acute Modulation of Brain Connectivity in Parkinson Disease after Automatic Mechanical Peripheral Stimulation: A Pilot Study. *Plos One.* 10(10): 1 - 19, 2015.
- [27] King LA, Peterson DS, Mancini M, Carlson-Kuhta P, Fling BW, Smulders K, Nutt JG, Dale M, Carter J, Winters-Stone KM, Horak FB. Do cognitive measures and brain circuitry predict outcomes of exercise in Parkinson Disease: a randomized clinical trial. *BMC Neurol.* 15 (218): 2 - 8, 2015.
- [28] Volc D. Idiopathic Parkinson's disease – pharmacological therapies. *Hamdan Med. J.* 9(2): 117 - 122, 2016.
- [29] Vieira GP. Realidade virtual na reabilitação física de pacientes com Doença de Parkinson. *J. Hum. Growth. Dev.* 24(1): 31 - 41, 2014.
- [30] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, *Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060.* Disponível em: [https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2013/default\\_tab.shtm](https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tab.shtm). Acesso em: 01 de maio de 2018.
- [31] Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey

- in Brazil (The Bambui study). *Rev. Mov. Disord.* 21(6): 800 - 808, 2006.
- [32] Oung QW, Muthusamy H, Lee HL, Basah SN, Yaacob S, Sarillee M, Lee CH. Technologies for assessment of motor disorders in Parkinson's disease: A review. *Sensors.* 15(9): 21710 - 21745, 2015.
- [33] Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology.* 5(6): 525-535, 2006.
- [34] Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology.* 26(1): 1-58, 2011.