

Doença de Parkinson

Histórico:

- A Doença de Parkinson (DP) foi descrita em 1817 por James Parkinson (1755 – 1824).

Definição:

- Doença neurodegenerativa progressiva e crônica que se manifesta em graus variáveis pela seguinte tétrede: bradicinesia, regidez, tremor de repouso e instabilidade postural.
- Não confundir Doença de Parkinson com Parkinsonismo, que se refere a doenças que apresentam somente quadro clínico semelhante a DP.

Epidemiologia:

- A idade média de início é 55 anos.
- 1% da população com mais de 60 anos apresenta a doença.
- Os homens são mais afetados do que as mulheres (3:2).
- Pacientes sem tratamento morrem em 8 a 10 anos, tendo a sua expectativa de vida aumentada em 15 anos após o diagnóstico quando tratados.

Anatomia Funcional dos Núcleos da Base:

- Núcleo lentiforme → putame + globo pálido.
- Corpo estriado → núcleo lentiforme + núcleo caudado.
- Neostriado ou *striatum* → núcleo caudado + putâmen.
- A via de entrada do sistema é o neostriado, pois recebe aferências do córtex sensorio- motor (putame) e suas áreas associativas (n. caudado), por ação do neurotransmissor glutamato. Também recebe aferências nigrais (*pars compacta*), por ação do neurotransmissor dopamina.
- As aferências nigrais atuam em diferentes receptores dopaminérgicos. Nos receptores D2 inibe neurônios estriatais que se projetam para o pálido externo. Nos receptores D1 excitam neurônios estriatais que por via direta se destinam ao complexo pálido interno/substância negra *pars reticulata* (via de saída dos gânglios da base).
- As conexões intra-estriatais ocorrem pelo neurotransmissor acetilcolina.
- As aferências estriatais ocorrem pelo neurotransmissor GABA, em grande parte direcionados para o pálido externo (encefalina) e interno/substância negra *pars reticulata* (substância P).
- Entre a entrada e saída dos núcleos da base existe uma via direta (sem estações intermediária) e outra indireta (conexões com o pálido externo e o núcleo subtalâmico de Luys).
- As eferências do pálido externo são inibitórias (GABA) e se destinam ao núcleo subtalâmico de Luys, que possui vias excitatórias glutamatérgicas para o pálido interno e substância negra *pars reticulata*.
- Da via de saída, aferências gabaérgicas dirigem-se para o tálamo (n. ventro lateral e ventral anterior), de onde partem fibras para as áreas 6 e 4.
- A via tálamo-cortical é excitatória (glutamato).

Anatomopatologia:

- Perda neuronal e despigmentação da substância negra.
- Presença de corpúsculos de inclusão filamentosos eosinofílicos intraneurais (corpúsculos de Lewy).
- Antes de ocorrerem sintomas deve haver a perda de pelo menos 80% dos neurônios dopaminérgicos da substância negra (SN) e o mesmo grau de depleção de dopamina deve ocorrer no corpo estriado.
- Os sintomas motores da DP são decorrentes principalmente da degeneração da via estriatonigral, causando deficiência de dopamina no putâmen e, em menor grau no núcleo caudado.

Fisiopatologia:

- No parkinsonismo idiopático existe um desequilíbrio entre a dopamina e a acetilcolina no corpo estriado, devido à depleção de dopamina no sistema dopaminérgico nigroestriado.

Sinais e sintomas precoces:

- Tremor de repouso com frequência de 4 - 6 Hertz ocorre em 70% dos pacientes.
- Sensações vagas e inespecíficas de fraqueza, amortecimento ou dor.
- Fadiga é uma queixa comum, associada muitas vezes a depressão.
- Perda inexplicável de peso pode ser proeminente.
- O paciente pisca menos (5 - 10 piscamentos/minuto; normal = 20 piscamentos/minuto).
- Aumento da fenda palpebral.

Outros sinais e sintomas:

- A marcha é lenta e se processa através de pequenos passos (petit-pas).
- Postura simiesca (pelo aumento do tônus muscular).
- O paciente tende a caminhar com velocidade crescente para evitar quedas (festinação).
- A mímica facial é pobre (fascies marmórea).
- A fala é monótona e sem modulação, (fala monocórdica).
- A voz tem volume baixo (hipofonia)
- No fim de uma frase o paciente pode repetir palavras ou sílabas (palilalia).
- Caligrafia trêmula, pequena e pouco legível (micrografia).
- O paciente quando dirige os olhos para um determinado lado não acompanha com a cabeça o movimento (dissenergia oculocefálica).
- A rigidez muscular é global e plástica, permanecendo os membros nas atitudes que lhes são impostas (rigidez cética).
- A hipertonía dos membros tende a causar, quando da sua movimentação passiva, resistência intermitente (Sinal da roda denteada e Sinal do cano de chumbo).
- Exagero dos reflexos axiais da face (particularmente o reflexo glabellar).
- Dificuldade em deglutir devido à bradicinesia, com sialorréia.
- Hipersecreção sebácea (fácies empomadada do parkinsoniano).
- Inquietação muscular (acatisia).

