

# DOENÇA DE PARKINSON: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS

## Flávio Dias Ferreira

Especialista em Farmacologia pelo Centro Universitário de Maringá - CESUMAR. E-mail: fflavio\_ddias@hotmail.com

## Francine Maery Dias Ferreira

Discente do curso de Farmácia da Universidade Estadual de Maringá - UEM. E-mail: francine\_maery@hotmail.com

## Raquel Balestri Heleno

Farmacêutica graduada pelo Centro Universitário de Maringá - CESUMAR. E-mail: raquelbalestri@hotmail.com

## Sidney Edson Mella Júnior

Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Maringá - UEM; Coordenador e Docente no curso de Farmácia do Centro Universitário de Maringá - CESUMAR. E-mail: mella@cesumar.br

**RESUMO:** A Doença de Parkinson (DP) é uma das afecções degenerativas do sistema nervoso central mais frequentes, de caráter progressivo, que acomete núcleos de base. Clinicamente, caracteriza-se por tremor de repouso, rigidez muscular e bradicinesia. Com a progressão da doença, o paciente tem limitação gradativa dessa independência com prejuízos para sua autonomia. Os comprometimentos físico-mental, emocional, social e econômico associados aos sinais e sintomas e às complicações secundárias da DP interferem no nível de incapacidade do indivíduo e podem influenciar negativamente a qualidade de vida do mesmo. A levodopa é o precursor metabólico da dopamina e isoladamente o fármaco mais eficaz para o tratamento da DP. Na prática, o uso deste fármaco é associado à Carbidopa ou Benserazida, pois administrada isoladamente ela é em grande parte descarboxilada. O uso da desta alivia alguns dos sintomas relacionados à parte motora da DP. A pesquisa bibliográfica foi realizada em sites indexadores e alguns livros referente ao assunto. A presente revisão torna mais claro que a evolução da doença é variável, pois os pacientes podem permanecer muitos anos com os mesmos sintomas e pouco incapacitados ao lado de outros cuja progressão é mais rápida. O que se deve manter claro é que, com os recursos terapêuticos disponíveis, na maioria dos casos, é possível manter o paciente em condições clínicas que permitam, por longos períodos, um nível de vida normal ou próximo a este, embora uma cura radical, definitiva, ainda não seja possível.

**PALAVRAS-CHAVE:** Antiparkinsonianos; Doença de Parkinson; Levodopa.

## PARKINSON'S DISEASE: PHYSIOPATHOLOGIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

**ABSTRACT:** The Parkinson's Disease (PD) is one of the most frequent degenerative affections of the central nervous system, of progressive character, that attacks base nuclei. Clinically, it is characterized by rest tremor, muscular rigidity and bradicinesia. With the progression of the disease, the patient has gradual limitation on that independence with damages for his autonomy. The physical-mental, emotional, social and economical issues associated to the signs and symptoms and to the secondary complications of PD interfere in the individual's incapacity level and can negatively influence his quality of life. The levodopa is the metabolic precursor of the dopamine and separately the most effective drug for the treatment of PD. Practically, the use of this drug is associated with Carbidopa or Benserazide, because while administered separately it is largely decarboxilated. Its use relieves some of the symptoms related to the motor part of PD. The bibliographical research was carried out on index sites and some books regarding the subject. This review makes it clearer that the evolution of the disease is variable, because the patients can be little disabled and spend many years with the same symptoms while the progression in other patients is faster. What we should keep clear is that, with the available therapeutic resources, in most of the ca-

ses, it is possible to maintain the patient in clinical conditions that allow him, for long periods, to live a normal life, or close to this, although a radical, definitive cure is still not possible.

**KEYWORDS:** Antiparkinsonian; Parkinson's disease; Levodopa.

## INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é um transtorno neurodegenerativo progressivo causado pela perda seletiva de neurônios dopaminérgicos localizados na *pars compacta* da substância nigra. Há uma perda dos axônios que partem desta região cerebral e se projetam para o neostriado. A lesão da via dopaminérgica nigroestriatal determina diminuição da neurotransmissão dopaminérgica no corpo estriado, especialmente no putâmen (MING et al., 2006). Clinicamente, a parte motora caracteriza-se por tremor de repouso, rigidez, bradicinesia, instabilidade postural e distúrbios da marcha (VEDOLIN; MARCHIORI; RIEDER, 2004), e as manifestações não motoras distinguem-se por depressão, distúrbios autonômicos e demência (SILBERMAN et al., 2004).

