

TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

FRANCISCO CARDOSO*

RESUMO - Doença de Parkinson (DP) é a causa mais freqüente de parkinsonismo em nosso meio, responsável por 58% dos casos. Devem-se excluir outras causas, como uso de drogas antidopaminérgicas (20% dos casos). Levodopa é o agente mais importante para o tratamento de DP. Há controvérsia sobre quando se introduzir esta droga mas deve-se reservá-la para quando surgir substancial comprometimento funcional. Drogas acessórias são anticolinérgicos, úteis para o tremor; amantadina, para bradicinesia e rigidez; e agonistas dopaminérgicos que ajudam no manuseio de complicações da levodopa. A selegelina tem discreta ação sintomática e possível ação neuroprotetora. O tratamento de DP pode ser complicado por falha primária, falha secundária e problemas do uso da levodopa. A falha primária pode ser causada por uso de agentes antidopaminérgicos, presença de tremor de repouso severo ou erro diagnóstico. A causa mais comum de falha secundária é progressão da DP. As principais complicações do uso da levodopa são flutuações e discinesias. Outros problemas comuns são disautonomia, depressão, psicose e demência. Fenomenologia e manuseio destas complicações são discutidos. Perspectivas futuras incluem cirurgias para reversão de patologia.

PALAVRAS-CHAVE: parkinsonismo, doença de Parkinson, levodopa, discinesia, flutuação.

Treatment of Parkinson's disease

SUMMARY - Parkinson's disease (PD) accounts for 58% of patients with Parkinsonism. The second most common cause is drug-induced Parkinsonism, diagnosed in 20% of patients. Levodopa remains as the mainstay of PD treatment. Although there is controversy regarding the timing for beginning levodopa, it should be used when the patient develops significant disability. Other drugs that may be used are anticholinergic agents, useful for tremor; amantadine, for rigidity and bradykinesia; dopamine agonists, for the management of levodopa complications; and selegeline which may be a neuroprotector agent. Problems in the management of PD include primary failure, secondary failure and levodopa complications. Antidopaminergic drugs, severe rest tremor and diagnosis error may lead to primary failure. Progression of PD is the most common explanation for secondary failure. The most important levodopa therapy complications are dyskinesias and fluctuations. Other common problems are dysautonomia, depression, psychosis and dementia. The author discusses the phenomenology and management of these complications. Future perspectives include brain repair surgeries.

KEY-WORDS: parkinsonism, Parkinson's disease, levodopa, dyskinesia, fluctuation.

Antes de se iniciar o tratamento para doença de Parkinson (DP), é necessário que se tenha segurança quanto ao diagnóstico. Neste sentido, é importante fazer a distinção entre DP e síndrome parkinsoniana ou parkinsonismo (PA). Clinicamente, PA é diagnosticado quando em um paciente se reconhecem pelo menos dois dos seguintes sinais: tremor de repouso, rigidez, bradicinesia ou instabilidade postural. Sob o ponto de vista neuroquímico, PA corresponde a uma deficiência de dopamina no sistema nigro-estriatal. Apesar da existência de variações entre indivíduos, é necessária uma redução de cerca de 80% dos níveis de dopamina no corpo estriado para que PA torne-se

* Professor Assistente, Clínica de Distúrbios do Movimento (CDM), Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Aceite: 18-agosto-1994.

Tabela 1. Etiologia em 133 casos consecutivos de parkinsonismo.

ETIOLOGIA	N
Doença de Parkinson	78 (58,65%)
Drogas antidopaminérgicas	27 (20,30%)
Vascular	8 (6,00%)
Atrofia de múltiplos sistemas	7 (5,30%)
Doença de Wilson	3 (2,30%)
Doença de Alzheimer	2 (1,50%)
Neuroacantocitose	2 (1,50%)
Atrofia palidal	1 (0,75%)
Degeneração córtico-basal ganglionar	1 (0,75%)
Doença de corpos de Lewy difusos	1 (0,75%)
Doença de Machado-Joseph	1 (0,75%)
Paralisia supranuclear progressiva	1 (0,75%)
Hidrocefalia de pressão normal	1 (0,8%)

paciente desenvolve PA caracterizado pela presença de tremor de repouso, assimetria (sinais mais marcados em um hemisfério) e sem sinais atípicos¹⁵. A Tabela 2 contém uma relação dos achados cuja presença indicam que uma afecção outra que DP é responsável pelo PA. Não se pode ignorar o fato, porém, que, no presente, o único modo de se confirmar o diagnóstico de DP é através do achado de perda de neurônios nos núcleos pigmentados do tronco encefálico (sobretudo na parte dorso-lateral da porção compacta da substância negra) e presença de corpos de Lewy nos neurônios sobreviventes^{14,26}. Embora não seja o objetivo deste texto discutir detalhes da etiologia de PA, a Tabela 3 lista as diversas causas de síndrome parkinsoniana.

