



A doença de Parkinson (DP) ou Mal de Parkinson, é uma doença degenerativa, crônica e progressiva, que acomete em geral pessoas idosas. Ela ocorre pela perda de neurônios do SNC em uma região conhecida como substância negra (ou nigra). Os neurônios dessa região sintetizam o neurotransmissor dopamina, cuja diminuição nessa área provoca sintomas principalmente motores.

Entretanto, também podem ocorrer outros sintomas, como depressão, alterações do sono, diminuição da memória e distúrbios do sistema nervoso autônomo. Os principais sintomas motores se manifestam por tremor, rigidez muscular, diminuição da velocidade dos movimentos e distúrbios do equilíbrio e da marcha.

1. RESUMO HISTÓRICO No ano de 1817, um médico inglês chamado James Parkinson, membro do Colégio Real de Cirurgiões, e homem bastante culto para a sua época, publicou sua principal obra: Um ensaio sobre a paralisia agitante, no qual descreveu os principais sintomas de uma doença que futuramente viria a ser chamada pelo seu nome.

Charcot igualmente, desempenhou um papel decisivo na descrição da doença, descrevendo a rigidez, a micrografia e a disartria, e discordando de Parkinson quanto a presença de paralisia. Foi também o responsável pela introdução da primeira droga eficaz.

Com relação aos fatos históricos relacionados com seu tratamento, sabe-se que das várias tentativas do passado, drogas anticolinérgicas derivadas da beladona, introduzidas por Charcot no final do século passado, foram as primeiras que tiveram alguma eficácia reconhecida. Contudo, apenas no final dos anos 50, observou-se um progresso real, através de um estudo feito na Suécia onde ofereceu-se levodopa para ratos intoxicados por reserpina que desenvolveram parkinsonismo.

Observou-se uma melhora expressiva da motricidade desses ratos. A descoberta da levodopa foi o prenúncio da revolução observada na década seguinte. No princípio dela, Ehringer e Hornykiewicz afirmaram que o parkinsoniano devia-se à não-produção de dopamina pela substância negra mesencefálica. Na segunda metade desta década, Cotzias e Birkmayer, de modo independente, sugeriram o tratamento da doença de Parkinson com a forma levógira da dopamina (levodopa).

A introdução desta droga provocou um impacto marcante, com radicais mudanças na vida dos seus sofredores e influenciando inclusive o prognóstico até então sombrio. Seres humanos petrificados e tremulantes nos seus leitos, sob ação desta droga voltaram a usufruir de uma existência digna, fato que foi muito bem exemplificado no filme "Tempo de Despertar", estrelado pelo Robert de Niro.

2. CAUSAS: Sabe-se que os sintomas da doença devem-se à degeneração dos neurônios da substância negra, no entanto, na maioria das vezes, é desconhecido o motivo que leva a essa degeneração.

A DP é apenas uma das formas, embora a mais freqüente, de parkinsonismo. O termo parkinsonismo refere-se a um grupo de doenças que apresentam em comum os mesmos sintomas, associados ou não a outras manifestações neurológicas. A DP é também chamada de parkinsonismo primário ou idiopático porque é uma doença para a qual nenhuma causa conhecida foi identificada. Por outro lado, diz-se que um parkinsonismo é secundário quando uma causa pode ser identificada ou quando está associada a outras doenças degenerativas.

Cerca de 2/3 de todas as formas de parkinsonismo correspondem à forma primária.

O fator genético exerce influência, mas em números, é pouco representativo neste mal.

Os fatores que podem desencadear a síndrome parkinsoniana ou parkinsonismo, são: a) Uso exagerado e contínuo de medicamentos. Um exemplo de substância que pode causar parkinsonismo é a cinarizina, usada freqüentemente para aliviar tonturas e melhorar a memória, a qual pode bloquear o receptor que permite a eficácia da dopamina.

b) Trauma craniano repetitivo. Os lutadores de boxe, por exemplo, podem desenvolver a doença devido às pancadas que recebem constantemente na cabeça. Isso pode afetar o bom funcionamento cerebral.

c) Isquemia cerebral. Quando a artéria que leva sangue à região do cérebro responsável pela produção de dopamina entope, as células param de funcionar.

d) Freqüentar ambientes tóxicos, como indústrias de manganês (de baterias por exemplo), de derivados de petróleo e de inseticidas.