O tremor, quando presente, pode apresentar-se de modo acentuado em um dos lados do corpo, e quando afeta os membros, poderá atingir, também, cabeça, pescoço, face e mandíbula. A bradicinesia é caracterizada por um retardo em iniciar movimentos, causado pelo atraso no cérebro em transmitir as instruções necessárias para as outras partes do corpo. Quando as instruções são recebidas, o corpo responde lentamente (SILVEIRA; BRASOLOTTO, 2005).

Diversos estudos foram realizados com objetivo de avaliar a repercussão dos sinais e sintomas físicos na qualidade de vida do indivíduo com DP. A instabilidade postural, os distúrbios de marcha e a bradicinesia apresentaram forte associação com a escala física. Por outro lado, o tremor obteve maior associação com a escala mental, sendo um resultado inesperado. Tal sintoma também apresentou maior associação com a percepção geral de saúde do que com outros sintomas físicos, indicando que a presença de tremor afeta negativamente a percepção do indivíduo em relação à sua saúde. Além disso, a rigidez apresentou maior associação com a função social e menor associação com a satisfação de saúde do que os outros sintomas. Indivíduos com instabilidade postural, história de quedas e dificuldade de marcha apresentaram escores significativamente piores do que quando comparados a indivíduos sem essas características (CAMARGOS et al., 2004).

Estatísticas disponíveis revelam que a prevalência da DP na população geral é de 100 a 150 casos por 100 mil habitantes, e a cada ano ocorrem 20 novos casos por 100 mil habitantes. Para Limongi (2001), a DP ocorre em cerca de 1% da população acima dos 50 anos, tornando-se crescentemente mais comum com o avanço da idade, chegando às proporções de 2,6% da população com 85 ou mais. A idade média de surgimento da doença situa-se entre 58 e 60 anos, embora uma pequena porcentagem possa ser acometida pela doença na faixa dos 40, e até dos 30 anos. Os homens apresentam uma incidência maior da doença que as mulheres, numa proporção

de 3 para 2 (ALMEIDA, 2005).

Pelas próprias condições apresentadas pela DP (rigidez e bradicinesia), as alterações na voz, articulação e deglutição podem ser comumente encontradas. Essas alterações podem comprometer consideravelmente a comunicação e alimentação do indivíduo parkinsoniano. Estima-se que 89% dos pacientes com DP experimentarão alterações vocais com a progressão da doença. De forma geral, os indivíduos com DP apresentam fala caracterizada por intensidade vocal reduzida, articulação imprecisa, menor variação de frequência fundamental e de intensidade, qualidade vocal alterada, diminuição da velocidade de fala e uma tendência ao emprego de mais baixa, o que pode ser bastante prejudicial para pessoas que trabalham com a fala, como professores e atores, entre outros (ALMEIDA, 2005; AZEVEDO; CARDOSO; REIS, 2003).

As disfunções urinárias, em geral, ocorrem como resultado da própria doença ou também por efeitos colaterais de medicamentos. Estas podem se manifestar de várias formas: necessidade urgente de urinar, muitas vezes sem conseguir "segurar" até chegar ao banheiro, aumento da frequência das micções, esvaziamento incompleto da bexiga, ou dificuldade para iniciar a micção. Estes são sintomas agravados ainda pelo próprio avanço da idade, ou seja, pelo aumento da próstata no homem e pela flacidez dos músculos pélvicos nas mulheres (ALMEIDA, 2005).

No âmbito das dores, algumas das mais frequentes são as câibras. As câibras nos pés ocorrem mais no período da manhã (são as chamadas "câibras matinais"), podendo também incomodar o paciente durante a noite, a ponto de acordá-lo. Estas câibras também acontecem durante o caminhar e comprometem bastante a marcha, uma vez que causam espasmos nos músculos da panturrilha e dos pés, curvando os mesmos em arco, e posicionando os tornozelos em garra (ALMEIDA, 2005).

## 1.1 ESTÁGIOS DE PROGRESSÃO DA DOENÇA DE PARKINSON

Buscando compreender e uniformizar as características da progressão da doença, desenvolveram uma escala que a divide em 5 (cinco) estágios (GOULART; PEREIRA, 2005):

- No estágio 1, o indivíduo apresenta comprometimento unilateral do corpo, sem haver comprometimento funcional importante;
- -No estágio 2, há um comprometimento maior e os distúrbios motores passam a apresentarem-se bilateralmente, sem comprometimento do equilíbrio;
- -Durante o estágio 3, a doença é bilateral, branda e moderada, há alguma instabilidade postural presente e o indivíduo ainda é funcionalmente independente;
- No estágio 4, há uma incapacidade grave, mas o indivíduo ainda consegue caminhar e ficar de pé sem ajuda;
- - No estágio 5, geralmente o indivíduo encontra-se confinado à cadeira de rodas.