Uma vez tendo-se segurança do diagnóstico de DP, o passo seguinte é definir o impacto da doença sobre o desempenho das atividades diárias do paciente. Deve-se, então, inquiri-lo pormenorizadamente sobre sua capacidade de falar, alimentar-se, deglutir, levantar-se da cadeira, vestir-se, manter higiene pessoal, escrever, rolar na cama, andar e trabalhar. Conforme o resultado deste questionário, pode-se determinar que um paciente recém-diagnosticado com DP se enquadra em uma categoria sem e com prejuízo funcional.

TERAPÊUTICA INICIAL

Pacientes com prejuízo funcional

Nos pacientes que já se apresentam com prejuízos funcionais, especialmente se há risco para manutenção do emprego, a terapêutica de escolha é a reposição de dopamina com levodopa combinada a um inibidor da dopa-decarboxilase que não penetra na barreira hemato-encefálica. A função deste último é impedir a conversão periférica de levodopa em dopamina, para prevenir a ocorrência de efeitos colaterais como náusea, vômito e hipotensão postural além reduzir a dosagem da droga que o paciente precisa ingerir¹⁹. Em nosso meio há duas opções de inibidor desta enzima, carbidopa (presente na composição do Sinemet®) usada nos EUA, e benserazida (encontrada no Prolopa®), disponível na Europa. Não há evidências de superioridade de uma forma sobre a outra.

cl clinicamente aparente²⁰. A partir destas definições fica claro que PA é um diagnóstico sindrômico. Uma vez reconhecida sua existência, torna-se necessário estabelecer a etiologia. Em estudos realizados no Canadá²⁶ e Inglaterra¹⁴, DP é responsável por cerca de 75% dos casos de PA. Na Clínica de Distúrbios de Movimento do Hospital das Clínicas da UFMG (CDM-UFMG), este número cai para cerca de 60%. Esta diferença é explicada pela alta porcentagem de pacientes com PA induzido por drogas antidopaminérgicas em nosso meio. A Tabela 1 traz a lista de causas de PA em 133 pacientes consecutivos examinados na CDM-UFMG. Entretanto, dezenas de condições podem cursar com PA. Sumariamente, o diagnóstico de DP é sugerido quando um

Tabela 2. Sinais atípicos em doença de Parkinson.

Ausência de tremor de repouso
Doença simétrica
Oftalmoparesia
Instabilidade postural precoce
Disautonomia
Sinais piramidais
Ataxia
Demência precoce
Psicose não relacionada com levodopa
Estado de múltiplos infartos
Apraxia
Sinal do membro alienígena

Tabela 3. Classificação etiológica de parkinsonismo.

1. Parkinsonismo idiopático (DP)

2. Parkinsonismo secundário

Induzido por droga

Bloqueadores de receptores dopaminérgicos
 Depletore de dopamina
 Bloqueadores de canal Ca⁺ (flunarizina, cinarizina)
 Amiodarona, Lítio, Metildopa

Hemiatrofia-hemiparkinsonismo

Hidrocefalia de pressão normal e não-comunicante

Hipóxia

Infecções

SIDA
 Doença por prions
 Fungo
 Doença de inclusão hialina intracitoplasmática
 Parkinsonismo pós-encefálico
 Panencefalite esclerosante subaguda

Metabólito

Insuficiência hepática crônica
 Hipocalcemia

Parkinsonismo paraneoplásico

Siringomesencefalia

Toxinas

Dissulfeto de carbono
 Monóxido de carbono
 Cianureto
 Dissulfiram
 Etanol
 Metanol
 Manganês
 MPTP

Trauma

Tumor

Vascular

Múltiplos infartos
 Doença de Binswanger
 Parkinsonismo da metade inferior do corpo

3. Síndromes de Parkinsonismo-Plus

Doença de Alzheimer-parkinsonismo

Degeneração córtico-basal ganglionar (DCBG)

