

Artigo Original

# Tratamento inicial da doença de Parkinson.

## *Initial therapy of Parkinson's disease.*

Antônio L. Teixeira Jr<sup>1</sup>, Francisco Cardoso<sup>2</sup>.

### RESUMO:

Na abordagem inicial da doença de Parkinson, é importante determinar se o paciente realmente necessita de tratamento sintomático. Quando os sintomas são ainda muito leves e não incapacitantes, selegilina, anticolinérgicos e amantadina podem ser utilizados. Quando os sintomas tornam-se problemáticos ou incapacitantes, deve-se optar entre tratar precocemente com levodopa ou empregar agonista dopaminérgico. Para pacientes jovens com maior risco de desenvolverem complicações com a terapia com levodopa, como flutuações motoras e discinesias, os agonistas dopaminérgicos são a melhor escolha. Por outro lado, em pacientes idosos (acima de 70 anos), a terapia com levodopa deve ser recomendada como tratamento inicial no sentido de evitar a maior incidência de efeitos colaterais cognitivos, como confusão mental e alucinações, freqüentemente associados aos agonistas dopaminérgicos. Ainda, as complicações motoras da levodopa são menos freqüentes em pacientes idosos.

**Unitermos:** Doença de Parkinson, Tratamento inicial, Levodopa, Agonistas dopaminérgicos.

### SUMMARY:

When approaching the initial treatment of PD, it is important to determine whether a patient really needs symptomatic therapy. When symptoms are still very mild and not disabling, selegiline, anticholinergics and amantadine can be considered. When symptoms become troublesome or disabling, one needs to choose between to treat early with levodopa or to use a dopamine agonist therapy. For younger patients who are at greater risk of developing complications from levodopa therapy, such as motor fluctuations and dyskinesias, dopamine agonists are a better choice. On the other hand, in older patients (over 70 years) levodopa therapy should be recommend as initial treatment to avoid the higher incidence of neuropsychiatric side effects, such as confusion and hallucinations, often associated with use of dopamine agonists. Moreover, the motor complications of levodopa are less likely to occur in older patients.

**Keywords:** Parkinson's disease, Inital treatment, Levodopa, Dopamine agonists.

Trabalho realizado: Clínica de Distúrbios do Movimento, Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

1 - Médico Neurologista, Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

2 - Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG e Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Correspondência: Francisco Cardoso - Clínica de Distúrbios do Movimento, Faculdade de Medicina, UFMG  
Av. Pasteur 89/1107, 30150-290 - Belo Horizonte MG, Brasil - E-mail:cardosofe@terra.com.br

Trabalho recebido em 06/04/2004. Aprovado em 09/09/2004.

**INTRODUÇÃO:**

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurológica progressiva caracterizada por bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural<sup>1</sup>. A prevalência da DP é estimada em 100 a 200 casos por 100.000 indivíduos, acometendo preferencialmente o sexo masculino a partir da sexta década de vida.

Apesar de não existirem marcadores biológicos para a DP, o diagnóstico baseado em critérios essencialmente clínicos apresenta boa confiabilidade. O diagnóstico definitivo só é possível com o estudo anátomo-patológico que mostra degeneração preferencial dos neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra mesencefálica associada a inclusões citoplasmáticas eosinofílicas de agregados protéicos, denominados corpos de Lewy.

É importante ressaltar as conseqüências biológicas da deficiência de dopamina para a compreensão das estratégias terapêuticas na DP<sup>2</sup>. A primeira delas é hiperatividade das fibras glutamatérgicas que se projetam do córtex cerebral para o estriado. Isso acontece porque há receptores dopaminérgicos inibitórios nas porções terminais das fibras córtico-estriatais, ocorrendo desinibição destas com a deficiência de dopamina. Uma segunda conseqüência é o aumento da expressão de receptores do tipo D3 nos neurônios de projeção do estriado. Outro resultado da escassez de dopamina é o surgimento de hiperatividade do globo pálido medial e, sobretudo, do núcleo subtalâmico. Este efeito decorre da redução da atividade da via direta (facilitadora do movimento) e aumento dos disparos da via indireta (inibidora do movimento) de conexão entre o estriado e o pólo efetuator dos núcleos da base, constituído pelo globo pálido interno e pela parte reticular da substância negra<sup>2</sup>.