Costa (2006) afirma que desde o primeiro estágio o indivíduo com a DP pode apresentar micrografia e câimbra ao escre-

ver por longos períodos de tempo. No estágio três, por conta da dificuldade nas reações de endireitamento e equilíbrio, as atividades de vida diária (AVD – higiene, alimentação, vestuário e mobilidade) são prejudicadas, principalmente as que necessitam de permanência por períodos mais prolongados na postura ortostática, como banho e preparo das refeições. No estágio quatro, segundo o autor, a locomoção ainda é possível, mas o indivíduo perde gradativamente a capacidade de executar tarefas que exigem maior controle motor, como vestuário, alimentação e higienização. No quinto estágio, há necessidade de auxílio nas tarefas de autocuidado.

A deterioração dos parâmetros físicos como força muscular, resistência muscular, equilíbrio, flexibilidade, agilidade e coordenação, leva à limitação funcional que ocasionará dependência física, ou seja, se os parâmetros físicos declinarem abaixo do nível requerido para a realização das atividades da vida diária, como cuidados pessoais básicos, como se vestir, banhar-se, levantar-se da cama e sentar-se numa cadeira, utilizar o banheiro, comer e caminhar, isto resultará em dependência funcional, influenciando na qualidade de vida dos portadores de Parkinson (SOUZA et al., 2007).

## 1.2 DEPRESSÃO NA DOENÇA DE PARKINSON

Dentre as manifestações não motoras, a que apresenta maior índice é a depressão. Sua prevalência varia bastante (4% a 70%) nos diferentes estudos, porém, situa-se em torno de 40%. No entanto, não se sabe ao certo qual a causa desta alta incidência. Cogitam-se duas causas: psicológica (questões relacionadas à doença de consequências motoras limitantes e até mesmo incapacitantes) e/ou disfunção cerebral. Normalmente a depressão na DP é frequentemente bimodal, ocorrendo em estágios iniciais e finais. Após a fase inicial, os parkinsonianos atravessam uma fase de “lua de mel” com a doença (fase em que o paciente convive com a doença sem apresentar sintomatologia). Entretanto, o aumento do comprometimento motor contribui para a recorrência de depressão (SILBERMAN et al., 2004).

Não há uma correlação bem estabelecida entre depressão e a idade atual do paciente ou a idade do paciente no início da DP, embora tenham observado que a depressão foi mais comum e mais grave em parkinsonianos em que a doença instalou-se mais precocemente (antes de 55 anos de idade). Não há relação também entre os sintomas depressivos e a duração da doença, como seria esperado. Vários estudos demonstraram maior incidência de depressão entre pacientes do sexo feminino com DP e indivíduos com história pessoal ou familiar de depressão têm mais chance de tornarem-se deprimidos após o início da DP (BARBOSA, MELO, 2007).

Porém, a depressão parece ser mais comum em pacientes parkinsonianos em que predominam rigidez e bradicinesia do que naqueles que apresentam tremor como sintomatologia principal. A depressão na DP é caracterizada pelo alto nível de ansiedade, pessimismo sobre o futuro, tristeza, irritabilidade, preocupação excessiva com saúde, ideação suicida, porém com baixa incidência de suicídio, e ideias delirantes, sentimento de culpa e autocrítica excessiva. Cerca de metade dos pacientes deprimidos com DP se enquadram nos critérios de depressão

maior, enquanto a outra metade apresenta distímia ou depressão leve a moderada (BARBOSA, MELO, 2007).

## 1.3 QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA DE PARKINSON

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu alguns indicadores de qualidade de vida, denominados WHOQOL – *World Health Organization / Quality of Life*, propondo um conceito subjetivo para qualidade de vida. “Qualidade de vida é a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais vive, e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. É um conceito amplo e complexo, englobando a saúde física, o estado psicológico, o nível de independência, as relações sociais, as crenças pessoais e a relação com as características do meio ambiente.

O comprometimento físico-mental, emocional, social e econômico associados aos sinais e sintomas e às complicações secundárias da DP interferem no nível de incapacidade do indivíduo e podem influenciar negativamente a qualidade de vida (QV) do mesmo, levando-o ao isolamento e à pouca participação na vida social (LANA et al., 2007).

As dimensões relacionadas aos aspectos físicos da doença são aquelas em que os parkinsonianos apresentam uma pior percepção da sua QV. Sabe-se que os principais sinais e sintomas da DP são motores e que os mesmos, somados ao sedentarismo e ao isolamento social, interferem significativamente na percepção da QV dos pacientes. Estes achados sugerem que a abordagem dos aspectos motores durante o tratamento da DP é relevante para a modificação da percepção da QV pelos parkinsonianos (AZEVEDO; CARDOSO; REIS, 2003).