- Pode ainda ocorrer blefaroclonia (tremor das pálpebras fechadas), blefaroespasmos (fechamento involuntário das pálpebras) e sinal de Myerson (percussão repetida sobre a glabella faz opaciente piscar rapidamente).

Estadiamento Clínico - Escala de Hoehn e Yahr modificada:

- Estágio 1 → Apresentação unilateral da doença.
- Estágio 1.5 → Apresentação unilateral + acometimento axial (pescoço e tronco).
- Estágio 2 → Apresentação bilateral sem acometimento dos reflexos posturais.
- Estágio 2.5 → Apresentação bilateral + alteração dos reflexos posturais com recuperação do equilíbrio sem auxílio, quando desestabilizado.
- Estágio 3 → Apresentação bilateral, com alteração dos reflexos posturais e já com lentidão na execução de tarefas do dia-a-dia.
- Estágio 4 → Manifestações clínicas comprometem a independência do paciente, necessitando de auxílio na maior parte das atividades da vida diária.
- Estágio 5 → Confinado à cama ou à cadeira de rodas.

Etiologia:

- 1) **MPTP** (1 - metil - 4 - fenil - 1,2,3,6 - tetrahidropiridina), é um análogo da meperidina, originalmente usada por viciados em heroína. Esta toxina causa parkinsonismo subagudo em humanos e outros primatas por destruir seletivamente os neurônios dopaminérgicos da substância negra (*pars compacta*). A MPTP é oxidada pela monoamina oxidase B (MAO-B) para então, sob a forma oxidada MPP+, inibir a cadeia respiratória mitocondrial, causando assim diminuição na produção do ATP e conseqüente morte celular, com destruição dos neurônios dopaminérgicos da substância negra e dos neurônios adrenérgicos do lócus cerúleo. Postula-se que muitas toxinas ambientais MPTP-like possam ser responsáveis pela DP em humanos. Outras substâncias tais como pó de manganês, dissulfeto de carbono, intoxicação grave por monóxido de carbono ou exposição de vapores durante a solda também podem causar parkinsonismo.
- 2) **Fatores genéticos** → Aproximadamente 10% dos pacientes com DP apresentam história familiar para a doença, tendo como principal causa mutações ocorridas no gene parkina (6q25.2-q27) que causa parkinsonismo familiar autossômico recessivo de início precoce e a DP juvenil esporádica.
- 3) **Toxinas endógenas** → Tanto o metabolismo da dopamina pela MAO-B no cérebro formando metabólitos, tais como o ácido homovanílico e o ácido dihidroxifenilacético, como a sua auto-oxidação pela neuromelanina, causam a liberação de radicais livres, causadores de estresse oxidativo e morte celular (peroxidação lipídica).
- 4) **Drogas terapêuticas** → Diversos fármacos, tais como as fenotiazinas, butirofenonas, metoclopramida, reserpina e tetrabenzina podem causar uma síndrome parkinsoniana reversível.
- 5) **Anormalidades mitocondriais** → Deficiência da enzima NADH CoQ1, responsável pela cadeia respiratória mitocondrial, provavelmente pela ação de toxina ambiental e/ou estresse oxidativo.
- 6) **Envelhecimento cerebral** → Em estudo com indivíduos normais entre 20 e 90 anos de idade foi observado declínio na população neuronal a uma velocidade de 4,7% a cada década e declínio acumulativo de 35% durante todo o período de vida. A

associação entre perda neuronal pelo envelhecimento, particularmente na substância negra (*pars compacta*) e outros fatores de agressão neuronal pode redundar em parkinsonismo.

Classificação do Parkinsonismo:

- 1) Parkinsonismo primário ou idiopático (doença de Parkinson), que apresenta cinco subtipos :
 - a. DP de Início na Juventude, com dois subtipos = 1) parkinsonismo de início precoce propriamente dito (início do quadro entre 21 e 40 anos de idade); 2) parkinsonismo juvenil (início antes dos 21 anos de idade). Acredita-se que 4,1 a 10,2% do total de casos de DP apresentam início precoce do quadro clínico. A clínica destes pacientes é predominantemente com a forma rígido-acinética, com bradicinesia, raramente tendo tremor. Outra particularidade deste grupo é a alta incidência de distonia, principalmente do pé, causando distúrbio de marcha.
 - b. DP com tremor predominante → Associa-se com estado mental normal, início precoce e lenta progressão dos sinais e sintomas. É o chamado “parkinsonismo tremulante benigno”.
 - c. DP com Instabilidade Postural e/ou Distúrbio de Marcha Predominante → Acentuada bradicinesia, demência e curso mais rapidamente progressivo, havendo maior dificuldade de resposta ao tratamento.
 - d. DP Benigna → Classificação na escala de Hoehn-Yahr no estágio 2 ou abaixo deste, após início do quadro há quatro anos ou mais. O início do quadro é mais precoce, e o tremor é predominante.
 - e. DP Maligna → Os reflexos posturais apresentam-se precocemente prejudicados, apesar de a duração da doença ser menor do que um ano.
- 2) Parkinsonismo Secundário (adquirido ou sintomático) → Engloba os casos decorrentes de infecção (pós-encefalíticos), por uso de drogas (neurolépticos, flunarizina, cinarizina), toxinas (MPTP, manganês, mercúrio, monóxido de carbono), após trauma de crânio e após doença vascular encefálica (multiinfartos).
- 3) Parkinsonismo Plus (degeneração de múltiplos sistemas) → Entre as doenças pertencentes a este grupo estão a Paralisia Supranuclear Progressiva (Sd. Steele-Richardson-Olszewski), Atrofia de Múltiplos Sistemas (Degeneração Estriatonigral, Atrofia Olivopontocerebelar e Degeneração Gangliônica Córtico-Basal).
- 4) Parkinsonismo Heredodegenerativo → Doença dos corpos de Lewy autossômica dominante, Doença de Huntington, Doença de Wilson, Doença de Hallevorden-Spatz e Doença de Machado - Joseph, entre outras.

Diagnóstico diferencial de Parkinsonismo:

- O diagnóstico diferencial se faz entre condições parkinsonianas (Doença de Parkinson, Parkinsonismo secundário, Parkinsonismo heredodegenerativo e Parkinsonismo Plus) e condições não-parkinsonianas (Tremor Essencial, Tremor Rubral, Depressão, Doença de Wilson, Doença de Huntington, Hidrocefalia de Pressão Normal).
 - **Tremor essencial** → Quadro de início precoce, habitualmente com história familiar e melhora com uso de álcool sobre o tremor. Neste caso,

- o tremor tende a piorar com os movimentos, sendo de alta frequência e baixa amplitude.
- **Doença de Wilson** → Doença causada pelo acúmulo de cobre por deficiência de ceruplasmina sérica, que se inicia em idade precoce, com presença de anéis de Kayser-Fleischer. Além de sintomas parkinsonianos, causa cirrose pelo acúmulo do cobre.
 - **Doença de Huntington** → Pode eventualmente ser confundido com parkinsonismo, quando se apresenta com rigidez e acinesia. A doença tipicamente se caracteriza por história familiar, demência, psicose e coréia.
 - **Hidrocefalia de Pressão Normal** → Caracteriza-se por distúrbio de marcha (confunde com parkinsonismo), incontinência urinária e demência, sendo evidenciada dilatação do sistema ventricular sem atrofia cortical.
- As condições parkinsonianas apresentam distribuição segundo a incidência tal como demonstrado abaixo:
 - 77,7% - Doença de Parkinson.
 - 12,2% - Parkinsonismo Plus.
 - 8,2% - Parkinsonismo Secundário.
 - 0,6% - Parkinsonismo Heredodegenerativo.
 - 1,3% - Parkinsonismo de causa desconhecida.
 - **Red Flags** →
 - Em associação com os achados parkinsonianos habituais ocorre: paralisia da mirada vertical para baixo, quedas frequentes hipotensão ortostática precoce, bexiga neurogênica, ataxia, demência, apraxia, mioclonia, distonia, sinais sensitivos corticais e sinais piramidais.
 - Indicam risco de um paciente com parkinsonismo não ter a doença de Parkinson e sim um quadro denominado de Parkinson-Plus.
 - As doenças que compõem o síndrome de Parkinson-Plus apresentam resposta muito ruim à levodopa, sendo elas porém facilmente confundidas com a Doença de Parkinson.

Principais Síndromes de Parkinson-Plus:

- 1) **Paralisia Supranuclear Progressiva** (Sd. Steele-Richardson-Olszewski) → possui os seguintes critérios diagnósticos: a) todos os que seguem (início após os 40 anos + curso progressivo + bradicinesia + paralisia da mirada supranuclear); b) três dos critérios que seguem (disartria ou disfagia, rigidez axial > rigidez dos membros, pescoço em postura de extensão, tremor mínimo ou ausente, quedas frequentes ou distúrbio de marcha ocorrendo precocemente no curso da doença, resposta pobre ou ausente a levodopa); c) ausência de todos os critérios que seguem (sinais cerebelares precoces ou proeminentes, polineuropatia inexplicada, disautonomia não iatrogênica - outra que não hipotensão postural isolada). Critérios diagnósticos de paralisia da mirada supranuclear = ambos os que seguem (mirada inferior voluntária menor do que 15° + reflexos oculocefálicos preservados) ou todos os que seguem (hesitação da mirada inferior + nistágmo optocinético alterado com estímulo movendo-se para baixo + supressão pobre do reflexo vestibulo-ocular vertical).