Atrofia de múltiplos sistemas

Síndrome de Shy-Drager
 Atrofia olivo-ponto-cerebelar
 Degeneração nigro-estriatal

Parkinsonismo-demência-esclerose lateral amiotrófica

Atrofia palidal progressiva

4. Doenças hereditárias

Lipofuscinose ceróide neuronal

Doença de Hallervorden-Spatz

Doença de Segawa

Doença de Machado-Joseph

Necrose estriatal

Neuroacantocitose

Síndrome de demência talâmica

Doença de Wilson

Parkinsonismo-distonía ligado ao X

Existe, ainda, a combinação levodopa/carbidopa com liberação retardada (Cronomet[®]). Na experiência do autor, a maioria dos portadores de DP apresentará significativa melhora dos sintomas com o uso de 375 mg/dia de levodopa. Esta dosagem deve ser alcançada gradualmente, para reduzir a possibilidade de ocorrência de efeitos colaterais dopaminérgicos, sobretudo intolerância gastrointestinal. Mesmo tomando-se este cuidado, é comum a ocorrência de náusea e vômito. Nesta circunstância o único agente antiemético que não piora o PA é domperidona (dosagem de até 80 mg/dia) pois é um bloqueador de receptor dopaminérgico que não penetra a barreira hemato-encefálica²². Um dos argumentos em favor do uso inicial de preparação de levodopa com liberação retardada é que esta forma agiria de modo mais fisiológico por manter níveis de levodopa mais constantes, simulando o comportamento do sistema nigro-estriatal, que libera dopamina de modo tônico e não fásico^{8,19}. Independente de preparação escolhida, a dosagem de manutenção deve ser a menor possível que produza melhora da capacidade funcional do paciente.

Além de levodopa, outras drogas podem ter lugar no início da terapêutica de DP. Em pacientes cujo PA é caracterizado por tremor acentuado, anticolinérgicos podem ser úteis. Estas drogas, porém, requerem muita cautela ao serem usadas 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. O autor usualmente utiliza trihexifenidil, em dose inicial de 1 mg duas vezes ao dia que é aumentada para 2 mg três vezes ao dia em um período de 4 semanas. Outros anticolinérgicos, como o biperideno, podem também ser utilizados. Outra possibilidade terapêutica é iniciar o tratamento com a associação de levodopa e agonista dopaminérgico. Alguns estudos^{27,28} indicam que esta estratégia reduz a incidência de complicações do uso de levodopa. Entretanto, recentemente Weiner e colaboradores³³ não encontraram este efeito protetor.

Pacientes sem prejuízo funcional

Há muita controvérsia quanto a iniciar ou não levodopa nestes pacientes^{7,10}. A maioria dos especialistas em Distúrbios dos Movimentos concorda que é mais apropriado retardar a introdução desta droga para uma situação na qual a DP cause um impacto funcional maior^{19,33}. Alguns justificam esta conduta argumentando que a levodopa é tóxica, sendo responsável pelo “estresse oxidativo”, gerando radicais livres, presumivelmente responsáveis pela morte de neurônios nigrais. Esta redução da população celular na substância negra conduziria ao aparecimento de complicações de levodopaterapia, como discinesias e flutuações¹⁰. Outros, porém, crêem que a perda de neurônios nigrais é uma consequência da inexorável progressão da DP, não relacionada etiopatogenicamente com o uso de levodopa^{7,19,33}. A despeito desta controvérsia não resolvida, não há dúvidas que a levodopa age como desencadeante dos problemas antes mencionados, o que justifica retardar sua introdução.

Pacientes que se apresentam com pequeno prejuízo funcional mas incomodados apenas por tremor de repouso são bons candidatos a anticolinérgicos. Posologia e precauções ao usar estas drogas já foram discutidos anteriormente. Nas situações em que bradicinesia e rigidez são os principais problemas mas não incapacitam o paciente, amantadina (Mantidan[®]) pode ser uma opção terapêutica útil. O mecanismo de ação desta droga persiste ainda pouco compreendido mas ela parece aumentar a liberação de dopamina pré-sináptica além de haver uma presumível ação anticolinérgica discreta¹². Na primeira semana o paciente deve usar 100 mg/dia enquanto a dose de manutenção usual é 100 mg duas vezes ao dia. O efeito colateral mais comum é pigmentação rósea e indolor do calcanhar, acompanhada de discreto edema; mas, pacientes geriátricos podem apresentar confusão mental e alucinações. Embora a amantadina seja eficaz e segura, em porcentagem expressiva dos pacientes sua ação desaparece ao final de três meses de uso.

