

1 CM 131

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS NA  
DOENÇA DE PARKINSON DE  
LONGA EVOLUÇÃO

- MEDICINA -

Florianópolis, 01 de junho de 1988.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS NA  
DOENÇA DE PARKINSON DE  
LONGA EVOLUÇÃO

EDILA MIERS CHIKOTA  
LUIS FRANCISCO FORTUNATO FILHO

- MEDICINA -  
12ª Fase

Florianópolis, 01 de junho de 1988.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Paulo Mattosinho Filho, pelo constante incentivo e apoio, bem como orientação.

## RESUMO

Apresenta-se três relatos de caso sobre a doença de Parkinson de longa evolução, atendidos no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina; a fim de demonstrar a dramática evolução e as dificuldades terapêuticas desta entidade.

Faz-se uma revisão bibliográfica de 10 anos sobre as considerações terapêuticas desta doença com longa evolução, a qual é o objetivo central do trabalho.

## ABSTRACT

Three cases of Parkinson's disease (PD) from University Hospital, all of them with a long term evolution, are showed to demonstrate the dramatic evolution and the difficulties of therapeutics of this situation.

It's also done a ten-year bibliographic review about the therapeutic management of long-term P.D., the central goal of the study.

## ÍNDICE

I	- INTRODUÇÃO .....	7
II	- RELATOS DE CASO .....	9
III	- DISCUSSÃO .....	14
IV	- CONCLUSÃO .....	34
V	- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	35

## I - INTRODUÇÃO

Em 1817, James Parkinson descreveu a entidade clínica que constava de:

"Movimentos trêmulos involuntários com diminuição da força muscular que acometem, mesmo sob contensão, segmentos não utilizados no momento; acompanham-se de tendência à inclinação do tronco para frente, assim como marcha acelerada, permanecendo intactos os sentidos e o intelecto."  
(28)(83)

a qual designou paralisia agitante, e que posteriormente foi denominada doença de Parkinson, em sua homenagem.

A despeito do que se pensava, esta entidade não é exclusividade da velhice, tendo alta incidência acima dos quarenta anos. (2)(4)(83)(110)

Estima-se que numa população de 100.000 habitantes a taxa de prevalência gira em torno de 60 a 180 e a incidência varia entre 6 e 24. (33) Parece existir equivalência no risco em ambos os sexos; já quanto ao aspecto racial a raça negra é menos acometida. Há autores que argumentam uma incidência familiar de 1 a 2%. (33)

A fisiopatologia desta entidade reside no decréscimo no número de células, pigmentadas da substância nigra, responsáveis pela síntese de dopamina e conseqüente diminuição de transporte desta pelo feixe nigroestriatal. (85)

Já no século passado tratava-se empiricamente o mal de Parkinson com derivados da atropina e escopolamina. (85) A partir de 1940, passou-se a usar compostos de ação anticolinérgica que (85), no entanto, não trouxeram a melhoria almejada.

Em 1960, teve início o tratamento farmacológico racional da doença com o uso da L-dopa, causando verdadeira revolução. No entanto, com o decorrer do tempo observou-se o aparecimento de efeitos colaterais tardios e indesejáveis, associados a uma relativa ineficácia em alterar a evolução natural da doença (89), isto motivou a pesquisa de novas táticas e opções terapêuticas.

Recentemente uma inovadora terapêutica cirúrgica tem sido proposta, com resultados ainda em avaliação.

Objetivamos neste estudo trazer as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da doença de Parkinson de longa evolução.



## II - RELATO DE CASOS

### CASO I

**D.M.B.**, 77 anos, feminino, branca, natural e procedente de Florianópolis.

Há 19 anos iniciou com distúrbio psicológico semelhante a ansiedade. Um ano após, apresentou tremores com predominância em membro superior direito (MSD). Foi então em busca de recursos médicos, sendo medicada com levodopa associada a carbidopa, na dose de 1/4 de comprimido por dia. Com a evolução do quadro, passou a apresentar rigidez de membro superior (MS) e aumento da intensidade dos tremores. Há mais ou menos 5 anos, vem apresentando alterações na fala, e marcha de pequenos passos. As doses da medicação foram gradualmente aumentadas e a paciente começou a perceber a queda na duração do efeito benéfico da droga, associada com períodos de exacerbação dos sintomas e outros de acalmia.

Há mais ou menos 2 anos, passou a ter depressão, perda da memória para fatos recentes. Confusão mental e alucinações apa-

receram há mais ou menos 1 ano. A paciente refere que após períodos sem utilizar a levodopa, no retorno à sua utilização havia grande melhora. Atualmente isto não mais ocorre, a paciente encontra-se restrita à cadeira, necessita de todos cuidados pessoais e tem acentuada demência. Faz uso de 1/2 comprimido de L-dopa, 4 vezes ao dia, associado ao akiniton retard 1 vez ao dia, apresentando com frequência, salivação excessiva, náuseas e cefaléia.

CASO II

W.A.L., 60 anos, masculino, branco, natural e procedente de Florianópolis.