No entanto, quanto menor for o estágio da doença, maior o impacto na qualidade de vida. Isso pode ser explicado pela reação inicial dos pacientes, reconhecendo que eles têm uma doença incurável, progressiva e pode tornar-se física, emocional e economicamente dependente, causando problemas emocionais (SOUZA; BORGES; SILVA, 2007).

A presença de flutuação motora provoca um rápido declínio da qualidade de vida quando comparados com aqueles sem flutuação. Outro fator que afeta negativamente a QV na DP é a duração da doença, ocorrendo em maior índice nos itens atividades da vida diária e comunicação. É sabido que quanto mais tempo durar a doença, pior o desempenho em todas as atividades, motoras ou cognitivas (SCHESTATSKY et al., 2006).

Esse quadro clínico vem a comprometer a independência funcional do indivíduo, desde a mobilidade no leito, a transferência para cadeira e vasos sanitários, a prática das atividades de autocuidado (higienização, vestuário, alimentação), atividades laborativas e de lazer, restringindo, conseqüentemente, sua vida social (COSTA, 2006).

## 1.4 CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES PARKINSONIANAS

O parkinsonismo compreende uma série de enfermidades que têm em comum a presença de sinais semelhante à DP,

sendo este classificado em quatro grupos principais (LIMONGI, 2001):

- Parkinsonismo primário ou idiopático (Doença de Parkinson): é uma das muitas formas de parkinsonismo e também a mais frequente. Ela corresponde a cerca de 75% de todas as formas de parkinsonismo.
- Parkinsonismo secundário: são condições em que uma causa específica pode ser identificada. O parkinsonismo secundário é composto por: Parkinsonismo pós-encefálico, Parkinsonismo medicamentoso, Parkinsonismo arteriosclerótico e Parkinsonismo tóxico.
- Parkinsonismo-plus: são formas mais incapacitantes de parkinsonismo, pois o processo degenerativo não se restringe à substância nigra e acomete outras regiões do cérebro. A progressão costuma ser mais rápida, e as medicações antiparkinsonianas não são tão eficazes como na Doença de Parkinson. Este tipo de parkinsonismo é composto por: Degeneração estriatonigral, Atrofia olivo-ponto-cerebelar, Síndrome de Shy-Drager, Paralisia supranuclear progressiva e Degeneração córtico-basal.
- Parkinsonismo associado a outras doenças degenerativas: algumas doenças degenerativas podem evoluir com sinais de parkinsonismo. Essas doenças são: Doença de Huntington, Doença de Hallervorden-Spatz, Distonia e Doença de Wilson.

### 1.5 ETIOPATOGENIA

De maneira geral, define-se com clareza a existência de uma perda neuronal progressiva da parte compacta da substância nigra do mesencéfalo. Acredita-se que, em média, deva existir acima de 60% de perda neuronal para que surjam os sintomas principais da doença (TEIVE, 2005).

A resultante deficiência de dopamina, causando disfunção da via nigro-estriatal, seria a responsável pela fisiopatologia da DP. As hipóteses etiopatogênicas têm oscilado entre duas correntes principais: os fatores tóxicos ambientais e os fatores genéticos (MENESES; TEIVE, 2003).

Fatores tóxicos ambientais: vários estudos têm associado a maior frequência de aparecimento da DP em pacientes que vivem em zona rural, que fazem uso de água de poço e que estão mais expostos a pesticidas e herbicidas. Outra associação seria a exposição a produtos químicos industriais, como: manganês, mercúrio, cianeto, dissulfeto de carbono, solventes e produtos petroquímicos. Apesar de todas essas associações com a DP, não há evidências científicas convincentes da relação causa-efeito entre fatores tóxicos ambientais e desenvolvimento de DP (PINTO et al., 2002).

Fatores genéticos: sempre acreditou-se que existisse uma predisposição genética para a DP, pois se estima que cerca de 20% dos pacientes portadores da doença têm, pelo menos, um parente de primeiro grau com DP. As dúvidas que surgem dentro dessa linha de raciocínio estão relacionadas às questões da predisposição genética a fatores ambientais tóxicos na DP, ou, ainda, à presença de um defeito genético que poderia produzir toxinas endógenas (LIMONGI, 2001).

O fator etiopatogênico mais importante é chamado causa multifatorial, ou seja, é a combinação de predisposição ge-

nética com a presença de fatores tóxicos ambientais (TEIVE, 2005).