3. EXPLICAÇÃO SOBRE A SUBSTÂNCIA NEGRA: O sistema nervoso é formado por células (neurônios) que estão conectados entre si através de sinapses (espaços intercelulares) entre seus prolongamentos (dendritos e axônios). A disposição dos neurônios assemelha-se a uma rede, onde uma região pode comunicar-se com outra através de neurotransmissores, que são substâncias ou moléculas produzidas no corpo celular e transportadas através do axônio até a sinapse. O neurotransmissor pode excitar (ativar) ou inibir o neurônio subsequente.

A substância negra mesencefálica é chamada assim porque os neurônios localizados no mesencéfalo que a constituem contêm o pigmento escuro melanina, o qual é produzido juntamente com a dopamina. Dessa forma, em um corte do cérebro, esta região se apresentará como uma mancha escura. A substância negra está conectada através de sinapses, com outro grupo de neurônios que constituem os gânglios da base.

Os gânglios da base são conjuntos de corpos neuronais localizados no interior do hemisfério cerebral, cujos principais componentes são o núcleo caudado, o putâmen, o globo pálido, o núcleo subtalâmico e a própria substância negra. O núcleo caudado, o putâmen e o globo pálido, podem ser chamados em seu conjunto como corpo estriado, e estão intimamente relacionados entre si, participando do controle da postura e do movimento. A dopamina produzida na substância negra funciona como neurotransmissor inibitório no corpo estriado. Quando um movimento é iniciado pelo córtex cerebral, os impulsos são transmitidos para o corpo estriado e dali podem seguir dois caminhos. Quando o movimento é desejado, os neurônios do corpo estriado aumentam a atividade de neurônios talâmicos e do córtex cerebral, facilitando a execução dos movimentos.

No entanto, se o movimento for indesejado, ocorre ativação dos neurônios da substância negra, que inibem as células talâmicas e corticais, inibindo os movimentos. Na Doença de Parkinson, há uma diminuição das concentrações de dopamina, por isso o corpo estriado tornar-se excessivamente ativo, dificultando o controle dos movimentos pela pessoa acometida.

4. SINTOMAS: A progressão dos sintomas é usualmente lenta mas a velocidade com que essa progressão se desenvolve é bastante variável em cada caso. Os primeiros sintomas da DP têm início de modo quase imperceptível e progredem lentamente o que faz com que o próprio paciente ou seus familiares não consigam identificar o início preciso das primeiras manifestações.

O primeiro sinal pode ser uma sensação de cansaço ou mal estar no fim do dia. A caligrafia pode se tornar menos legível ou diminuir de tamanho, a fala pode se tornar mais monótona e

menos articulada. O paciente freqüentemente torna-se deprimido sem motivo aparente. Podem ocorrer lapsos de memória, dificuldade de concentração e irritabilidade. Dores musculares são comuns, principalmente na região lombar.

Muitas vezes, amigos ou familiares são os primeiros a notar as primeiras mudanças: um braço ou uma perna movimenta-se menos do que o outro lado, a expressão facial perde a espontaneidade (como se fosse uma máscara), diminui a freqüência com que a pessoa pisca o olho, os movimentos tornam-se mais vagarosos, a pessoa permanece por mais tempo em determinada posição e parece um tanto rígida.

À medida que a doença progride, aparecem outros sintomas. O tremor é geralmente o primeiro a ser notado pelo paciente e acomete primeiramente um dos lados, usualmente uma das mãos, mas pode se iniciar em um dos pés. Segurar um objeto ou ler o jornal podem se tornar atividades árduas. O tremor é mais intenso quando o membro encontra-se em repouso ou durante a marcha e desaparece quando em movimento. Para a maioria dos pacientes, o tremor é o principal motivo que os leva a procurar pela primeira vez ajuda médica.

Os sintomas da doença de Parkinson variam de pessoa para pessoa. Algumas pessoas podem apresentar sintomas graves, enquanto outras apresentam apenas alguns sintomas leves. No início, os sintomas da doença de Parkinson podem afetar apenas um lado do corpo. Mais tarde, freqüentemente, ambos os lados são afetados. Em geral, os sintomas mudam com o passar do tempo - A memória e o raciocínio são geralmente afetados.