Há mais ou menos 15 anos relata crises de cefaléia e vômitos. Após alguns meses, iniciou com tremor em mão direita, que progressivamente atingiu todo membro superior direito. Procurou o médico onde foi diagnosticado doença de Parkinson, medicada com prolopa e benzodiazepínico, mantendo-se bem.

Há mais ou menos 4 anos, a doença generalizou-se, e de mais ou menos 1 ano para cá, surgiram crises de "agitação" com grande mal estar, inquietação e sudorese profusa, as quais são seguidas de astenia intensa. Apresenta também uma inquietação flutuante que aparece freqüentemente 1 hora após a injeção da droga, porém não o incomoda.

Atualmente apresenta discinesias juntamente com insônias freqüentes, depressão, dificuldades para memorizar fatos recentes, esquecendo com freqüência de visitas de vizinhos e recados. Está impossibilitado de lidar com as finanças da casa.

Em uso de bromocriptina 20 mg/dia e L-Dopa 1,5 g/dia.

Esteve internado para realização de **drug-holiday**, que aparentemente não trouxe qualquer benefício, pois continua a apresentar episódios de intensa e debilitante bradicinesia, com duração de horas, os quais estão presentes principalmente no período vespertino.

CASO III

I.V., 53 anos, branco, masculino, natural e procedente de Florianópolis. Há 5 anos refere que os amigos lhe diziam estar com tronco inclinado para frente. Meses após, iniciou com tremores em MSS, os quais dificultavam o ato de "tomar café". Estes tremores generalizavam-se. Iniciou então a terapêutica com anticolinérgicos, os quais não trouxeram benefícios. No mês seguinte já se introduziu a Lévodopaterapia combinada com inibidores da descarboxilase periférica, tendo alívio completo da sintomatologia.

Há mais ou menos 1 ano tem apresentado acinesia da primeira hora da manhã, pois relata que no início do período matutino ele está "negativo", não consegue andar ou tomar qualquer atitude. Em seguida, pelas 8:00 horas, tem alívio da acinesia, tendo o que chama de período "positivo" da medicação, após 45 minutos da injeção, quando surgem discinesias. O paciente refere perceber nitidamente uma ação mais retardada da droga quando ingerida com leite.

Este período positivo dura 2 horas quando então diz surgir o fenômeno "negativo". O período vespertino lhe é sempre mais "negativo".

Não se percebem alterações de memória ou qualquer alteração mental.

Este paciente foi submetido a um **drug-holiday** intra-hospi-

talar, tendo apresentado alucinações das quais o paciente não tem lembrança.

Atualmente utiliza levodopa 875mg, associado com carbidopa.

### III - DISCUSSÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma desordem degenerativa do sistema nervoso, que usualmente se desenvolve tardiamente na vida. Além da tríade clássica - tremor, bradicinesia e rigidez muscular - os parkinsonianos apresentam alterações posturais, que por alguns autores são consideradas sinal cardeal,<sup>(110)</sup> fala monótona; micrografia; marcha de pequenos passos; alterações vegetivas e demência em vários graus.

Uma vez descrita a entidade voltou-se a atenção aos fatores etiológicos e fisiopatológicos, os quais eram pouco conhecidos até 1919 e 1921, quando Tretiakoff e Foix, em estudos independentes, mostraram haver um decréscimo no número de células pigmentadas da substância nigra. <sup>(28)</sup>

Em 1960, Elwinger e Hornykiewicz<sup>(85)</sup> mostraram que no cérebro dos parkinsonianos havia uma acentuada diminuição da concentração de dopamina no neostriatum, local para onde se dirige o feixe nigroestriatal. A morte dos neurônios, na zona compacta da substância nigra, é o fator determinante desta diminuição. Sendo a dopamina um neurotransmissor inibitório da atividade co

linérgica estriatal, o seu decréscimo leva a um desequilíbrio entre as atividades dopaminérgica e colinérgica com predomínio desta última, o que proporciona o aparecimento dos sinais parkinsonianos. Além da destruição dos neurônios, também o bloqueio dos receptores dopaminérgicos estriatais por drogas, tais como, fenotiazínicos, butirofenonas, reserpina, flunarizina e também por manganês, chumbo e monóxido de carbono, pode levar ao aparecimento da sintomatologia.<sup>(66,110)</sup> Recentemente descobriu-se que a MPTP (1 - metil - 4 - fenil - 1,2,3,6 - tetrahidropiridina), opiáceo sintético, é uma substância inibidora do sistema tirosina hidroxilase e induzia o aparecimento da doença. Estudos em animais de laboratório puderam ser amplamente realizados, reforçando assim os achados de Ehringer e Hornykiewicz.<sup>(57,75,76,77, 79,109)</sup>

O tratamento da doença de Parkinson, de modo empírico, já era feito desde o século passado. Em 1940 surgiram no mercado os anticolinérgicos usados hoje em dia como opção terapêutica quando do diagnóstico em estádios não avançados da doença.<sup>(29,31)</sup> Sobre os anticolinérgicos deve-se saber que, quando o tremor é o sinal principal, eles são utilizados e gradualmente adaptados as necessidades do paciente. Sua administração pode ser ponderada na presença de vícios de refração porque crises de glaucoma agudo sabidamente são mais freqüentes em hipermetropes. Além destes efeitos colaterais os anticolinérgicos podem também causar: hiperplasia prostática, xerostomia, turvação visual e alucinações.<sup>(62)</sup>