- 2) **Atrofia de Múltiplos Sistemas** → ocorre atrofia e gliose da substância negra, bem como de outras regiões do sistema nervoso, sendo este um termo genérico para englobar as seguintes doenças: Degeneração estriatonigral, Atrofia olivopontocerebelar e Síndrome de Shy - Drager.
- A) **Degeneração Estriatonigral** → Envolve primariamente o putâmen e a substância negra, com acentuada e progressiva bradicinesia, rigidez, apatia ou depressão e incontinência urinária. Sinais piramidais e cerebelares estão frequentemente presentes. Ocorre o estridor laríngeo, ruído assustador que alguns pacientes apresentam junto à respiração, durante o sono ou na vigília.
- B) **Atrofia Olivopontocerebelar** → Grupo heterogêneo de síndromes caracterizados por ataxia cerebelar severa e outras manifestações complicantes (demência, parkinsonismo, câimbras, degeneração retiniana pigmentar, atrofia óptica, mioclônus, espasticidade, disfunção de coluna posterior, deformidades musculoesqueléticas). Apresentam como principal achado neuropatológico perda neuronal em ponte, olivas inferiores e córtex cerebelar. Atualmente estas síndromes se classificam entre as ataxias cerebelares autossômicas dominantes.
- 3) **Degeneração Córtico-basal Gangliônica** → Doença degenerativa rara e lentamente progressiva que se apresenta em adultos com lentificação de movimentos, movimentos involuntários superimpostos, achados de parkinsonismo e demências com sinais piramidais. Outros sinais encontrados são distúrbios de marcha e equilíbrio, oftalmoplegia externa progressiva, apraxia de membros, fenômeno do membro fantasma, disfagia, coréia, mioclonia, tremor postural de ação, distonia de membros, rigidez e perda sensorial cortical. A resposta à terapia com L-dopa é discreta.
- 4) **Doença dos Corpúsculos de Lewy** → Declínio cognitivo progressivo que interfere na vida social e ocupacional do paciente comprometendo memória, atenção e habilidades visuoespaciais. A flutuação da função cognitiva é proeminente com alucinações visuais recorrentes. Quedas repetidas, síncope, hipersensibilidade às complicações parkinsonianas dos neurolépticos, delírios e alucinações tendem a ocorrer.

Outros comentários sobre o diagnóstico diferencial da DP:

- As principais síndromes de parkinsonismo secundário são aqueles causados por encefalite viral (parkinsonismo pós-encefalítico, relativamente comum no passado), sendo que atualmente o parkinsonismo secundário à AIDS vem despertando crescente interesse. Os medicamentos que mais comumente causam parkinsonismo são os bloqueadores dos receptores dopaminérgicos (metoclopramida, cinarizina, flufenazina, haloperidol, pimozide) e os depletors de dopamina (reserpina, tetrabenazina e alfametildopa). O MPTP, magnésio e mercúrio são apontados como fatores tóxicos. Os múltiplos infartos lacunares, principalmente nos núcleos da base, destacam-se como causa vascular de parkinsonismo. Deve-se considerar ainda o parkinsonismo pugilístico e aqueles relacionados com hidrocefalia de pressão normal e tumores.
- O parkinsonismo heredodegenerativo é condição incomum, que pode ocorrer em algumas circunstâncias, tais como na Doença de Huntington, na Doença de Wilson e na Doença de Hallevorden-Spatz.

- O Tremor Essencial é a condição mais comumente confundida com Doença de Parkinson, caracterizando-se como distúrbio monossintomático com tremor fino e rápido, na frequência de 5-7c/s, que aparece em determinadas posturas ou ações. Apresenta início insidioso, intermitente, unilateral, tendendo a tornar-se bilateral e, invariavelmente, assimétrico. Diferencia-se do tremor parkinsoniano por ser mais rápido, com tendência em se acentuar com os movimentos voluntários, por desaparecer com a posição de repouso, assim como pela ausência de lentificação dos movimentos associados automáticos, da rigidez e de alterações posturais. Piora com as emoções, com a fadiga e com o avançar da idade. Melhora consideravelmente com a ingestão de bebidas alcoólicas e com drogas betabloqueadoras, assim como com primidona, clonazepam e alprazolam. O Tremor Senil é o tremor essencial que se observa iniciar ou agravar com a idade avançada. Ocorre principalmente quando da execução de um movimento voluntário (tremor de ação), podendo mais tarde também estar presente em repouso. Não está associado a rigidez ou lentificação dos movimentos.
- O Tremor Rubral é o tremor associado à ataxia cerebelar no qual qualquer ação resulta em movimento rítmico, compassado, grosseiro e violento (tremor de ação).
- A depressão pode acarretar pobreza de movimentos, alterações posturais, diminuição dos movimentos associados automáticos e ligeira rigidez, sendo por vezes difícil diferenciar de parkinsonismo no estágio inicial.
- Artropatias podem causar rigidez, simulando quadro parkinsoniano, tal como na Espondilite Anquilosante. A mão estriada, oca e com os dedos deformados pela rigidez parkinsoniana pode, ocasionalmente, ser confundida com a da artrite reumatóide.