### 1.6 CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE PARKINSON

Não existe até o momento um padrão para o diagnóstico da DP. Neurologistas geralmente concordam que o diagnóstico requer alguma combinação dos sinais motores cardinais (tremor de repouso, bradicinesia, rigidez, anormalidades posturais), mas uma classificação clínica padrão ainda não foi obtida. Há dificuldades em diferenciar clinicamente a DP de outras síndromes parkinsonianas. Classificação clínica de três níveis de confiança diagnóstica é proposta abaixo (RIEDER; ROTTA, 2006):

GRUPO A: Manifestações características da doença de Parkinson:

- Tremor em repouso;
- Bradicinesia;
- Rigidez;
- Início assimétrico.

GRUPO B: Manifestações sugestivas de um diagnóstico alternativo:

- Manifestações incomuns no curso clínico inicial;
- Instabilidade postural proeminente nos primeiros 3 anos de início dos sintomas;
- Fenômeno do congelamento nos primeiros 3 anos;
- Alucinações não relacionadas a medicações nos primeiros 3 anos;
- Presença de demência procedendo sintomas motores ou no primeiro ano de doença;
- Paralisia ocular supranuclear (outra do que restrição do olhar para cima ou redução da velocidade dos movimentos oculares verticais);
- Disautonomia sintomática e severa não relacionada com o uso de medicações;
- Documentação de uma condição conhecida como causadora de parkinsonismo e plausível conexão com os sintomas do paciente (tais como lesão cerebral focal compatível com os sintomas ou uso de neurolépticos nos últimos 6 meses).

Crítérios para diagnóstico possível de doença de Parkinson:

- Presença de pelo menos dois de quatro manifestações

do grupo A, sendo pelo menos uma delas tremor ou bradicinesia e ausência de manifestações do grupo B, ou;

- Presença de sintomas por menos de três anos e ausência das manifestações do grupo B e significativa e mantida resposta a levodopa ou agonista dopaminérgico, ou;

Critérios para diagnóstico provável de doença de Parkinson:

- Presença de pelo menos três de quatro manifestações do grupo A e ausência de manifestações do grupo B (observação: duração dos sintomas de pelo menos 3 anos é necessária para preencher este critério) e significativa e mantida resposta a levodopa ou a agonista dopaminérgico.

Critérios para diagnóstico definitivo da doença de Parkinson:

- Todos os critérios para o diagnóstico de doença possível e confirmação histopatológica do diagnóstico pela autópsia.

## 1.7 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE PARKINSON

Dentre todas as formas de parkinsonismo, a DP é uma das poucas que tem um tratamento sintomático. Nas demais é possível tomar medidas para minimizar algumas das manifestações. O tratamento da DP é fundamentalmente farmacológico.

### 1.7.1 Levodopa associada à carbidopa ou benserazida

A levodopa é o precursor metabólico da dopamina e isoladamente o fármaco mais eficaz para o tratamento da DP. Quando este fármaco entra no sistema nervoso central (SNC), é convertido em dopamina por descarboxilação, principalmente dentro das determinações pré-sinápticas dos neurônios dopaminérgicos do estriado. Na prática, o uso deste fármaco é associado à Carbidopa ou Benserazida, pois administrada isoladamente ela é em grande parte descarboxilada pelas enzimas presentes na mucosa intestinal e em outros tecidos periféricos. Com esta associação pode-se obter um aumento de 9% na dosagem que chega ao SNC (STANDAERT; YOUNG, 2006).

Esta é rapidamente absorvida pelo intestino delgado, porém a sua absorção depende da velocidade do esvaziamento gástrico e do pH do conteúdo gástrico. Os alimentos retardam o aparecimento da dopa no plasma. Além disso, certos aminoácidos dos alimentos ingeridos podem competir com a droga pela sua absorção intestinal e transporte do sangue para o cérebro. Em geral, as concentrações plasmáticas tornam-se máximas dentro de uma a duas horas após a administração de uma dose oral, e a meia-vida plasmática situa-se entre uma e três horas, apesar de variar consideravelmente de pessoa para pessoa. Infelizmente, apenas cerca de 1 a 3% da levodopa administrada chegam efetivamente ao cérebro de modo inalterado, sendo o restante metabolizado em locais extracerebrais,

predominantemente por descarboxilação à dopamina, que não atravessa a barreira hematoencefálica. Entretanto, quando administrada em associação com um inibidor da dopa descarboxilase, que não atravessa a barreira hematoencefálica, o metabolismo periférico da levodopa diminui, os níveis plasmáticos tornam-se mais elevados e a meia-vida plasmática é mais prolongada, com maior disponibilidade de dopa para sua penetração no cérebro. Com efeito, a administração concomitante de um inibidor periférico da dopa descarboxilase pode diminuir as necessidades diárias de levodopa em cerca de 75% (AMINOFF, 2006).