A grande indicação dos anticolinérgicos é no parkinsonismo

precipitado pelo uso de fenotiazídicos. (1,31)

A Amantadine foi descrita pela primeira vez em 1969 como útil na doença de Parkinson. Foi utilizada como um agente antiviral para tratamento de gripe e observou-se em um paciente par-kinsoniano que seus sintomas melhoravam com o seu uso. (42)

Atua aumentando a liberação e síntese de dopamina e inibe a sua recaptação, ela tem um definido efeito anticolinérgico.

A melhora principal se dá na bradicinesia; contudo há au-tores que afirmam que 30-40% dos pacientes não apresentam mais benefícios com o uso da droga após 2 meses<sup>(1)</sup> e outros aumentam a porcentagem para 50% em 3 meses, determinando o abandono da terapêutica. (42)

É importante frisar no entanto que a Amantadine parece ter ação sinérgica aos anticolinérgicos e melhoram as flutuações clínicas na levodopa terapia crônica.

Os efeitos colaterais quando da terapia com Amantadine são o livedo reticular, edema maleolar e a exacerbação dos sintomas da insuficiência cardíaca congestiva. (1,42) Além disto alguns au-tores citam também o aparecimento de alterações mentais (1,62)

A introdução da levodopa, na década de 70, foi o marco ini- cial da terapêutica farmacológica racional à DP.<sup>(85)</sup> Precedendo a sua introdução descobertas maiores foram realizadas, como a de Roab e Giger em 1951, os quais descobriram a presença de dopamin



na no cérebro chamando-a de encefalina. Carlson<sup>(17)</sup> e colaboradores demonstraram que no nucleum estriatum esta substância é encontrada em altas concentrações e em 1961, Birkmeyer, Barbeau e Hornykiewicz notaram que a dopamina estava diminuída nos pacientes parkinsonianos.

Mediante tal descoberta Birkmeyer e Hornykiewicz administraram doses de 25 a 150 mg, de L-dopa, IV lentamente e observaram melhora na fala, movimentos e diminuição da acinesia.<sup>(108)</sup> Desde então a L-dopa é a droga de maior utilidade no tratamento da D.P.<sup>(88)</sup>

A escolha terapêutica deve se basear na fisiopatologia e principalmente no estágio clínico que o paciente se encontra. A escala mundialmente utilizada para estadiar a doença de Parkinson é a elaborada por Hoehn e Yahr onde<sup>(22)</sup>

- Estádio I - comprometimento unilateral.
- Estádio II - comprometimento bilateral mas sem anormalidades posturais.
- Estádio III - comprometimento bilateral com desequilíbrio postural moderado, o paciente leva uma vida independente.
- Estádio IV - comprometimento bilateral com instabilidade postural; o paciente necessita auxílio substancial.
- Estádio V - doença grave, completamente desenvolvida; pa-

ciente limitado ao leito e a cadeira.

Muitos autores, argumentam que não há necessidade de levodopa ou qualquer outro medicamento antiparkinsoniano nos estádios I e II e que os nos estádios IV e V sem dúvida deveriam receber a L-dopa. O debate é acerca daqueles no estádio III da doença, se os mesmos deveriam receber levodopa ou uma droga alternativa menos potente como Amantadine, anticolinérgicos ou anti-histamínicos. Os autores que recomendam iniciar levodopa "tarde" põe a necessidade não somente de incapacidade significativa, bem como uma falência na resposta a uma das drogas antiparkinsonianas menos potentes.

Os propensos à terapia precoce argumentam que o declínio na efetividade da L-dopa tem maior relação com a duração da doença<sup>(81)</sup> Um grupo não encontrou nenhuma relação entre a duração da terapia e a incidência ou severidade de flutuações motoras.<sup>(81)</sup> Além destes há autores que correlacionam a deterioração na resposta a levodopa, pelo menos parcialmente, ao tempo de terapêutica, pois pacientes com DP em estágio final readquirem alguma responsividade à levodopa após um **drug-holiday**.<sup>(26,11)</sup>

Aceita-se que os efeitos benéficos da L-dopa são devido a descarboxilação das moléculas de dopamina acessíveis aos receptores no corpus striatum e a resultante correção da deficiência dos neurotransmissores dopaminérgicos nigroestriatais.<sup>(69,70)</sup>

A levodopa é metabolizada por descarboxilação (70%), oxidação (10-20%), metilação (10%) e transaminação (10%).<sup>(42)</sup> É absor-

vida por saturação, no jejuno, facilitando o sistema carreador o qual não é encontrado na mucosa do reto.<sup>(42)</sup> Quanto mais rápido ocorrer a entrada de levodopa no jejuno maior será sua absorção. Uma alimentação rica em proteínas pode interferir na passagem da L-dopa pela barreira hemato-encefálica, quando então menos de 1% - que é a fração habitualmente transposta pela mesma - sofrerá descarboxilação. Isto ocorre por haver uma competição dos aminoácidos neutros com o mecanismo de transporte. O paciente I. V., relata ter diminuição da efetividade da levodopa quando a mesma é ingerida com leite; o que pode ser explicado pelo exposto acima.