O diagnóstico de DP persiste sendo feito essencialmente em bases clínicas. Tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural de intensidades variáveis individualmente, são os sinais e sintomas clássicos. Os sintomas são:

a) Tremor: a mão ou o braço treme. O tremor também pode afetar outras áreas, como a perna, o pé ou o queixo. Esse tremor pára durante o sono e diminui no movimento.

Caracteristicamente ele inicia assimetricamente, acometendo a extremidade de um dos membros superiores à freqüência de 4-5 ciclos por segundo. Pode ser comparado com o movimento exibido por caixas de banco, quando estão contando dinheiro.

b) Rigidez: acontece porque os músculos não recebem ordem para relaxar. Pode causar dores musculares e postura encurvada.

c) Bradicinesia: movimentos lentos. Iniciar movimentos exige um esforço extra, causando problemas para levantar de cadeiras e de camas. O andar pode limitar-se a passos curtos e arrastados. Pessoas com esta doença às vezes sentem-se "congeladas", incapazes de mover-se. As expressões faciais e o balançar os braços enquanto caminha tornam-se mais vagarosos ou ausentes.

d) Alteração no equilíbrio: a pessoa anda com a postura levemente curvada para frente, podendo causar cifose ou provocar quedas (para frente ou para trás).

e) Voz: a pessoa passa a falar baixo e de maneira monótona.

f) Escrita: a caligrafia torna-se tremida e pequena.

g) Artralgia: será encontrada na imensa maioria dos pacientes com DP que já desenvolveram algum grau de rigidez muscular. Além disso, os pacientes com DP tendem a exteriorizar níveis de osteoporose superiores àquela detectada em uma população de igual faixa etária. Nestes pacientes, a melhor alternativa para minimizar os efeitos da osteoporose, é a melhoria do seu status motor através terapia anti-parkinsoniana apropriada.

h) Sistema Digestivo e Urinário: Deglutição e mastigação podem estar comprometidas. Uma vez que os músculos utilizados na deglutição podem trabalhar de modo mais lento, pode haver acúmulo de saliva e alimento na boca fazendo o paciente engasgar ou derramar saliva pela

boca. Além disso, alterações urinárias e constipação intestinal podem ocorrer pelo funcionamento inadequado do sistema nervoso autônomo.

Alguns pacientes apresentam certa dificuldade para controlar o esfíncter da bexiga antes de uma micção iminente (urgência urinária) enquanto que outros têm dificuldade para iniciar a micção. A obstipação intestinal, ou prisão de ventre, ocorre porque os movimentos intestinais são mais lentos mas outros fatores tais como atividade física limitada e dieta inadequada também podem ser responsáveis.

i) Determinados movimentos involuntários automáticos, são gradualmente abolidos durante a evolução da DP. As pálpebras, por exemplo, ficam indolentes, piscando cada vez menos.

j) Braços que não balançam ao deambular (andar): resulta em uma marcha típica. No início da doença é comum que apenas um braço se movimente enquanto o outro fica imóvel.

Posteriormente, ambos tornam-se imóveis.

k) Depressão e déficit cognitivo: A depressão é um sintoma bastante freqüente e pode ocorrer cedo na evolução da doença, mesmo antes dos primeiros sintomas serem notados.

Provavelmente relacionada à redução de um neurotransmissor chamado serotonina.

Alterações emocionais são comuns. Pacientes podem sentir-se inseguros e temerosos quando submetidos a alguma situação nova. Podem evitar sair ou viajar e muitos tendem a retrair-se e evitar contatos sociais. Alguns perdem a motivação e tornam-se excessivamente dependentes de familiares. Alterações da memória, geralmente na forma de "esquecimentos" ou "brancos" momentâneos são comuns.

O raciocínio torna-se mais lento e pode haver dificuldades específicas em atividades que requerem organização espacial. Entretanto, de modo geral, as funções intelectuais e a capacidade de julgamento estão preservadas.

Um critério importante para se diferenciar a genuína doença de Parkinson de outras formas de parkinsonismo, é a resposta a levodopa. Salvo raras exceções, os indivíduos com DP responderão favoravelmente ao medicamento, o que nem sempre ocorre no parkinsonismo secundário. No entanto, a melhora do quadro clínico de um indivíduo na fase inicial de DP, onde geralmente se observa apenas leve tremor unilateral pode não ser verificada e não está indicada.

5. TRATAMENTO: Podemos dividir as estratégias de tratamento da DP em (1) medidas não-farmacológicas, (2) medidas farmacológicas e (3) tratamento cirúrgico.