Apesar de a disfunção dopaminérgica ser fundamental, não se pode subestimar a participação de outros mecanismos na fisiopatologia da DP<sup>3</sup>. Não existe, por exemplo, correlação inequívoca entre a queda da transmissão dopaminérgica medida através de neuroimagem funcional (PET, tomografia por emissão de pósitrons e SPECT, tomografia por

emissão de fóton único) e a progressão da DP avaliada através de escalas como a UPDRS (do inglês: "Unified Parkinson's Disease Rating Scale"), que quantificam sinais e sintomas. Ainda, a deterioração clínica observada na DP parece correlacionar-se a dois outros fatores: surgimento de lesões em sistemas não-dopaminérgicos e alterações moleculares nos neurônios de projeção do estriado<sup>3</sup>.

**Estratégias terapêuticas na doença de Parkinson:**

A terapêutica na DP pode ser dividida em sintomática, neuroprotetora e restauradora. A terapia restauradora é a que pretende substituir os neurônios dopaminérgicos perdidos na DP. Até o momento, os estudos com o transplante de células mesencefálicas fetais não demonstraram melhora clínica dos pacientes com DP transplantados<sup>4,5</sup>. O emprego de fatores neurotróficos, como o GDNF, também não foi capaz de alterar clinicamente os pacientes com DP<sup>6</sup>.

A terapia neuroprotetora visa retardar a degeneração neuronal, impedindo a progressão da DP. Apesar de inúmeros estudos terem avaliado o potencial neuroprotetor de diferentes medicamentos, os resultados não permitem a indicação de qualquer terapêutica com finalidade neuroprotetora. A investigação mais significativa de terapia neuroprotetora foi o estudo multicêntrico DATATOP, que avaliou a capacidade de a selegilina, inibidor da monoamino oxidase-B (MAO-B), e o tocoferol (vitamina E) isoladamente ou em combinação retardarem a progressão da DP.<sup>7</sup> Os resultados demonstraram que os pacientes tratados com selegilina apresentaram retardo significativo na necessidade de levodopa, o que poderia sugerir um possível efeito neuroprotetor. Entretanto, a reanálise dos dados evidenciou que o efeito sintomático da selegilina sobre a DP, apesar de pequena intensidade, explicaria o atraso na necessidade de levodopa.<sup>7</sup> Especula-se atualmente sobre o possível efeito neuroprotetor dos agonistas dopaminérgicos (ver discussão no item: Os agonistas dopaminérgicos).

A terapia sintomática objetiva melhorar os sinais e sintomas da DP. A introdução da levodopa no final dos anos 60 revolucionou o tratamento sintomático da DP, que até então, baseava-se exclusivamente no emprego de anticolinérgicos. Entretanto, ainda hoje, no tratamento sintomático da fase inicial da DP podem ser empregados medicamentos não-dopaminérgicos, como os anticolinérgicos e a amantadina<sup>8</sup>.

Os anticolinérgicos, como o biperideno e o trihexifenidil, têm efeito sobre o tremor parkinsoniano e leve ação sobre a rigidez e a bradicinesia. Estas drogas têm, porém, dois inconvenientes: a eficácia terapêutica é baixa e os efeitos colaterais podem ser significativos. A propósito dos últimos, particularmente acentuados em idosos, os mais comuns são alterações cognitivas, constipação e retenção urinária. Por estas razões, o emprego dos anticolinérgicos restringe-se a pacientes não-idosos, oligossintomáticos, em que o tremor é o sintoma principal. Já a amantadina apresenta efeito sobre a rigidez e a bradicinesia, com mínima ação sobre o tremor. Os efeitos colaterais incluem confusão mental, edema de tornozelo e livedo reticularis. A amantadina também é empregada em pacientes oligossintomáticos em que o tremor não é o sintoma predominante. Vale frisar que, além de pouco eficiente, o efeito da amantadina comumente desaparece ao fim de alguns meses.

Na fase inicial da DP, conforme a intensidade dos sintomas, os medicamentos não-dopaminérgicos podem ser insuficientes para garantir o bem-estar e o funcionamento dos pacientes. Surge, então, a questão bastante discutida na literatura atual: qual o medicamento dopaminérgico deve ser utilizado primeiramente no tratamento da DP?<sup>9,10,11</sup>.