As doses habitualmente necessárias para obter melhora da bradicinesia e hipertonia variam de 3 a 8 gr/dia. Com doses menores níveis satisfatórios não são atingidos, pois a maior parte da droga sofre metabolização periférica; causando os efeitos colaterais periféricos, tais como: náuseas, vômitos, anorexia, perda de peso, hipotensão ortostática, arritmias cardíacas - como taquicardia sinusal, extra-sístoles atriais ou ventriculares, fibrilação atrial ou ventricular - e dispnéia.<sup>(42, 49, 85)</sup> Para se contornar esta grande descarboxilação periférica associou-se a levodopa a inibidores da descarboxilase periférica,<sup>(7)</sup> tais como a carbidopa e a benzerazide. No mercado brasileiro não existe levodopa isolada, somente associação de L-dopa/carbidopa (Sinemet) ou L-dopa/benzerazide (Prolopa).

No entanto, quando esta combinação é usada desde o início, os problemas da terapêutica prolongada tendem a ocorrer mais precocemente<sup>(46)</sup> havendo maiores flutuações motoras.<sup>(59)</sup>

O acompanhamento prolongado de pacientes parkinsonianos mostra que a despeito das significativas melhorias conseguidas com a levodopa bem como a melhora na qualidade de vida por muitos anos, várias dificuldades advêm durante o tratamento crônico. As quais são conhecidas como: perda do benefício, discinesias, fenômenos **on-off**, **wearing-off**, instabilidade postural e alterações mentais.

No que tange a perda do benefício a literatura mostra a queda da eficácia, 6 a 24 meses após o início do tratamento e após 3 a 4 anos do início deste declínio, na maioria dos pacientes, volta-se aos níveis de disabilidade iguais aos pré-tratamento.<sup>(88)</sup>

As discinesias são um dos efeitos colaterais mais comuns na levodopa terapia de longa duração. Constituem-se de movimentos involuntários que frequentemente aparecem 1 a 2 horas após a ingestão da dose, ocorrendo em 80% dos pacientes depois de 3 anos de tratamento. As discinesias descritas são chamadas na literatura de: discinesia de **pico de dose**, **difásica** e **paradoxal** relacionadas à farmacodinâmica da L-dopa. Elas podem manifestar-se por coréia, distonia ou mioclonias. Os movimentos coreicos frequentemente acometem cabeça, tronco e lábios. As discinesias orofaciais podem interferir com a fala e a deglutição. Quando nas extremidades trazem distúrbios no ato de vestir, na escrita e na alimentação. A eletromiografia dos músculos afetados mostra interrupção irregular do potencial de ação, reciprocamente ou as vezes simultaneamente, em flexores e extensores das extremidades.<sup>(109)</sup> Ao envolver os músculos respiratórios, inclusive o diafragma pode determinar dispnéia.<sup>(49)</sup> Nenhum de nossos pacien-

tes apresentou acometimento da musculatura respiratória, somente das extremidades e orofaciais.

As distonias tendem a ocorrer na queda dos níveis plásmáticos traduzindo-se sob a forma de câimbras, causando uma flexão dolorosa dos pododáctilos com extensão do hálux e assim levar aos distúrbios da marcha. Os movimentos distônicos podem levar a quedas imprevisíveis.

Na maioria dos estudos, a freqüência de discinesias aumentava com a duração do tratamento<sup>(88,92)</sup> devido ao efeito **over dose** e acumulação da levodopa. <sup>(56)</sup>

Granerus et al e Lieberman<sup>(81)</sup> em seus estudos comprovaram que as discinesias e os fenômenos **on-off** ocorrem em pacientes mais jovens, estando correlacionadas a concentração plasmática da droga, <sup>(3,20)</sup> logo, com a redução de cada dose ocorre também a atenuação dos mesmos. O aumento da freqüência da dosagem, por vezes, é necessária a fim de haver um controle adequado dos sinais parkinsonianos.

A deterioração de final de dose, também chamado **wearing-off** é provavelmente a flutuação motora mais vista em pacientes com D.P. de longo tratamento com L-dopa, tendo sido observada nos três pacientes relatados. Ela representa a diminuição do tempo de atuação da droga de 4-5 horas, que é o normal, para 2 a 3 horas. <sup>(36)</sup> Há autores que advogam o fato de alguns pacientes após muitos anos de terapia apresentarem melhora dos sintomas somen-

te por 15 a 30 minutos. (71)

A percentagem de pacientes que experimentam este fenómeno, é bastante variável nos diferentes estudos: segundo Jankovic mais de 50% dos pacientes o fazem após 5 anos do tratamento. (42) Já Jong, em seu estudo, comprovou que somente 25% dos tratados com L-dopa sem inibidor da descarboxilase periférica tinham variações na resposta após 6 anos, enquanto naqueles tratados com a combinação, 90% apresentavam tais flutuações após o mesmo período. (107) Este fenómeno encontrou explicação na reduzida conversão central da levodopa em dopamina e talvez na baixa capacidade de armazenamento desta última, contudo o assunto ainda é controverso. No intuito de reduzir os **wearing-off**, doses mais frequentes de L-dopa podem ser administradas e por vezes o **drug-holiday** se faz útil.