As medidas não-farmacológicas compreendem uma série de hábitos e medidas de valor especial na DP por minimizar algumas de suas complicações. Devemos deixar claro que estas medidas não atenuam a gravidade da doença ou impedem sua progressão, mas mantém o indivíduo melhor preparado para enfrentar as alterações orgânicas e psicológicas decorrentes da consunção e insuficiência motora típicas desta enfermidade. Tais medidas são: (i) a educação, (ii) o tratamento de suporte, (iii) o exercício e (iv) nutrição.

O paciente precisa ser informado da natureza de sua doença, sua causa e a relação com o tratamento a ser instituído.

O suporte psicológico médico e familiar deve ser estimulado. Metade dos pacientes com DP desenvolvem depressão, que será tratada com anti-depressivos (preferencialmente os tricíclicos) e/ou terapia de apoio. Outras alternativas valorosas são os grupos de apoio, o aconselhamento financeiro (quando a enfermidade acomete o principal responsável pelo orçamento familiar) e a terapia ocupacional.

Sabe-se que a DP não se restringe apenas a transtornos da motricidade; alterações psíquicas decorrentes tanto da dificuldade em se iniciar movimento, quanto das mudanças

neuroquímicas induzidas por deficiência de dopamina ou pela ação dos medicamentos utilizados e pela nova visão que o paciente tem do meio, são responsáveis pela grande prevalência de depressão reativa entre estes indivíduos.

Por estes motivos, não devemos delegar todas as tarefas de suporte, inclusive psicológico, a outros profissionais e esquecer o papel fundamental do médico. Uma sólida relação entre um profissional seguro, confiante e empático, que demonstre estar efetivamente preocupado com o paciente e aqueles que o cercam; animando, esclarecendo e reconfortando durante as consultas, tem uma eficácia tão ou mais poderosa que as drogas antidepressivas.

Por um outro lado, exercícios não impedem a progressão da doença, mas mantém um estado de funcionamento muscular e osteo-articular conveniente. Nós já sabemos que anos de evolução de rigidez e bradicinesia produzem alterações patológicas ósseas (osteoporose e artrose) responsáveis por uma incapacidade funcional ainda mais limitante. Além disso, o bom impacto dos exercícios sobre a disposição e o humor são pontos favoráveis a esta terapia. Desnutrição e perda de peso são observados em grande parcela dos pacientes. Nenhuma dieta especial é necessária nos quadros leves e moderados, além do cuidado em se ter refeições saudáveis e balanceadas, indistinguíveis das que seriam convenientes a todos nós. Boas refeições, ricas em cálcio e fibras, produzem um melhor estado orgânico, bem-estar geral, prevenção de osteoporose e de constipação intestinal.

Na doença avançada, as proteínas ingeridas geram na luz intestinal aminoácidos que competem com a absorção da levodopa. Esta competição leva a uma absorção errática da l-dopa e níveis séricos inconstantes, o que contribui para o agravamento das flutuações motoras. Neste estágio, dieta hipoproteica está indicada. Este programa alimentar na verdade não diminui o aporte proteico, mas o concentra nas refeições após as 18:00 horas. Assim, a dieta com baixo teor de proteínas ao longo do dia não interfere na absorção de levodopa, e o equilíbrio nutricional pode ser reestabelecido à noite.

Considerando as alternativas farmacológicas disponíveis, pode-se afirmar que o arsenal medicamentoso antiparkinsoniano da atualidade, limita-se as seguintes opções:

- Selegilina
- Amantadina
- Anticolinérgicos
- Levodopa
- Agonistas dopaminérgicos.

Quanto a levodopa, inicialmente frisamos que continua sendo a principal forma de tratamento da doença de Parkinson idiopática. Seu emprego associa-se a menor morbi-mortalidade, e virtualmente todos os pacientes beneficiar-se-ão de seu uso. Por quase trinta anos, tem sido administrada a milhões de pacientes com DP. No princípio era empregada pura, e altas doses enterais eram necessárias para que uma ínfima parcela atingisse o SNC.

Além disso, a rápida conversão periférica de l-dopa em dopamina pela dopa-descarboxilase, resultava em desagradáveis efeitos colaterais, como náuseas, vômitos e hipotensão ortostática. Porém, com o passar dos anos, descobriram-se substâncias antagônicas de dopa-descarboxilase, permitindo que doses menores fossem utilizadas e maior eficácia terapêutica obtida.