### A levodopa:

A levodopa é um aminoácido aromático capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica alcançando o sistema nervoso central. Inicialmente é absorvida no intestino por mecanismo ativo responsável pelo transporte de aminoácidos neutros da dieta. Isso explica parte dos efeitos clínicos negativos do consumo de proteínas

juntamente com a levodopa, uma vez que aminoácidos e a droga competem por sítios de ligação no transportador, diminuindo a absorção desta. A levodopa apresenta meia-vida curta entre 1 e 2 h, sendo metabolizada a dopamina pela dopa-descarboxilase, e a 3-*o*-metil-dopa pela catecol-*o*-metil-transferase (COMT). A administração conjunta de um inibidor da dopa-descarboxilase, carbidopa ou benserazida, com a levodopa previnem sua transformação periférica em dopamina, atenuando efeitos colaterais e aumentando a disponibilidade da droga para ação central. No sistema nervoso central, a levodopa seria captada pelos neurônios dopaminérgicos remanescentes e convertida a dopamina.

No entanto, apesar dessas vantagens, os pacientes com DP e em uso de levodopa tendem a desenvolver com o tempo uma série de complicações motoras, como as flutuações e as discinesias, e complicações não-motoras, como distúrbios gastrointestinais e do sono. Cerca de 20 a 50% dos pacientes com DP em uso de levodopa apresentarão essas complicações motoras ao final de cinco anos<sup>2,8</sup>. As flutuações consistem no fato de que, ao longo do dia, há momentos em que a levodopa funciona (período *on*) e outros em que seu efeito desaparece (período *off*), determinando oscilações na capacidade funcional do paciente. Já as discinesias induzidas por levodopa são movimentos anormais involuntários, muitas vezes incapacitantes, geralmente observáveis durante o período *on*.

A patogênese das complicações do uso da levodopa relaciona-se, pelo menos em parte, ao surgimento de modificações bioquímicas nos neurônios de projeção do estriado.<sup>2</sup> Em condições fisiológicas, a sinapse nigro-estriatal produz liberação tônica, ou seja, contínua de dopamina. Evidências experimentais mostram de maneira inequívoca que a estimulação pulsátil ou intermitente dos receptores dopaminérgicos, decorrente da meia-vida curta da levodopa, desempenha papel crucial no desenvolvimento das flutuações motoras e discinesias induzidas por levodopa. Esta estimulação não-fisiológica dos receptores dopaminérgicos ativa cascatas citoplasmáticas neuronais que determinam a

fosforilação de proteínas com duas conseqüências principais. Primeiramente, como parte das proteínas fosforiladas estão relacionadas a receptores de glutamato do tipo NMDA e AMPA, e como esses receptores fosforilados tornam-se hiperativos, estabelece-se um ciclo vicioso em que há intensificação da hiperatividade glutamatérgica basal na DP. Como comentado previamente, a desnervação dopaminérgica dos neurônios espinhosos médios do estriado *per se* determinaria hiperatividade basal da sinapse glutamatérgica proveniente do córtex cerebral. A segunda conseqüência seria a ativação de proteínas, como a CREB, que estimula a expressão de determinados genes que, por sua vez, interferem sobremaneira no metabolismo neuronal, processo denominado *priming*. É muito importante ressaltar, entretanto, que a levodopa não induz ou acelera a morte neuronal como antes se pensava<sup>2,9</sup>.

### Os agonistas dopaminérgicos:

Face as complicações decorrentes do uso da levodopa, a tendência atual é utilizar estratégias denominadas "poupadoras de levodopa" nas fases iniciais da DP<sup>9,10,11</sup>. Apesar de desenvolvidos originalmente como adjuvantes à levodopa no tratamento da DP avançada, os agonistas dopaminérgicos constituem a base desta terapêutica "poupadora de levodopa".