Outros fenómenos terapia dependentes são os **on-off**, também denominados **yo-yo-ing**, que descrevem uma inesperada perda da efetividade da L-dopa, com início abrupto de acinesia (**off**) que pode após minutos ou horas, ser substituído por um igual retorno da eficácia da droga; podendo ser acompanhados de hipercinesia. Este fenómeno é, sem dúvida, o mais incapacitante dos distúrbios motores induzidos pela droga e o mais difícil de tratar. O stress, bem como fatores dietéticos podem precipitar o seu aparecimento.

Vários mecanismos para explicá-los foram propostos. Sandler colocou que a formação de metabólitos da levodopa da flora

intestinal poderiam atuar como falsos neurotransmissores. Hornykiewicz sugeriu que produtos dos metabólitos desta droga poderiam competir com a dopamina pelos receptores.<sup>(24)</sup> Cotzias, Mena e Papavasiliou colocaram a hipótese da competição entre a levodopa e outros aminoácidos neutros pelo transporte através do intestino e da barreira hematoencefálica. Com isto pode-se sugerir que os efeitos *off* poderiam resultar de :

- 1 - Competição pelo transporte da droga dentro do cérebro, por outros aminoácidos neutros.
- 2 - Antagonismo competitivo entre dopa e outros metabólitos pelos sítios dos receptores.
- 3 - Falsos neurotransmissores.
- 4 - Bloqueio desensibilizador dos receptores.

Marsden e Parkes estabeleceram que 15 a 40% dos pacientes tratados com levodopa tiveram efeitos *on-off* após 2-3 anos.<sup>(88)</sup> Já Rajput observou que apenas 8% deles notaram estes efeitos após 3 anos. Granerus e colaboradores já observaram que discinesias apareciam mais precocemente naqueles que mais tarde apresentavam fenômeno *on-off*.<sup>(88)</sup>

As medidas mais efetivas no seu combate são o uso de drogas sinergistas, a administração de doses mais freqüentes da L-dopa e o **drug-holiday**. Este último consiste numa parada total da medicação por certo tempo. Foi proposto por vários autores<sup>(11, 26)</sup> na tentativa de produzir aumento da sensibilidade dos receptores dopaminérgicos, que se encontram desensibilizados pelo uso contínuo e prolongado da droga.<sup>(26)</sup> Sabemos de muitos pacien

tes que experimentaram o **drug-holiday** de forma involuntária por não poderem adquirir a droga continuamente pelo seu alto custo; foi o que aconteceu com a paciente D.M.B. . Com esta tática ela observou que após o retorno ao uso da L-dopa esta controlava melhor os seus sintomas; porém durante as férias da droga havia uma exacerbação dos mesmos. Atualmente, após 19 anos de doença , não apresenta mais benefícios com esta tática. Os pacientes I.V. e W.A.L. foram submetidos ao **drug-holiday** intra-hospitalarmente. O primeiro apresentou alucinações importantes e os segundos tremores, tornou-se agressivo, com distúrbios de conduta. Há citação na literatura, de ocorrência de hipertermia 48 horas após a parada da droga. (104)

Convém lembrar que esta tática terapêutica por tempo prolongado - 7 dias ou mais - é um caro, inconveniente e arriscado empreendimento pois o paciente necessita ser hospitalizado e suportar as características desabilitantes do parkinsonismo de longa evolução não tratado. Frequentemente o paciente e a sua família são incapazes de lidar com o stress e a disabilidade envolvidos nesta situação. A equipe envolvida necessita estar preparada, pois estes pacientes precisam terapia física diária; ser alimentados, vestidos e auxiliados em tarefas do cotidiano. Deve-se atentar na prevenção da tromboflebite e pneumonia aspirativa. Por isto, antes de se decidir por um **drug-holiday** toda equipe médica precisa ser advertida sobre os riscos e benefícios envolvidos. Tivemos dificuldades em nosso ambiente hospitalar pelo preparo inadequado da equipe.

Além dos efeitos terapia-dependentes há ainda fenômenos que



parecem ter relação íntima com a evolução da doença. Porém, a polêmica permanece no fato de a L-dopa piorar ou não tais sintomas. São eles, os fenômenos **freezing** e as alterações mentais.

Os fenômenos **freezing**, também conhecidos como excitação de início ou acinesia paradoxal, podem levar o paciente a uma imobilidade súbita enquanto caminha, passa por uma porta ou levanta de uma poltrona. Estes episódios podem levar somente alguns segundos ou mesmo uma hora ou mais. De modo oposto, pacientes podem experimentar **cinesia paradoxal**, um inesperado episódio de mobilidade, usualmente engatilhada por um sobressalto ou uma surpresa.