Selegelina ou l-deprenil, um inibidor da monoamino oxidase B (MAO-B), é também uma opção para terapêutica inicial no tratamento de DP. O achado que seu uso em pacientes com estágios

iniciais de DP retarda a necessidade de introdução de levodopa^{23,31} foi inicialmente atribuído a uma desaceleração da progressão da doença. Entretanto, a demonstração da existência de discreta mas inequívoca ação sintomática desta droga²⁴ dificulta substancialmente decidir se a selegelina exibe ou não ação neuroprotetora. De qualquer forma, a existência desta possibilidade e a boa tolerância da droga justificam sua prescrição para tratamento inicial de DP em pacientes com prejuízo funcional ou não. É importante salientar, porém, que na maioria dos pacientes a melhora dos sintomas varia de discreta a negligenciável. A posologia recomendada é 5 mg ao acordar por uma semana seguida por 5 mg ao acordar e durante o almoço. A dose diária não deve exceder 10 mg, pois além deste limite há inibição da MAO A e B, com possibilidade do surgimento do chamado "cheese effect". Por outro lado, doses superiores a 10 mg não acrescentam qualquer benefício terapêutico, quer sob o aspecto sintomático, quer sob o aspecto neuroprotetor. Embora bem tolerada, pacientes com doença avançada e déficit cognitivo podem desenvolver alucinações e outros efeitos colaterais neuropsiquiátricos durante seu uso. Há evidências de que agentes antioxidantes, como vitaminas E e C, não têm lugar no tratamento da DP. Cerca de 50% dos pacientes com DP apresentarão depressão em algum momento da doença⁹. Não incomumente este é um sintoma inicial da doença. Nestas circunstâncias o autor costuma prescrever amitriptilina. Além da ação depressiva, este agente tricíclico melhora a qualidade do sono, freqüentemente comprometido em DP, e por sua ação anticolinérgica pode melhorar alguns dos sintomas motores parkinsonianos.

FALHA PRIMÁRIA

Esta situação consiste na ausência de melhora da DP com o uso de até 500 mg de levodopa nos três primeiros anos de doença. Embora arbitrária, esta definição reflete a observação de que a maioria dos pacientes com PA causado por corpos de Lewy melhoram substancialmente com baixas doses de levodopa. Ao se fazer o diagnóstico de falha primária é necessário definir se é tremor ou bradicinesia/rigidez que não melhoraram com levodopa. Em ambas as circunstâncias drogas antidopaminérgicas, incluindo bloqueadores de canal de cálcio como cinarizina e flunarizina além de antieméticos, costumam ser uma das causas mais comuns da falha terapêutica. Se o paciente se encontra usando estas medicações, elas devem ser imediatamente interrompidas. Aguarda-se um prazo mínimo de 6 semanas para reavaliar o doente e, se necessário, introduzir alguma modificação adicional no tratamento.

Tremor

Mesmo na ausência de uso de agentes dopaminérgicos, o tremor parkinsoniano não incomumente resiste à reposição de baixas doses de dopamina. Nesta circunstância deve-se acrescentar um agente anticolinérgico, obedecendo-se aos parâmetros discutidos anteriormente. Se o paciente não tolera esta droga ou o tremor persiste inalterado, acrescenta-se um agonista dopaminérgico. Ao contrário da levodopa, estas drogas atuam diretamente no receptor dopaminérgico sem requerer prévia transformação. Em nosso meio encontram-se disponíveis bromocriptina, pergolide e lisuride. Há maior experiência clínica com o primeiro agente, um agonista seletivo do receptor D2¹⁹. Esta droga deve ser introduzida de forma gradual para reduzir a ocorrência de efeitos colaterais dopinamérgicos. Uma dose diária de 1,25 mg com o acréscimo semanal de 1,25 mg ao dia até alcançar uma dose de manutenção de 2,5 mg três vezes ao dia costuma ser bem tolerada e eficaz. Entretanto, em algumas circunstâncias a dose pode ser elevada a até 15-25 mg/dia. Como último recurso farmacológico para manuseio de tremor parkinsoniano pode-se aumentar a dosagem de levodopa para até 1500 mg/dia.