Tratamento:

- **Terapia Protetora** → A patogênese da degeneração nigral na DP está relacionada a mecanismos oxidativos. A lesão oxidativa é mediada por átomos e moléculas denominadas radicais livres, que apresentam um ou mais orbitais externos com elétrons não pareados, em condição instável e, portanto, com forte tendência para interagir com outros átomos ou moléculas. As substâncias que cedem seus elétrons e são portanto oxidadas podem ser proteínas, DNA, carboidratos e lípidos. No cérebro humano, onde existe abundância de lípidos poliinsaturados constituindo as membranas neuronais, pode ocorrer oxidação dessas moléculas e conseqüente morte celular. A terapia protetora, portanto, visa diminuir o estresse oxidativo, por meio da substância **selegilina ou L-deprenil (Niar® 5mg)**. A Selegilina é um inibidor irreversível da enzima MAO-B, que cataliza a dopamina, produzindo radicais livres e conseqüente estresse oxidativo e lesão celular. O L-deprenil é metabolizado em L-desmetildeprenil, L-anfetamina e L-metanfetamina. Seus derivados anfetamínicos potencializam sua ação dopaminérgica estimulando a liberação e bloqueando a recaptação de catecolaminas. O uso precoce da Selegilina retarda de forma significativa a necessidade do uso de Levodopa. A dose utilizada é 10mg/dia, em duas tomadas de 5mg, no café da manhã e no almoço. Os principais efeitos colaterais são insônia, confusão mental e acentuação dos efeitos da levodopa. Não deve ser utilizado em doses superiores a 10mg/dia, por ocorrer inibição da MAO-A periférica,

o que pode levar a crise hipertensiva se o paciente ingerir vinho tinto ou queijo envelhecido (ambos contêm tiramina). Nos pacientes que já usam Levodopa deve-se iniciar com 2,5mg/dia e aumentar lentamente a dose.

Tratamento Sintomático:

1) **Levodopa** → Melhora todas as características clínicas da DP, em especial a hipocinesia. A levodopa é transformada em dopamina pela ação da dopa-descarboxilase. Quando administrada sozinha mais de 95% da levodopa é metabolizada em dopamina pela dopa-descarboxilase hepática, causando toxicidade sistêmica (náuseas, vômitos, arritmia cardíaca e hipotensão postural), devendo, portanto, haver associação com um inibidor da descarboxilase (carbidopa ou benserazida), que acarretará também aumento da disponibilidade da levodopa no cérebro. Deve-se considerar a possibilidade de que o tratamento com levodopa pode aumentar a renovação da dopamina, acelerando assim a perda de neurônios dopaminérgicos pelo estresse oxidativo. A meia-vida da levodopa é 3 horas, o que implica na necessidade de se fracionar as doses. Lembrar que a dopamina não atravessa a barreira hemato-encefálica, e que a levodopa o faz. A levodopa pode ser encontrada em preparações standard e retard, sob duas formas básicas:

a) **carbidopa + levodopa (Sinemet®)** →

- C25mg + LD 100mg ou C25mg + LD 250mg. Considerar que a dose mínima diária para se inibir a descarboxilação é de 75 mg de carbidopa. A dosagem típica para se iniciar o tratamento é 25/100 três vezes ao dia, sendo que o pico de ação ocorre 30 minutos após a ingestão do medicamento. Para se evitar as flutuações e outros efeitos colaterais da preparação standard, pode-se utilizar as preparações de liberação lenta (retard). Neste caso utiliza-se Sinemet CR, nas preparações 25/100 e 50/200, sendo que o pico de ação ocorre 2 horas após a ingestão do medicamento.

b) **benserazida + levodopa (Prolopa®)** →

- 250mg = Lembrar que no início do tratamento da DP deve-se utilizar doses baixas do medicamento, fazendo uso de ¼ do comprimido 3 a 4 vezes ao dia. A dose pode ser aumentada de forma gradual, de acordo com a resposta e tolerabilidade do paciente. Orientar o paciente a tomar o comprimido 30 minutos antes ou 1 hora após as refeições.
- HBS 125mg = Esta é uma apresentação de liberação gradual, sendo utilizado nas distonias noturnas e matinais, bem como nos distúrbios de sono por rigidez ou acinesia na DP. Utiliza-se 1 a 2 cápsulas antes do paciente deitar-se para dormir.
- Dispersível 125mg = São comprimidos solúveis recomendados para pacientes com disfagia ou para aqueles que necessitam de ajuste fino da dose ou de rápido início da ação da levodopa, tal como nas acinesias matinal ou vespertina ou de final de dose. O comprimido deve ser dissolvido em 50ml de água e ingerido até meia hora após a dissolução.