Como conseqüência prática da teoria da estimulação dopaminérgica intermitente ou pulsátil, postulou-se que, realizando a terapia da DP com agente com meia-vida mais longa que a levodopa, ocorreria uma redução da incidência de complicações motoras, como flutuações e discinesias. Foram realizados, então, vários estudos de monoterapia com agonistas dopaminérgicos diretos para testar esta hipótese. O desenho destes ensaios consiste, de um modo geral, em estudos prospectivos, comparando-se de modo duplo-cego um braço com levodopa e um outro com agonistas dopaminérgicos. A lógica da escolha desta classe de compostos é justificada por se tratarem de moléculas com estrutura semelhante à dopamina, que agem diretamente nos receptores dopaminérgicos sem

necessitar de metabolização e que têm meia-vida mais longa que a levodopa (**Tabela 1**). Para o pramipexole, por exemplo, o valor desta variável farmacocinética é de aproximadamente 8h.



**Tabela 1** – Vantagens e desvantagens associadas ao emprego dos agonistas dopaminérgicos no tratamento da doença de Parkinson. (Modificado de Jankovic, 2002<sup>9</sup>)

Confirmando a previsão teórica inicial, o estudo CALM-PD<sup>12</sup>, realizado com 301 pacientes com DP inicial, mostrou que a monoterapia com pramipexole reduziu o índice de complicações motoras de 51% (braço com a levodopa) para 28% (braço com o agonista) em dois anos. A diferença de frequência de encurtamento de dose (*wearing-off*) foi 23,8% versus 38% ( $p=0,01$ ), discinesias 9,9% versus 30,7% ( $p<0,001$ ), flutuações on-off 1,3% versus 5,3% ( $p=0,11$ ), respectivamente, nos grupos pramipexole e levodopa<sup>12</sup>. Ressalta-se, porém, que a levodopa foi mais potente que o pramipexole no controle dos sintomas parkinsonianos e que apenas 32% dos pacientes iniciados em monoterapia permaneceram usando exclusivamente o pramipexole ao final do estudo<sup>12</sup>.

Estudos com outros agonistas dopaminérgicos ergolínicos e não-ergolínicos, como o ropinirole, obtiveram resultados similares ao do CALM-PD<sup>13</sup>. Os estudos com agonistas dopaminérgicos no tratamento inicial da DP permitem, portanto, as seguintes conclusões<sup>9,11</sup>. Primeiro, o tratamento com os agonistas dopaminérgicos melhora os sintomas parkinsonianos para níveis considerados satisfatórios. Segundo, os agonistas dopaminérgicos são drogas geralmente bem toleradas, podendo ocorrer efeitos colaterais como náuseas, vômitos, sonolência e alucinações. Terceiro, essas drogas reduzem o desenvolvimento de complicações motoras, como discinesias e flutuações. Quarto, a levodopa é,

porém, mais eficaz na redução dos sintomas parkinsonianos.

O mesmo grupo responsável pelo CALM-PD realizou um estudo quantitativo com SPECT e o marcador [ $^{123}$ ]-2b-carbometóxi-3b-(4-iodofenil)-tropano, capaz de ligar-se ao transportador de dopamina, permitindo inferência sobre a preservação das vias nigro-estriatais<sup>14</sup>. Os resultados mostraram que, no período de seguimento de 2 anos, houve menor decaimento da ligação do [ $^{123}$ ]-2b-CIT nos pacientes tratados com monoterapia com pramipexole (16% contra 25,5% no grupo tratado com levodopa,  $p=0,01$ ), o que poderia indicar efeito neuroprotetor do agonista dopaminérgico, desacelerando a morte neuronal e a degeneração das vias nigro-estriatais<sup>14</sup>. Entretanto, há outras interpretações possíveis para esse dado. Primeiramente, o grupo de pacientes que permaneceu em monoterapia com pramipexole até o final do estudo seria justamente portador de uma forma menos grave da DP e, portanto, ocorreria menor perda das vias nigro-estriatais. O fato de que, no início dos estudos, os pacientes distribuídos aleatoriamente para os distintos grupos exibirem escores semelhantes em escalas quantitativas como o UPDRS contradiz esta hipótese. Uma segunda alternativa seria que o pramipexole não interferiria na progressão da DP, mas a levodopa aceleraria a degeneração dos neurônios. Contra esta alternativa, vários estudos demonstram não existir uma ação neurotóxica da levodopa.<sup>2</sup> Uma terceira explicação seria que o dado resultou de um artefato técnico, ou seja, houve mudança da atividade de uma molécula, o transportador de dopamina, mas não da estrutura propriamente da fibra nigro-estriatal. Esta possibilidade é mais plausível para estudos com PET do que com SPECT, mas não está completamente descartada no caso.