Se todas as opções farmacológicas falham, o próximo passo consiste no uso de toxina botulínica (Botox[®]). Esta proteína impede a liberação de acetilcolina na placa motora e bloqueia a transmissão neuromuscular, causando fraqueza muscular¹⁶. Esta droga, injetada nos músculos envolvidos na produção do tremor, age durante cerca de 8 a 12 semanas e a única complicação descrita é transitória fraqueza muscular local¹⁶. A injeção de toxina botulínica deve ser executada apenas por profissionais

com conhecimentos profundos da anatomia da região envolvida e treinamento no manuseio desta droga¹⁷.

Diversas técnicas de cirurgia estereotáxica constituem opção eficaz e segura para controle do tremor parkinsoniano. Destas, a mais comumente utilizada é a destruição do núcleo ventral intermédio do tálamo. Este procedimento, talamotomia estereotáxica, possui morbidade e mortalidade muito baixas e produz desaparecimento contralateral do tremor em cerca de 80% dos pacientes¹⁸. Mais recentemente, foi introduzida a estimulação talâmica para suprimir tremor². A grande vantagem desta técnica é a possibilidade de utilização bilateral enquanto a talamotomia bilateral se associa com risco de cerca de 50% de desenvolvimento de afonia e outros sintomas pseudobulbares.

Bradícinésia e Rigidez

Falha primária envolvendo bradícinésia e rigidez pode ser secundária a uso de agentes antidopaminérgicos como já discutido anteriormente. Não sendo este o caso, deve-se usar agonistas dopaminérgicos, seguindo-se as recomendações já descritas. Se esta medida não for suficientemente eficaz, deve-se aumentar a dose de levodopa para até 1500 mg/dia. Se mesmo assim o paciente não apresentar qualquer melhora, o diagnóstico de DP fica em questão. Nesta circunstância é necessário mais uma vez investigar a presença de sinais atípicos que sugerem outras etiologias para o PA (Tabela 2).

FALHA SECUNDÁRIA

Falha secundária é definida como desaparecimento ou redução da melhora inicial do parkinsonismo com levodopa (dose \leq 500 mg/dia). Em primeiro lugar deve ser excluída a possibilidade do paciente encontrar-se em uso de algum agente antidopaminérgico. Entretanto, a causa mais freqüente de piora do parkinsonismo após melhora inicial é a progressão da DP. É necessário definir se o principal problema é tremor ou rigidez/bradícinésia para se estabelecer quais medidas devem ser tomadas. A conduta adotada é a mesma discutida para falha primária. Por fim, deve ser lembrado que algumas causas de parkinsonismo que não DP podem apresentar resposta discreta a levodopa. Cerca de 50% dos pacientes com paralisia supranuclear progressiva, por exemplo, melhoram transitória e discretamente quando tratados com levodopa.

COMPLICAÇÕES DE USO DE LEVODOPA

Efeitos colaterais e complicações da levodopa são uma significativa fonte de morbidade para pacientes com DP. Distúrbios gastro-intestinais e hipotensão postural decorrem da transformação de levodopa em dopamina fora do sistema nervoso central. Náusea e vômito, cuja prevenção e manuseio foram discutidos anteriormente, são os efeitos colaterais mais freqüentes durante a introdução da levodopa. A hipotensão postural, por sua vez, é mais comum em pacientes com DP avançada. Este problema pode causar substanciais dificuldades aos parkinsonianos, como síncope e até mesmo impossibilidade de andar. Como este problema é usualmente correlacionado com pico sanguíneo de levodopa, a primeira medida para controlá-la deve ser redução da dose desta droga. Infelizmente, na maioria das vezes isto ou produz inaceitável piora do PA ou não controla a hipotensão postural. Nestas circunstâncias, torna-se necessário usar medidas não farmacológicas e drogas. Dentre as primeiras estão uso de meias elásticas, aumento de sal na dieta e elevação da cabeceira da cama para evitar hipertensão sistólica compensatória. Quanto às drogas, em nosso meio há as opções de indometacina e outros anti-inflamatórios não-esteróides, além de preparados à base de agentes simpaticomiméticos como pseudo-efedrina¹⁹. O uso destas drogas, sobretudo em pacientes geriátricos, acompanha-se de riscos não desprezíveis como hemorragia digestiva e hipertensão arterial.