Segundo Rinne 71% dos pacientes com distúrbios ou flutuações motoras apresentam fenômenos **freezing**. Episódios de **freezing** podem ser distinguidos das flutuações motoras induzidas pela droga através de:

- a) sua relação com tarefas específicas ou eventuais;
- b) sua falta de relação com o tempo de dose da levodopa;
- c) sua variabilidade de hora para hora e dia para dia;
- d) ausência de discinesia no retorno à mobilidade.<sup>(36)</sup>

Mediante tais parâmetros pode-se afirmar que o paciente I.V. apresentava o **freezing** nas primeiras horas da manhã.

Não há dúvida que a deterioração progressiva do intelecto e a demência constituem um importante problema nos pacientes com D.P.. (193)

Regis dividiu os distúrbios mentais em 3 níveis:

- 1º nível: apenas simples depressão e alteração da personalidade
- 2º nível: irritabilidade, egoísmo e labilidade emocional
- 3º nível: alucinações, verdadeira incapacidade e incapacidade física.<sup>(93)</sup>

A paciente D.M.B., segundo esta divisão, encontra-se no 3º nível apresentando alucinações e incapacidade total para cuidados pessoais.

O paciente I.V. está no 1º nível, com alterações tênues da personalidade, o que contudo, não o incapacita para suas atividades normais. O quadro de alucinações por ele apresentado foi algo isolado decorrente de uma tentativa de **drug-holiday**.

Os sintomas mentais nos parkinsonianos tiveram um aumento interessante desde o advento da levodopa, terapia,<sup>(103)</sup> provavelmente devido ao decréscimo nas taxas de mortalidade, as quais passaram a ser comparáveis as da população geral.<sup>(65)</sup> Este decréscimo possibilitou que a história natural da doença se prolongasse e assim aparecessem as alterações mentais. Isto é claramente notado nos relatos onde o paciente I.V., com apenas 5 anos de doença apresenta distúrbios bem mais tênues que W.A.L. e D.M.B.

A demência continua motivo para longos debates. Há autores que advogam a igualdade nas percentagens dos pacientes com demência, antes da era da L-dopa e após o seu advento, baseados no fato de que as mesmas coincidem com as encontradas por Hoehn

e Yahr em 1967, as quais giram em torno de 14%.<sup>(93,88)</sup>

Outros autores colocam que com o advento da L-dopa ela se tornou mais freqüente que o esperado para a idade.<sup>(88)</sup> Inicialmente, a levodopa foi relatada como que melhorando a demência, porém mais tarde percebeu-se que as funções intelectuais gradualmente diminuem e novos casos demenciais emergiam durante o tratamento continuado.

Rinne em seu estudo, encontrou uma taxa de 69% dos pacientes com demência severa após 8 a 10 anos de tratamento com L-dopa.<sup>(89)</sup> Há evidências de que o risco a demência aumenta com a predominância da bradicinesia.<sup>(53)</sup>

Nos diferentes estudos a sua prevalência varia entre 20 a 77%, o que se deve a variação dos fatores epidemiológicos, as diferenças entre as populações analisadas e também aos diversos critérios<sup>(23,39)</sup> para se definir a doença.

A ansiedade patológica, uma alteração aguda, foi observada concomitante aos primeiros sinais da doença em 5% dos pacientes no estudo de Rondot e colaboradores.<sup>(93)</sup>

Há evidências de que as mulheres são mais acometidas de ansiedade, sem no entanto haver relação com a idade de início da doença.

Não pudemos caracterizar a ansiedade em nossos 3 pacientes.

A tristeza, um fenômeno freqüente em todos parkinsonianos é, por vezes, acompanhada de inibição e pessimismo, o que pode claramente ser evidenciado nos 3 pacientes. O sr. I.V. deixava claro que não tinha expectativas de melhora; W.A.L. e D.M.B. mostravam nítido desinteresse pela vida.

A exemplo da demência, também a depressão, ocorre mais freqüentemente nas formas acinéticas. Rondof e colaboradores, em seu estudo observaram a existência de uma personalidade neurótica prévia.<sup>(93)</sup> Os fenômenos depressivos podem ser controlados, rapidamente, com o uso de doses moderadas de drogas tricíclicas.

Ao contrário das mulheres, os homens são mais acometidos por alucinações, especialmente aqueles possuidores da forma acinética. Estas alucinações raramente são auditivas, sendo predominantemente do tipo visuais.<sup>(98)</sup> A alucinação experienciada por I.V. na vigência de um **drug-holiday** foi deste tipo.

Partindo do princípio que nos pacientes submetidos a levodopa terapia crônica, os neurônios nigroestriatais evoluem para um ponto onde as células remanescentes são incapazes de sintetizar dopamina, a partir da L-dopa, em quantidades suficientes para estimular os receptores estriatais e a responder ao decréscimo de levodopa; lançou-se mão de drogas que transpusessem os neurônios degenerados e estimulassem diretamente os receptores, surgiram assim os agonistas dopaminérgicos. Entre eles temos a apomorfina - o primeiro agonista dopaminérgico usado nos portadores de parkinsonismo,<sup>(99,34)</sup> a bromocriptina, o pergolide, o lisuride e o mesulergine.