O uso desta alivia alguns dos sintomas relacionados à parte motora da DP. Porém, à medida que a doença progride, torna-se necessário aumentar a dose e diminuir o intervalo das tomadas. Embora seja o recurso de primeira linha no tratamento da DP, em longo prazo surgem limitações ao seu emprego, representadas por perda da eficácia, flutuações do desempenho motor e alterações mentais (GONÇALVES; ALVAREZ; ARRUDA, 2007).

Movimentos involuntários de contorção (discinesia), que não aparecem inicialmente, desenvolvem-se na maioria dos pacientes depois de dois anos do início do tratamento com levodopa. Estes movimentos afetam usualmente a face e os membros, e podem tornar-se muito graves. Eles ocorrem no momento do pico do efeito terapêutico, e a margem entre o benefício e o efeito discinético torna-se progressivamente mais estreita (RANG et al., 2007).

Existem rápidas flutuações no estado clínico, onde a hipocinesia e a rigidez podem subitamente piorar por um período de alguns minutos a algumas horas e, em seguida, melhorar novamente. Este “efeito liga-desliga” (*on-off*) não é visto nos pacientes com DP não tratada ou com outros fármacos anti-DP. O “efeito desliga” (*off*) pode ser tão súbito que o paciente para durante a deambulação e se sente preso naquele lugar, ou fica incapacitado de levantar de uma cadeira onde se sentou normalmente alguns momentos antes (RANG et al., 2007).

### 1.7.2 Pramipexol

O pramipexol possui afinidade preferencial pela família de receptores D3. Mostra-se eficaz quando utilizado como monoterapia no parkinsonismo leve. O pramipexol também é útil em pacientes com doença avançada, permitindo uma redução da dose de levodopa e atenuação das flutuações nas respostas. Pode melhorar os sintomas afetivos. Foi sugerido um possível efeito neuroprotetor, em virtude de sua capacidade de eliminar peróxido de hidrogênio e intensificar a atividade neurotrófica em culturas de células dopaminérgicas mesencefálicas. O pramipexol sofre rápida absorção e atinge concentrações plasmáticas máximas em cerca de 2 horas, sendo excretado, em grande parte, na sua forma inalterada na urina (AMINOFF, 2006).

### 1.7.3 Amantadina

Descobriu-se casualmente que a amantadina, um agente antiviral, possui propriedades antiparkinsonianas. Seu modo de ação no parkinsonismo ainda não foi esclarecido, porém a

droga pode potencializar a função dopaminérgica ao influenciar a síntese, a liberação de catecolaminas a partir das reservas periféricas. Ela é menos potente do que a levodopa e seus benefícios podem ser de curta duração, desaparecendo frequentemente depois de apenas algumas semanas de tratamento (RIBEIRO, 2002; MYCEK; HARVEY; CHAMPE, 1998).

#### 1.7.4 Selegilina

A selegilina (deprenil) é um inibidor irreversível da monoamina oxidase B (MAO-B), uma enzima importante no metabolismo da dopamina. Em virtude do bloqueio do seu metabolismo, a dopamina torna-se mais disponível para estimular seus receptores. A selegilina como monoterapia pode ser eficaz no paciente recém-diagnosticado com parkinsonismo, visto que seu efeito farmacológico potencializa ações da dopamina endógena. A selegilina também é utilizada em associação com levodopa-carbidopa no estágio mais avançado do parkinsonismo para reduzir as necessidades de levodopa e minimizar ou retardar o aparecimento das discinesias ou a ocorrência de flutuações motoras que habitualmente acompanham o tratamento em longo prazo com levodopa.

A selegilina não deve ser administrada concomitantemente a antidepressivos tricíclicos nem a inibidores seletivos da captação de serotonina devido à possibilidade de grave reação farmacológica adversa (por exemplo: agitação, delírio, coma) (SONSALLA, 2005).

#### 1.7.5 Biperideno

É um agente antimuscarínico, empregado como adjuvante na terapia antiparkinsoniana. Recomenda-se seu uso no controle sintomático do parkinsonismo, sendo útil para a diminuição dos tremores, bradicinesia, rigidez, melhora da fala e marcha (RIBEIRO, 2002).