Complicações decorrentes do uso crônico de levodopa:

- a) **Performace Motora Voluntária** → Inicialmente ocorre acinesia de final de dose, que, com o passar do tempo, se agrava, causando o **fenômeno “on - off”**. **Acinesia de final de dose** correlaciona-se com os baixos níveis plasmáticos de levodopa, o que tende a causar flutuações motoras, relacionadas com o intervalo entre os horários de ingesta do medicamento. O fenômeno “on - off” é uma flutuação repentina e imprevisível da atividade motora sem correlação com o tempo de ingesta da levodopa e com duração variável (30 minutos a algumas horas). Durante o **período “off”** ocorre acatisia, angústia respiratória, queixas sensoriais e de dor, sudorese e outros sintomas autonômicos, câimbras, alucinações, acinesia, ansiedade e ataque de pânico e distúrbio do pensamento e afeto. A melhor maneira de se evitar as flutuações consiste em se fracionar a dose e diminuir o intervalo de tempo da ingesta da levodopa. Pode ainda ocorrer **acinesia de pico de dose e acinesia matutina**, bem como **acinesia de começo e final de dose (difásico)**.
- b) **Movimentos Involuntários** → Podem ocorrer padrões diferentes de discinesia. A **discinesia de pico de dose** ocorre entre 20 e 90 minutos após ingestão da levodopa, ocorrendo movimentos coreiformes e menos comumente movimentos distônicos e balísticos. Este tipo de movimento tende a ocorrer já no final do 1º ano de tratamento, sendo necessário a redução lenta e gradual da levodopa. A **discinesia bifásica** ocorre no começo e no final da dose ingerida de levodopa, podendo ocorrer tremores e distonias. A **discinesia do período “off”** ocorre durante estes períodos ou de manhã cedo, com distonia, dor e câimbras.
- c) **Outros tipos de flutuações** → Sensoriais (dor, parestesia, perda sensorial), autonômicos (palidez, alterações pressóricas, taquicardia, dispnéia, sudorese, alterações da temperatura da pele, dilatação pupilar, salivação, distensão abdominal, eructação, disfagia, Sd. Neuroléptica Maligna like, distúrbios miccionais) e cognitivos (alucinações, lamentações, gemidos, gritos, comportamento sexual aberrante, ansiedade, pânico, depressão, mania).
- 2) **Agonistas Dopaminérgicos** → Devem ser usados quando a dose de 1000mg de levodopa não é suficiente para controle da doença.
- **Mesilato de bromocriptina (Parlodel® 2,5mg)** é um agonista dopaminérgico pos-sináptico dos receptores D2 no striatum, que permite redução de até 30% da levodopa nos casos mais difíceis. Inicia-se o tratamento com 1,25mg por 3 dias e aumenta-se 1,25mg/semana até 15 - 30mg/dia, sempre em duas doses durante as refeições. Os efeitos colaterais mais comuns são náusea, vômitos, hipotensão postural, arritmias cardíacas, depressão, ansiedade, alucinações, confusão e psicose. O ideal é se associar desde o início a levodopa com baixas doses de bromocriptina.
 - **Mesilato de pergolide (Permax® 0.05, 0.25, 1mg)**, que é um derivado ergotamínico sintético, atua como potente agonista dopaminérgico nos receptores D2 e como um fraco agonista nos receptores D1. Atua estimulando receptores dopaminérgicos pos-sinápticos no striatum. Sua potência como agonista da dopamina é dez vezes maior que a da bromocriptina. Os principais efeitos colaterais são sonolência, alucinações, diarreia, náusea, constipação,