Há duas populações distintas de receptores dopaminérgicos identificados no estriatum,<sup>(78)</sup> uma ligada a enzima adenil ciclase (receptores D<sub>1</sub>) e a outra não ligada a esta enzima (receptores D<sub>2</sub>). Os primeiros localizam-se predominantemente nos interneurônios estriatais e os receptores D<sub>2</sub> por sua vez localizam-se principalmente nos axônios do trato corticoestriatal descendente.

A bromocriptina, um polipeptídeo derivado do ergot<sup>(2,3,18)</sup> foi pela primeira vez observado como sendo útil no parkinsonismo em 1974<sup>(32)</sup> por Calne e colaboradores. É o único agonista dopaminérgico que encontrou larga utilização terapêutica.<sup>(17)</sup> Noventa por cento dela se liga a proteínas plasmáticas e é extensamente metabolizado na 1ª passagem pelo fígado.<sup>(42)</sup> As indicações para seu uso foram lentamente definidas. Todos os autores pesquisados,<sup>(15,30,32,37,38,45,62,90,91,104,105)</sup> acreditam não haver uma boa resposta em pacientes que não obtiveram benefício inicial com levodopa. Os melhores resultados são conseguidos nos indivíduos com fenômenos de deterioração de final de dose e discinesias L-dopa induzidas.<sup>(32)</sup> Os fatores limitantes da sua utilização são o seu custo e os efeitos colaterais. Dentre estes efeitos colaterais, o principal é a alteração mental, em especial o estado de **confusão tóxica**.<sup>(32)</sup> Alterações menores são a hipotensão ortostática, eritromelalgia, retenção hídrica, problemas gastro-intestinais, obstrução nasal, alopecia e aumento da libido. As pacientes com demência pré-tratamento parecem ter uma maior predisposição a desenvolver confusão severa, limitando com isto seu tratamento. Grimes<sup>(32)</sup> sugere que, pela possibilidade de alterações pleuropulmonares bromocriptina induzidas,

seja feito acompanhamento radiológico no início do tratamento e anualmente.

Rinnè, em seu estudo, observou que somente poucos parkinsonianos tem benefício com terapia a longo prazo e tolerância a bromocriptina sozinha. Conclui que esta droga não se prestava para o tratamento primário da D.P.. Contudo a combinação precoce de baixas doses de bromocriptina e levodopa não somente melhora a incapacidade, mas também inibe o desenvolvimento de flutuações **wearing-off** e **on-off**.

Sendo assim o tratamento dos parkinsonianos deveria começar com baixas doses de levodopa combinados com um agonista dopaminérgico semelhante a bromocriptina. (90)

Por outro lado, Lieberman observou que a bromocriptina induz menos discinesias do que a levodopa e a combinação com ela resulta em discinesias mais severas que quando as drogas são usadas sozinhas. (60,61) Sendo assim também a bromocriptina não é a droga substitutiva da L-dopa. O sr. W.A.L. não obteve melhora com a introdução desta droga.

Outro agonista dopaminérgico importante é o pergolide. Ele é um agonista dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, adenosina-3,5-ciclasase-dependentes (D1), o que explica sua marcante eficácia e longa duração. (41,54,56,61)

As indicações terapêuticas são a presença dos fenômenos **on-off** e **wearing-off** (52,12). Os efeitos colaterais mais frequentes são

as complicações psiquiátricas e vasculares, <sup>(56)</sup> bem como alterações importantes no ECG. <sup>(52)</sup>

O declínio da eficácia ocorre em média 6 meses após o início da terapia, o que pode ser contornado por regime terapêutico em dias alternados.

Lieberman, em estudo cruzado entre pergolide e bromocriptina mostrou que o pergolide é a droga mais potente.

O lisuride, outro derivado semi sintético do ergot do ácido isolisérgico, atua ativando os receptores D<sub>2</sub> e também os serotoninérgicos; é um antagonista dos receptores D<sub>1</sub>. <sup>(73)</sup> Ele atua de forma semelhante ao pergolide atenuando as flutuações clínicas, e os efeitos colaterais da levodopa terapia crônica, porém sua grande vantagem é a hidrossolubilidade, e sendo assim pode ser administrado endovenosamente ou sob infusão sub-cutânea.

O mesulergine, também chamado CU-32-085, é o agonista do paminérgico que tem menos efeitos colaterais do que os outros. <sup>(102,96)</sup> Este composto exibe uma atividade bifásica no sítio do receptor da dopamina. <sup>(12,42,95,96)</sup> Inicialmente bloqueia os receptores D<sub>2</sub>, o que se traduz no aumento do turnover da dopamina. Após 4 horas, <sup>(12)</sup> os efeitos dopaminomiméticos aparecem e o turnover é inibido.