Inibidores de dopa-descarboxilase estão em voga desde há cerca de 30 anos, sendo mister reconhecer o papel histórico que tiveram na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com DP. Dois deles estão disponíveis em produtos comerciais associados à levodopa e são

oferecidos mundialmente: carbidopa (Sinemet®) e benzerazida (Prolopa®).

Porém, a vulnerabilidade da levodopa fica patente quando se contempla os graves sintomas neuro-psiquiátricos associados com seu uso prolongado.

MANUSEIO DAS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO USO CRÔNICO DE L-DOPA O uso crônico de doses terapêuticas de levodopa provoca, inevitavelmente, os efeitos colaterais: (i) flutuações motoras, (ii) discinesias e (iii) distúrbios psiquiátricos. Estes péssimos efeitos da terapia prolongada, geralmente remitem após suspensão do medicamento ou redução da dose. Curiosamente, não há evidências experimentais de verdadeira toxicidade por levodopa em pesquisas in vivo. De fato, o que se tem notado é que este intrigante fármaco possui propriedades químicas neuroprotetoras⁶². Entretanto, o surgimento destes transtornos após períodos variáveis de tempo, é um fato inequívoco e deve dar lugar a consideração sobre as vantagens da continuidade da levodopoterapia.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DOENÇA DE PARKINSON A abordagem cirúrgica da doença de Parkinson tem quase um século. Portanto, muito antes da introdução de medicação dopaminérgica, cirurgias já eram executadas para tratar tremor, rigidez e bradicinesia, com graus variáveis de sucesso.

O tratamento cirúrgico da DP pode ser dividido em três categorias maiores: (a) técnicas lesionais, (b) estimulação cerebral e (c) transplantes.

Técnicas lesionais 1. A talamotomia é uma técnica indicada no tremor. Pode proporcionar uma redução de 80% da intensidade do tremor, em especial se este for predominante em um dimídio. As complicações incluem apraxia do membro superior, disartria, disfagia, abulia⁷³, distúrbios da fala e da linguagem, principalmente nas intervenções bilaterais⁷¹.

2. A palidotomia estereotáctica do globo pálido interno é o procedimento cirúrgico de escolha no tratamento de discinesias induzidas por levodopa, promovendo uma notável melhora deste sintoma. Há relatos de complicações como disfunção cognitiva, disfagia, disartria, hemianopsia lateral homônima, hemiparesia transitória, abscesso intracraniano e hemorragia subcortical e palidal.

Estimulação cerebral profunda (ECP) Há uma grande semelhança nos efeitos clínicos obtidos com lesão cirúrgica e estímulo cerebral profundo. Tal fato sugere que a estimulação elétrica crônica atue de forma a romper ou inibir a atividade neuronal.

Além de ser um método seguro, a estimulação cerebral profunda possui a vantagem de poder ser regulada ou mesmo suspensa, ao contrário das técnicas lesionais. Da mesma forma, não impede que o paciente possa futuramente obter proveito de novas abordagens.

O eletrodo, sustentado por uma bateria subcutânea que dura de 3 a 5 anos, pode ser implantado no núcleo subtalâmico ou no globo pálido interno. Há certa evidência de que a estimulação do núcleo subtalâmico produza melhores resultados. Ao atenuar as discinesias, a estimulação subtalâmica permite o aumento da dose de levodopa e melhorar os sintomas parkinsonianos.

Independentemente da ação da levodopa, melhora da bradicinesia e do tremor pode ser observada⁷⁹⁻⁸¹. As complicações encontradas são disartria e alterações do equilíbrio⁸². O alto custo desta forma de tratamento é um de seus principais fatores limitantes. Além disso, a estimulação cerebral profunda é um método recente e seus benefícios e riscos concretos ainda não foram satisfatoriamente analisados.

Transplante O auto-transplante de células da medula adrenal, como repositório da depleção dopaminérgica nigro-estriatal foi abandonado, devido à indiferença de seus resultados, reflexo da curta sobrevivência das células transportadas no núcleo caudado ou putâmen.

Uma alternativa recente muito mais atraente e que vem obtendo resultados gratificantes é o alotransplante de células medulares adrenais ou mesencefálicas de fetos, sendo o último o local mais pesquisado.