#### 1.7.6 Entacapona e Tolcapona

A Entacapona e Tolcapona prolongam a ação da levodopa ao diminuir o seu metabolismo periférico. A eliminação da levodopa encontra-se diminuída, com conseqüente aumento na sua biodisponibilidade relativa. Não há aumento do tempo necessário para atingir as concentrações máximas, nem a concentração máxima de levodopa. Essas drogas podem ser úteis em pacientes que fazem uso de levodopa, que desenvolveram flutuações da resposta resultando em resposta mais atenuada, e na opção de reduzir a dose diária total de levodopa. A entacapona é mais preferencialmente utilizada, visto que a droga não tem sido associada à hepatotoxicidade (AMINOFF, 2006).

## 2 DESENVOLVIMENTO

Foi feito uso de técnicas de leitura e análise de texto, utilizando como material acessório pen drive Kingston 1GB e um computador Microsoft Windows Vista Intel® Core 2 Duo 2.13GHz, 120GB HD e 3 GB memória RAM.

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados Me-

dline/Pubmed, Bireme, Scielo, Lilacs e alguns livros referente ao assunto. Os descritores nos sites de busca para a pesquisa na web foram: Antiparkinsonianos, Doença de Parkinson, Levodopa, Depressão. Para a presente revisão foram selecionados artigos publicados entre 1998 e 2007, que abordavam etiologia, sinais e sintomas e tratamento medicamentoso da doença. Destes, foram utilizados artigos que se enquadraram no objetivo da revisão. Assim, foram selecionados 13 artigos no total. Nesta revisão utilizou-se 12 livros e duas dissertações de mestrado. Para a seleção dos dados, o critério utilizado foi a correlação com o objetivo proposto.

## 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O parkinsonismo caracteriza-se por uma combinação de rigidez, bradicinesia, tremor e instabilidade postural, que pode ocorrer por uma ampla variedade de razões, mas que é habitualmente idiopática. A base fisiopatológica do distúrbio idiopático pode estar relacionada à exposição a alguma neurotoxina não reconhecida ou à ocorrência de reações oxidativas, com produção de radicais livres. Fatores genéticos também podem ser importantes, particularmente quando a doença surge em pacientes com menos de 50 anos de idade. A DP é geralmente progressiva, levando a uma crescente incapacidade, a não ser que seja instituído um tratamento eficaz.

Os sintomas principais da DP, como rigidez, bradicinesia e tremor, podem desencadear uma limitação já na fase inicial da patologia. Com a progressão da doença, a ocorrência de alterações na postura e na marcha contribui para elevado risco de quedas. Todas essas alterações designam uma redução no nível de atividade, o que gera, conseqüentemente, mais imobilidade. A atividade do indivíduo também é dificultada pelos episódios de *freezing*, que acarretam perda de independência funcional. Os marcantes comprometimentos motores, a limitação física progressiva e a deficiência no desempenho funcional fazem dos aspectos físicos um dos grandes responsáveis pela piora da qualidade de vida dos indivíduos portadores da DP.

A evolução da doença é variável, pois os pacientes podem permanecer muitos anos com os mesmos sintomas e pouco incapacitados ao lado de outros cuja progressão é mais rápida. O que se deve manter claro é que, com os recursos terapêuticos disponíveis, na maioria dos casos, é possível manter o paciente em condições clínicas que permitam, por longos períodos, um nível de vida normal ou próximo a este, embora uma cura radical, definitiva, ainda não seja possível.

O uso da levodopa associada à carbidopa ou benserazida é o tratamento mais eficaz, permite que o paciente acometido pela DP normalize parte de sua performance motora, por aliviar alguns sintomas (tremores involuntários, rigidez muscular, bradicinesia e alterações posturais, entre outros). De forma geral, este agente melhora, entre outros, o desempenho motor, enquanto que outros sintomas podem não ser aliviados.

Para o parkinsoniano é necessária uma constante estimulação cognitiva, a fim de que ele possa realizar movimentos antes feitos de maneira simples, quase involuntária, como as atividades de vida diária. Para pessoas "normais", essas ações são