Os efeitos colaterais decorrentes da ação da dopamina no sistema nervoso central compreendem complicações neuropsiquiátricas e complicações motoras. No primeiro grupo, a mais importante é a psicose induzida por levodopa. Um fato que não pode ser negligenciado é que vários outros agentes

Tabela 4. Flutuações clínicas em doença de Parkinson.

Flutuação	Manuseio
Encurtamento da dose	↑ frequência das doses de levodopa Levodopa de liberação retardada Agonistas dopaminérgicos Amantadina
Início de resposta retardado	Tomar antes das refeições ↓ proteína
Fenômeno "on-off"	Agonistas dopaminérgicos Selegelina
"Freezing"	↑ dose de levodopa Agonistas dopaminérgicos Desipramina Treino de marcha

antiparkinsonianos, como anticolinérgicos, amantadina, agonista dopaminérgico e selegelina, podem estar envolvidos na gênese deste problema²⁹. Desta forma, a primeira medida a tornar em um parkinsoniano em uso de várias destas drogas acima citadas é descontinuí-las e deixar apenas levodopa. A sequência de descontaminação de drogas sugerida por Saint-Cyr e colegas²⁹ é anticolinérgicos, amantadina, selegelina e agonistas dopaminérgicos. Se ainda assim o problema persiste, deve-se reduzir gradualmente a dose de levodopa. Se o controle for obtido apenas a custo de incapacitante piora do PA deve-se considerar usar clozapina (Leponex[®])²⁹. Este é o único neuroléptico disponível em nosso meio que não piora parkinsonismo. Entretanto, o uso desta droga requer a realização de hemogramas semanais e a participação em um sistema de vigilância

hematológica por conta do risco de agranulocitose¹. Por causa de sua frequência e gravidade, os principais problemas do uso de levodopa são flutuações e discinesias. Como não é objetivo desta revisão abordar detalhes da fisiopatologia e da fenomenologia destas complicações motoras, a discussão seguinte será centrada nas linhas gerais do seu manuseio.

Flutuações

No início do tratamento da DP uma dose de levodopa pode durar em média de 8-12 horas, embora a meia-vida sanguínea de levodopa seja de 4 horas²⁵. Flutuações clínicas são caracterizadas por encurtamento ou inconsistência do efeito da levodopa⁴. Em um ano, cerca de 10% dos pacientes com DP e em uso de levodopa desenvolvem flutuações da resposta a esta droga e ao final de 5 anos pelo menos 80% deles apresentam estas complicações^{8,34}. Há uma controvérsia não resolvida quanto à etiopatogênese deste problema. As evidências mais recentes sugerem que as flutuações resultam da perda progressiva de neurônios nigrais. No princípio do tratamento a levodopa administrada periodicamente gera dopamina que é armazenada pelos neurônios sobreviventes que a liberam ao longo de várias horas. Isto permite um prolongamento da resposta terapêutica. À medida que ocorre o despovoamento neuronal na substância negra, há redução da capacidade de armazenamento de dopamina. Conseqüentemente, há progressiva tendência a ocorrer uma superposição das curvas de nível sanguíneo e de resposta à levodopa^{8,19,25}. Neste momento, fatores periféricos passam a ser importantes, visto que qualquer irregularidade na absorção da levodopa produzirá imediata modificação no nível de dopamina no sistema nigro-estriatal. Isto explica a importância da dieta em parkinsonianos em uso de levodopa e com doença avançada. Como a passagem de levodopa da luz intestinal para o sangue é feita pela ação de uma bomba de captação comum a todos aminoácidos aromáticos, o uso de dieta rica em proteína próximo à tomada de levodopa reduz substancialmente a fração desta droga que é absorvida²⁵. Um fenômeno similar ocorre a nível da barreira hematoencefálica. Em pacientes com irregularidade de resposta, como fenômeno "on-off", o uso de redistribuição proteica pode tornar a resposta à levodopa mais consistente^{4,19}. É importante enfatizar que esta medida só se justifica em pacientes com doença avançada e nunca deve consistir na redução da quantidade de proteína ingerida e sim concentrá-la no jantar ao invés do almoço.

As formas mais comuns de flutuações relacionadas ao uso de levodopa são encurtamento da resposta (fenômeno "wearing-off"), lentificação no início da ação e fenômeno "on-off". Este último é caracterizado por súbitas interrupções da ação de levodopa, ou seja, o paciente subitamente passa

Tabela 5. Discinesias induzidas por levodopa.