- dispepsia, hipotensão, síncope, renite, arritmias cardíacas e discinesias. Deve-se iniciar o tratamento com 0.05mg/dia pelos primeiros dias, aumentando em 0.1 a 0.15mg a cada três dias por duas semanas. Se for bem tolerado pode-se então aumentar 0.25mg a cada 3 dias até atingir o nível ideal, que não deve ultrapassar 5mg/dia.
- **Pramipexole (Sifrol®, Mirapex®)** pode ser utilizado na DP em suas fases mais recentes ou avançadas, não tendo os efeitos colaterais dos derivados ergotamínicos. É administrado na dose inicial de 0,125mg 3 vezes ao dia, sendo a dose de manutenção entre 0,5 e 1,5 três vezes ao dia.
 - **Ropinirole (Requip®)** também pode ser utilizado na DP em suas fases mais recentes ou avançadas, não tendo os efeitos colaterais dos derivados ergotamínicos. É iniciado na dose de 0,25mg três vezes ao dia, tendo dose de manutenção entre 2 e 8mg 3 vezes ao dia.
- 3) **Anticolinérgicos** → Ajudam a estabelecer o balanço entre a diminuição de dopamina e os níveis normais de acetilcolina no Striatum. Devem ser usados preferentemente em pacientes com menos de 65 anos e com sintomas leves. Auxiliam principalmente a controlar a sialorréia, a regidez e o tremor de repouso. Os principais efeitos colaterais são boca seca, visão borrada, tontura, confusão mental, obstipação, retenção urinária e precipitação de glaucoma. As principais drogas anticolinérgicas são: a) **Biperideno (Akineton®)**, com drágeas de 4mg ou comprimidos de 2mg, iniciando com ½ a 1cp 2 a 4 vezes ao dia com no máximo 8cps nas 24 horas ou 1 a 2 drágeas/dia com no máximo 3 drágeas nas 24 horas; b) **Triexifinidil (Artane®)**, comprimidos de 2 a 5mg, fazendo-se uso de 1 a 5mg à noite.
- 4) **Amantadina (Mantidan® 100mg)** → Atua liberando dopamina dos terminais nervosos, tornando o neurotransmissor disponível para ativar os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos. É utilizado como monoterapia em DP em suas fases iniciais ou mesmo associado com levodopa. Os principais efeitos colaterais são: hipotensão ortostática, insuficiência cardíaca, depressão, livedo reticular, alucinações ou psicose, náusea, diarréia, tontura, insônia ou sonolência, cefaléia, boca seca, constipação e retenção urinária. Inicia-se o tratamento com 100mg/dia podendo-se gradativamente aumentar para 200mg/dia em duas tomadas.
- 5) **Apomorfina** → Agonista dopaminérgico de ação direta com afinidade pelos receptores D1 e D2. A grande vantagem deste medicamento é a sua rápida ação quando aplicado via SC. Assim sendo, a sua principal indicação é o controle das rápidas e imprevisíveis flutuações “off”, quando se acentuam os sintomas do parkinsonismo. Os principais efeitos colaterais são náusea, vômitos, sedação, confusão, alucinações, hipotensão postural, discinesias e infecção no local das injeções. Recomenda-se aplicar a primeira dose de teste em ambiente hospitalar. A dose aplicada via SC é 0.5 ou 1mg, durante uma flutuação “off”, que pode ser repetida a cada 20 minutos, até se atingir o resultado benéfico esperado. O início da ação ocorre em 5 - 15 minutos, com duração de 30 - 70 minutos. Via de regra recomenda-se o início uso da domperidona dois a três dias antes da primeira dose de

apomorfina, na dose de 10mg 3 a 4 vezes ao dia, para evitar as náuseas e vômitos que tendem a ocorrer.

- 6) **Tratamento de alguns sintomas comuns** = Para náusea induzida por levodopa ou apomorfina em DP utiliza-se o **domperidona (Motilium®10mg)** que é um antagonista periférico da dopamina, estruturalmente relacionado com as butirofenona e que não atravessa a barreira hemato-encefálica. Pode acarretar galactorréia, ginecomastia, boca seca, cefaléias e cólica abdominal. A dose utilizada é 1 a 2 tabletes tomados 3 ou 4 vezes por dia, preferentemente 30 minutos antes das refeições. Para o controle de psicose e alucinações na DP utiliza-se a **clozapina (Clozaril® 25 e 100mg)**, que possui acentuada ação antipsicótica com mínimo antagonismo central dopaminérgico, sendo também muito efetivo para tratamento de esquizofrenia refratária. O efeito colateral mais comum é sedação dose-dependente e pode também induzir agranulocitose severa (1% dos casos), sendo fundamental o acompanhamento por hematologista. O tratamento nunca deve ser iniciado em pacientes com leucócitos < 3500/mm³. A terapêutica se inicia com ½ ou 1 tablete a noite por 1 semana, aumentando-se lentamente a dose em ½ ou ¼ de tablete por semana. A dose efetiva é 25 a 100mg para controle de alucinações severas na DP.

DISTONIAS = É uma síndrome de contrações musculares lentas e mantidas, freqüentemente causando movimentos repetitivos ou de torção, ou posturas anormais. A principal característica da distonia é a ocorrência de contrações musculares prolongadas que freqüentemente deslocam e distorcem segmentos do corpo produzindo posturas anormais. Os espasmos musculares podem ser contínuos (resultando em postura fixa) ou intermitentes (contrações repetitivas, muitas vezes rítmicas). Diferencia-se dos tremores, mioclonias e coréias pelo seu caráter repetitivo e previsível associado ao componente de torção sendo mais apropriadamente considerados como parte integrante da distonia. Acomete mais a musculatura axial do que a pendicular. Possui cinco formas clínicas:

- a) Focal = Acometimento de grupo muscular restrito. Ex: torcicolo espasmódico, blefaroespasma, disfonia espasmódica, câimbra do escrivão.
- b) Segmentar = Movimentos distônicos em regiões contíguas do corpo. Ex: Distonia cranial (blefaroespasma + distonia oromandibular = Sd. de Meige); Distonia crânio-cervical (distonia cranial + distonia cervical); Distonia braquial (um ou ambos membros superiores, podendo haver envolvimento axial); Distonia crural (ambos os membros inferiores ou um membro inferior associado a comprometimento do tronco); Distonia axial (músculos cervicais e do tronco).
- c) Generalizada = Várias partes do corpo são acometidas, sempre com a presença de envolvimento segmentar crural.
- d) Multifocal = Duas ou mais regiões não contíguas estão envolvidas. Ex: blefaroespasma + distonia de um membro inferior.
- e) Hemidistonia = Acometimento de apenas um lado do corpo, geralmente associado a lesões estruturais em putâmen contralateral.