Na decisão sobre qual agonista dopaminérgico empregar, dois fatores devem ser considerados, tolerabilidade e eficácia. Os agonistas dopaminérgicos não-ergolínicos, pramipexole e ropinirole, são geralmente melhor tolerados que os ergolínicos, bromocriptina e pergolida. Em termos de eficácia, apenas um estudo comparou

diretamente dois agonistas dopaminérgicos especificamente na DP inicial, sendo que o ropinirole mostrou-se superior à bromocriptina<sup>15</sup>. Estudos anteriores já haviam demonstrado a maior eficácia da pergolida sobre a bromocriptina na DP.<sup>16</sup> Acredita-se que os três principais agonistas dopaminérgicos, pergolida, pramipexole e ropinirole, sejam equivalentes do ponto-de-vista de eficácia. Apesar disso, se um desses medicamentos não se mostra eficaz ou é mal tolerado, recomenda-se a substituição por um outro agonista. Mais recentemente, porém, demonstrou-se que os agonistas ergolínicos, sobretudo a pergolida, são associados com proliferação do endocárdio, resultando em valvulopatia restritiva em cerca de 50% dos pacientes expostos a esta medicação. O mecanismo subjacente seria hiper-estimulação do receptor 5HT-2A. Por este motivo, já se propõe o abandono do uso dos agentes ergolínicos em DP<sup>17,18,19,20</sup>.

## CONCLUSÕES

Apesar de ser a droga mais eficaz na terapêutica sintomática da DP, recomenda-se adiar o uso da levodopa nas fases iniciais da doença. Isso porque seu uso a longo prazo correlaciona-se com o desenvolvimento de complicações motoras significativas, como flutuações e discinesias. Esse fenômeno parece estar associado à estimulação intermitente ou pulsátil do receptor dopaminérgico pós-sináptico pela administração da levodopa, induzindo modificações no neurônio estriatal. A tendência atual é utilizar inicialmente estratégias "poupadoras de levodopa". Os agonistas dopaminérgicos constituem a base dessa estratégia, além de potencialmente exercerem efeito neuroprotetor. Em pacientes jovens, que estão sujeitos a maior risco de desenvolverem complicações motoras com a levodopa, a primeira escolha é inequivocamente os agonistas dopaminérgicos. A levodopa seria a primeira escolha em pacientes idosos acima de 70 anos ou em pacientes com grande incapacidade motora e prejuízo dos reflexos posturais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1044-1053.
2. Poewe W, Wenning G. Levodopa in Parkinson's disease: mechanisms of action and pathophysiology of late failure. In Jankovic JJ, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p.105-115.
3. Wichmann T, Delong MR. Neurocircuitry of Parkinson's disease. In Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p.1761-1779.
4. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710-719.
5. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 403-414.
6. Nutt JG, Burchiel KJ, Comella CL, et al. Implanted intracerebroventricular glial cell line-derived neurotrophic factor: randomized, double-blind trial of glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. *Neurology* 2003; 60: 69-73.
7. 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.
8. Jankovic JJ. Therapeutic strategies in Parkinson's disease. In Jankovic JJ, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p.116-151.
9. Stern MB. The early treatment of Parkinson's disease: levodopa, dopamine agonists or both. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7: 27-33.
10. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment of Parkinson's disease: an evidence-based review. Report of the quality standards subcommittee of the AAN. *Neurology* 2002; 58: 11-17.
11. Schults CW. Treatments of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1680-1684.
12. Parkinson Study Group. Pramipexol vs. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931-1938.
13. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-1491.
14. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs. levodopa on Parkinson's disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653-1661.
15. Korczyn AD, Brun ER, Larsen JP, et al. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53: 364-370.
16. Pezzoli G, Martigoni E, Pacchetti C, et al. Pergolide compared with bromocriptine in Parkinson's disease: a multicenter, crossover, controlled study. *Mov Disord* 1994; 9: 431-436.
17. Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold SC, Laskar SR, Baseman JG, Dewey RB. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 2004; 63:301-304.
18. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363:1179-1183.
19. Grosset KA, Grosset DG. Pergolide in Parkinson's disease: time for a change? *Lancet* 2004; 363:1907-1908.
20. Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, et al. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord* 2004; 19:656-662.