Tipo	Manuseio
Discinesias do período "On"	
Pico de Dose	↓ cada dose de levodopa Agonista dopaminérgico Baclofen Anticolinérgico Clonazepam
Bifásica	↑ cada dose de levodopa Agonista dopaminérgico Levodopa de liberação retardada Baclofen
Discinesias do período "Off"	
	Baclofen Agonista dopaminérgico Levodopa de liberação retardada Anticolinérgico Tricíclicos Toxina botulínica

do estado "on" (levodopa agindo) para o estado "off" (levodopa pára de agir). Uma outra forma de flutuação é o "freezing". Neste fenômeno, frequentemente desencadeado por andar através de espaços estreitos e em meio a muitas pessoas, há súbita impossibilidade de mover as pernas que comumente leva o paciente a cair. A fisiopatologia do "freezing" é pouco compreendida mas parece se relacionar a lesão de áreas não dopaminérgicas¹³. A Tabela 4 contém um sumário de medidas que podem ser tomadas para controlar estas formas de flutuações.

Discinesias

Neste contexto, discinesias são movimentos involuntários diferentes de tremor e induzidos por levodopa. Genericamente, estas discinesias podem ser agrupadas em uma categoria relacionada com a atividade de dopamina (discinesias do período "on") e em uma outra na qual os movimentos anormais

associam-se a redução dos níveis de dopamina (discinesias do período "off")^{4,19}. O modo exato como surgem estas complicações é ainda insuficientemente compreendido. Dados experimentais indicam, porém, que estimulação de diferentes subpopulações de receptores dopaminérgicos e um desarranjo entre a via direta e indireta de conexão entre o striatum e segmento medial do pallidum e parte reticular da substância negra estão envolvidos na geração das discinesias^{3,8}. A incidência e prevalência de discinesias é muito próxima ao discutido anteriormente para flutuações^{8,34}.

Sob o ponto de vista fenomenológico, genericamente as discinesias do período "off" são caracterizadas por distonia dolorosa, muitas vezes de ocorrência noturna ou ao acordar. Distonia é uma forma de movimento anormal caracterizada por contrações musculares anormais, padronizadas, que produzem movimentos de torção ou posturas anormais³⁰. As discinesias do período "on" usualmente compreendem coréia, distonia e esterotipia. Em um primeiro grupo, no qual coréia é a manifestação mais comum, costuma haver coincidência com picos sanguíneos de levodopa (discinesias de pico de dose). O segundo grupo, usualmente caracterizado por distonia e estereotipia, associa-se a aumento e decréscimo dos níveis sanguíneos desta droga (discinesias bifásicas)⁴. Como pode se verificar na Tabela 5, que lista as principais formas de discinesia induzida por levodopa com seu correspondente tratamento, a distinção entre os diferentes tipos de discinesias é imprescindível para se estabelecer o tratamento apropriado.

CONCLUSÃO

O tratamento da DP durante os primeiros anos de doença produz substancial melhora sintomática na maioria dos pacientes. Entretanto, à medida que progride o processo patológico subjacente, dificuldades se avolumam causando crescente incapacitação funcional. Além dos problemas acima discutidos, outros contribuem para esta incapacitação. Demência, por exemplo, atinge cerca de 20% dos pacientes com DP²¹. Quando se diagnostica a presença de déficit cognitivo em um parkinsoniano é imprescindível excluir causas tratáveis como efeito colateral de drogas e outras²⁹, visto que inexistente qualquer forma de intervenção terapêutica que seja capaz de melhorar os sintomas ou deter a progressão da demência de DP. Apesar destas limitações, é possível otimizar a terapêutica de formas avançadas de DP. Isto requer, porém, minuciosa avaliação clínica destes pacientes para identificação precisa do problema e instituição da terapêutica adequada. Infelizmente,

ainda assim, uma porcentagem não desprezível de pacientes permanecerá com significativas dificuldades funcionais. Esta limitação terapêutica reflete-se na observação de que, mesmo após a introdução de levodopa, a expectativa de vida de portadores de DP é inferior à da população geral³². O desenvolvimento de novas drogas e novas modalidades de tratamento, como o implante no striatum de células do tegmento mesencefálico de fetos¹¹, sugere que num futuro breve poderá haver uma terapêutica mais eficaz para DP.