tão automáticas que, dificilmente, tomam consciência delas. Doentes de Parkinson, no entanto, não conseguem realizá-las porque a degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos e a estimulação pulsátil dos receptores de dopamina são fatores que determinam o surgimento das complicações motoras da DP. Através da nossa pesquisa não foi possível observar qual a variável que está diretamente relacionada com o comprometimento do paciente nestas atividades.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, C. M. A. **Abordagem ergonômica da contribuição da fisioterapia para a melhoria da execução das atividades de vida diária pelos idosos portadores da doença de Parkinson**. 120fls. 2005. Dissertação (Mestrado Profissional em Sistemas de Gestão) - Universidade Federal Fluminense. Niterói, 2005.
- AMINOFF, M. J. Tratamento Farmacológico do Parkinsonismo e de Outros Distúrbios do Movimento. In: KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia Básica & Clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2006. p. 375-386.
- AZEVEDO, L. L.; CARDOSO, F.; REIS, C. Análise acústica da prosódia em mulheres com doença de Parkinson: Comparação com controles normais. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, Belo Horizonte, v. 61, n. 4, p. 999-1003, 2003.
- BARBOSA, E. R.; MELO, L. M. Importância das manifestações não motoras da doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 15, n. 1, p. 49-59. 2007.
- CAMARGOS, A. C. R. et al. O impacto da doença de Parkinson na qualidade de vida: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, Belo Horizonte, v. 8, n. 3, p. 267-272, 2004.
- COSTA, A. L. R. **A representação social da doença de Parkinson e sua relação com a qualidade de vida dos associados da ASP-PE**. 108fls. 2006. Dissertação (Mestrado em Serviço Social) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2006.
- GONÇALVES, L. H. T.; ALVAREZ, A. M.; ARRUDA, M. C. Pacientes portadores da doença de Parkinson: significado de suas vivências. **Acta Paul Enferm**, Santa Mônica, v. 20, n. 1, p. 62-68, ago. 2007.
- GOULART, F.; PEREIRA, L. X. Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia. **Fisioterapia e Pesquisa**, Belo Horizonte, v. 11, n. 1, p. 49-56, jan./abr. 2005.
- LANA, R. C. et al. Percepção da qualidade de vida de indivíduos com Doença de Parkinson através do PDQ-39. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n. 5, p. 397-402, set./out. 2007.
- LIMONGI, J. C. P. Principais sintomas, causas e formas clínicas. In: LIMONGI, J. C. P. **Conhecendo melhor a Doença de Parkinson: Uma abordagem multidisciplinar com orientações práticas para o dia-a-dia**. São Paulo, SP: Plexus, 2001. p. 13-35.
- MENESES, M. S.; TEIVE, H. A. G. **Doença de Parkinson**. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2003.
- MING, C. S. et al. Neuroimagem do transportador de dopamina na doença de Parkinson: primeiro estudo com [<sup>99m</sup>Tc]-TRODAT-1 e SPECT no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 64, n. 3, p. 628-634, set. 2006.
- MYCEK, M. J.; HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. C. **Farmacologia Ilustrada**. Porto Alegre, RS: Artmed Editora, 1998. p. 81-88.
- PINTO, R. A. S. R. et al. Avaliação das atividades da vida diária dos pacientes com doença de Parkinson submetidos à cirurgia estereotáxica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 60, n. 2b, p. 435-441, jun. 2002.
- RANG, H. P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2007. p. 508-522.
- RIBEIRO, M. G. Antiparkinsonianos. In: SILVA, P. **Farmacologia**. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2002. p. 411-486.
- RIEDER, C. R. M.; ROTTA, F. T. Antiparkinsonianos. In: FUCHS, D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2006. p. 554-563.
- SCHESTATSKY, P. et al. Quality of life in a Brazilian sample of patients with Parkinson's disease and their caregivers. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Porto Alegre, v. 28, n. 3, p. 209-211, maio 2006.
- SILBERMAN, C. D. et al. Uma revisão sobre a depressão como fator de risco na Doença de Parkinson e seu impacto na cognição. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, p. 52-60, jan./abr. 2004.
- SILVEIRA, D. N.; BRASOLOTTO, A. G. Reabilitação vocal em pacientes com doença de Parkinson: fatores interferentes. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, Barueri, v. 17, n. 2, p. 241-250, maio/ago. 2005.
- SONSALLA, P. K. Fármacos Usados em Distúrbios Neurodegenerativos. In: CRAIG, C. R.; STITZET, R. E. **Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas**. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2005. p. 341-349.
- SOUZA, R. G. et al. Quality of life scale in Parkinson's disease: PDQ-39 - (Brazilian Portuguese version) to assess patients with and without levodopa motor fluctuation. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 65, n. 3-B, p. 787-791, 2007.

STANDAERT, D. G.; YOUNG, A. B. Tratamento dos distúrbios degenerativos do sistema nervoso central. In: **BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. Goodman & Gilman** - As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro, RJ: Mc Graw Hill, 2006. p. 469-486.

TEIVE, H. A. G. Etiopatogenia. In: FERRAZ, H. B. **Doença de Parkinson: prática clínica e terapêutica**. São Paulo, SP:

Atheneu, 2005. p. 37-57.

VEDOLIN, L.; MARCHIORI, E.; RIEDER, C. Avaliação da Doença de Parkinson pela ressonância magnética. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 37, n. 2, p. 83-90, mar./abr. 2004.

*Recebido em: 24 Abril 2010*

*Aceito em: 18 Maio 2010*