CORÉIA (GR. KOREÍÁ: DANÇA) = Movimentos breves, involuntários, bruscos, arrítmicos, irregulares, desordenados e predominam na face e membros em sua porção distal. Pode estar associado a movimentos atetóides (Coreoatetose). O tônus muscular está severamente reduzido. O estudo do reflexo patelar, após a sua percussão, demonstra um relaxamento anormalmente prolongado que segue-se à contração (Fenômeno de Gordon). Ocorre por disfunção dos corpos estriados. Os principais tipos de coréia são os seguintes:

- a) Coréia de Sydenham (1686): Acomete principalmente crianças em idade escolar (6-13 anos), sendo raramente vista em adultos com mais de 40 anos, estando associado com a moléstia reumática, porém ocorrendo até 6 meses após a estreptococcia. Acompanha-se de fraqueza, labilidade emocional e alteração de personalidade. A língua, quando protusa, lembra um saco de vermes, indo para dentro e para fora. O paciente é incapaz de manter contração tetânica, o que se evidencia pedindo para o paciente prender as mãos do examinador (Sinal da Ordenha). Quando o paciente tenta erguer os braços sobre a cabeça ocorre a pronação dos mesmos (Sinal do Pronador). Normalmente o quadro se resolve em semanas ou alguns meses. A coréia pode durar de 1 semana a 2 anos, desaparecendo em média em torno de 15 semanas.
- b) Coréia gravídica: Ocorre tipicamente no 2º mês de gestação de primigestas. 1/3 dos pacientes possui antecedente de Moléstia Reumática e 2/3 tiveram surtos coréicos na infância.
- c) Coréia de Huntington (1872): Coréia crônica e progressiva, autossômica dominante. O início ocorre entre os 30 e 50 anos. Normalmente associam-se movimentos atetóides. A marcha é acentuadamente anormal e bizarra. Alterações psiquiátricas são habituais. Evolui com demência.

ATETOSE = Movimentos lentos, amplos, arrítmicos e irregulares, predominando na porção distal dos membros. Apresenta postura exagerada dos membros (Dança das Havaianas). A causa mais freqüente é a paralisia cerebral na sua forma extrapiramidal, podendo ocorrer também no Kernicterus. Outras doenças mais raras que cursam com atetose são a Doença de Halleorden-Spatz e a Panencefalite Esclerosante Subaguda (abalos mioclônicos + coréia e atetose + deterioração mental). A fisiopatologia está relacionada com lesões do estriado.

BALISMO = Movimentos amplos, bruscos, rápidos e ritmados, predominando na raiz dos membros. Normalmente acometem somente metade do corpo (Hemibalismo). Ocorre por lesão do núcleo subtalâmico de Luys, ou de suas conexões aferentes e eferentes, geralmente por acidente vascular encefálico.

TREMORES = Movimento involuntário, rítmico, produzido por contrações alternadas ou seqüenciais de músculos agonistas e antagonistas de um segmento corporal. Os tremores podem ser regulares ou irregulares. Devemos ainda analisar, para classifica-los, os seguintes parâmetros: amplitude, freqüência e se piora ou não com os movimentos (cinesia). Os tremores são classificados da seguinte forma:

1. Tremor de repouso (ex: Doença de Parkinson)
2. Tremor de ação
 - ✓ Postural (Tremor fisiológico, essencial, postural cerebelar, rubral, distônico).
 - ✓ Cinético (Tremor cerebelar)
3. Outros tremores (Tremor psicogênico, relacionado à atividade, isométrico).

TICS = Movimento súbito, breve, estereotipado, mais ou menos complexo, repetitivo, normalmente coordenado, porém inapropriado. Podem ser suprimidos pela vontade por algum tempo, causando tensão psíquica, que somente é aliviada pela manifestação do tic. O exemplo clássico é a Síndrome de Tourette, que cursa com coprolalia, ecolalia, comportamento obsessivo-compulsivo, déficit de atenção e distúrbios do sono.

MIOCLÔNUS = Contrações súbitas, involuntárias, súbitas, breves, de caráter regular ou não, que se manifestam por hiperexcitabilidade do sistema nervoso em algum nível entre o córtex e o cordão medular, sem que haja alteração de consciência. Pode ser fisiológico, essencial, segmentar, sintomático entre outros. Cursa muitas vezes como um evento epiléptico.

DISCINESIA = Movimentos involuntários extrapiramidais. Quando são rápidos, sem contração muscular prolongada e excessiva, temos discinesias do tipo coréico, coreoatetósico, balístico, mioclônico e tics. Quando a movimentação é lenta, com contrações musculares exuberantes e associadas ou não a posturas anormais fixas, temos discinesias do tipo distônico.