REFERÊNCIAS

1. Baldessarini RJ, Frankenburg FR. Clozapine: a novel antipsychotic agent. *N Engl J Med* 1991, 324: 746-754.
2. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffman D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991, 337: 403-406.
3. Boyce S, Clarke CE, Luquin R, Peggs D, Robertson RG, Mitchell IJ, Sambrook MA, Crossman AR. Induction of chorea and dystonia in parkinsonian primates. *Mov Disord* 1990, 5: 3-7.
4. Cardoso F, Jankovic J. Basal ganglia and movement disorders. In Rolak L (ed). *Neurology secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1993, p127-162.
5. Cardoso F, Jankovic J. Progressive supranuclear palsy. In Calne DB (ed). *Neurodegenerative diseases*. Philadelphia: Saunders, 1993, p769-786.
6. Cardoso F, Jankovic J. Clinical use of botulinum neurotoxins. In Montecucco C (ed). *Clostridial neurotoxins*. London: Springer-Verlag, 1994. (Curr Top Microbiol Immunol) (no prelo).
7. Cedarbaum JM, Gandy SE, McDowell FH. "Early" initiation of levodopa treatment does not promote the development of motor response fluctuations, dyskinesias, or dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1991, 41: 622-629.
8. Chase TN, Mouradian MM, Engber TM. Motor response complications and the function of striatal efferent systems. *Neurology* 1993, 43(Suppl 6): 23-27.
9. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992, 149: 443-454.
10. DeJong GT, Meerwaldt JD, Schmitz PIM. Factors that influence the occurrence of response variations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987, 22: 4-7.
11. Fahn S. Fetal tissue transplants in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1992, 327: 1589-1590.
12. Fitzgerald P, Jankovic J. Nondopaminergic therapy in Parkinson's disease. In Koller WC, Paulson G (eds). *Therapy of Parkinson's disease*. New York: Marcel Dekker, 1990, p369-397.
13. Giladi N, McMahon D, Przedborski S et al. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 1992, 42: 333-339.
14. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55: 181-184.
15. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993, 50: 140-148.
16. Huttner WB. Snappy exocytotoxins. *Nature* 1993, 365: 104-105.
17. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic use of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991, 324: 1186-1194.
18. Jankovic J, Cardoso F, Grossman R. Thalamotomy for tremors. *Neurology* (no prelo).
19. Jankovic J, Marsden CD. Therapeutic strategies in Parkinson's disease. In Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*, Ed 2. Baltimore: William & Wilkins, 1993, p115-144.
20. Marsden CD. Parkinson's disease. *Lancet* 1990, 1: 948-952.
21. Mayeux R, Stern Y, Rosenstein R, Marden K, Hauser A, Cote L, Fahn S. The prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988, 45: 260-262.
22. Parkes JD. Domperidone and Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1986, 9: 517-532.
23. Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989, 321: 1364-1371.
24. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993, 328: 176-183.
25. Poewe W. L-dopa in Parkinson's disease: mechanisms of action and pathophysiology of late failure. In Jankovic J, Tolosa E (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. Ed 2. Baltimore: William & Wilkins, 1993, p103-113.

26. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism: a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991, 18: 275-278.
27. Rinne UK. Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 5-year follow-up. *Neurology* 1987,37:826-828.
28. Rinne UK. Early dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1989, 4: 586-594.
29. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Neuropsychological and psychiatric side effects in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1993, 43(suppl 6): 47-52.
30. Stacy M, Cardoso F, Jankovic J. Tardive stereotypy and other movement disorders in tardive dyskinesias. *Neurology* 1993, 43: 937-941.
31. Tetrud JW, Langston JW. The effect of deprenyl (selegeline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science* 1989, 245: 519-522.
32. Uitti RJ, Ahlskog JE, Maraganore DM, Muenter MD, Atkinson EJ, Cha RH, O'Brien PC. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County project. *Neurology* 1993, 43: 1918-1926.
33. Weiner WJ, Factor SA, Sanchez-Ramos JR, Singer C, Sheldon C, Cornelius C, Ingenito A. Early combination therapy (bromocriptine and levodopa) does not prevent motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993, 43: 21-27.
34. Wilson JA, Smith RG. The prevalence and aetiology of long-term l-dopa side-effects in elderly parkinsonian patients. *Ageing* 1989, 18: 11-16.