Os efeitos colaterais mais comumente encontrados são discinesia, alucinações, náuseas, vômitos, edema articular e sonolência. <sup>(43)</sup>

Os melhores resultados são conseguidos em pacientes com parkinsonismo pouco avançado, <sup>(96)</sup> naqueles não tratados e nos tratados exclusivamente com L-dopa. <sup>(95)</sup>

Marcante melhora ocorre na rigidez e tremor, ficando a acinesia em segundo plano. <sup>(96)</sup> Os fenômenos **on-off** melhoraram significativamente em pacientes pré-tratados com L-dopa, mas não naqueles que receberam bromocriptina. <sup>(12,43,95,96)</sup>

Com isto conclui-se que o CU 32-085 associado à levodopa traz bons resultados, o que não ocorre quando associado a bromocriptina ou dela precedida.

Outro grupo de fármacos dos quais se lançou mão, foram os inibidores específicos da monoamino oxidase-B (MAO-B). <sup>(1,62,86,106)</sup> Esta enzima encontrada no sistema nervoso central (SNC), ao contrário da MAO-A, encontrada fora deste, é responsável pela metabolização da dopamina. O deprenyl atua inibindo a ação da mesma, determinando assim um aumento na vida útil da levodopa e diminuindo as necessidades diárias desta droga. <sup>(86,84)</sup>

A realização de transplantes intracerebrais é a tática terapêutica mais recente. <sup>(5,13,14,35,52,55,58,74,82,97,98,101,108)</sup> As indicações para o tratamento cirúrgico parecem ser:

- a) quando o tremor não responde as drogas
- b) quando o paciente não tolera as drogas
- c) quando as drogas causam movimentos involuntários seve-



ros. ( 55)

A técnica do Dr. Madrazo e colaboradores<sup>(74,97)</sup> parece trazer os melhores resultados. Nela é feito o transporte das células da medula adrenal para o nucleum caudatus. Porém outras técnicas tem sido descritas, entre elas a de Strömberg e colaboradores, que transplanta células cromafins intra ocularmente e posteriormente transplanta o nervo óptico ao SNC.<sup>(101)</sup>

Além da terapêutica farmacológica e cirúrgica é de suma importância o apoio psicológico<sup>(72)</sup> e fisioterápico.

Enfim, face ao exposto, ressaltamos a imensa complexidade que constitui o tratamento da doença de Parkinson de longa evolução, o que se traduz na grande dificuldade em se encontrar um esquema terapêutico uniforme e eficaz. Torna-se extremamente frustrante o manejo destes pacientes. Apesar do esforço e aplicação das táticas de tratamento disponíveis não se consegue controlar a evolução natural da doença, ficando-se assim com uma terapêutica apenas suportiva, que após certo tempo, acarreta uma série de efeitos colaterais.

#### IV - CONCLUSÃO

1 - Não há um esquema terapêutico plenamente satisfatório para a doença de Parkinson de longa evolução.

2 - A terapêutica principal hoje disponível, a levodopa, deve ser postergada para os estadios mais avançados da doença.

3 - Após o uso prolongado de levodopa, há necessidade de associação farmacológica a fim de minimizar os efeitos colaterais decorrentes deste.

## V - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ADAM, A.M. Pratical therapeutics: advances in the management of Parkinson's disease. East Afr. Med. J. 62 (2): 143-6, Feb., 1985.
- 2 - ADAMS, R.D. & VICTOR, M. Principles of Neurology. 3ª ed. New York, McGraw-Hill Book Company, 874-80, 1985.
- 3 - ALBANI, C. et al. Long term problems of lévodopa therapy in Parkinson disease. Schweiz Med. Wochenschr 117 (10): 347-53, Mar 7, 1987.
- 4 - ANDREOLI, T.E. et alii. Cecil essentials of medicine. Japão, W.B. Saunders Company, 731-2, 1986.
- 5 - BACKLUND, C. et alii. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials. J. Neurosurg 62 (2): 169-73, 1985.
- 6 - BALDASSARE, G. et alii. Exploration of the tubero-hypophyseal dopaminergic system in the patients with chronic parkinsonism during chronic treatment with L. dopa. Minerva Med. 74 (47-48): 2867-70, 1983.
- 7 - BATTISTIN, L. et alii. evaluation of chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. J. Neural transm. 22 (suppl): 201-7, 1986.
- 8 - BERGMANNKJ, et alii. Parkinson's disease and long-term levodopa therapy. A dv Neurol 45: 503-6, 1987.
- 9 - BERMEJA, P.F. et alii. Useful of increasing the proportion of carbidopa to lovodopa in the long-term treatment of Parkinson's disease. Med Clin (Barc) 82 (7): 305-10, Feb 25, 1984.
- 10 - BERMEJO, F. et alii. Parkinson's disease, adverse effects of chronic levodopa therapy and drug holiday (letter), Arch Neurobiol (Madr) 49(5): 300-2, sept. oct., 1986.

- 11 - BERMEJO, F. et alii. Long lasting drug holiday in Parkinson's disease. Adv. Neurol 45: 503-6, 1987.
- 12 - BIESEMEYER, H. et alii. Therapeutic experience with the new dopamine agonist C.U. 32-085 in advanced Parkinson's disease. J. Neurol 230 (1): 19-23, 1983.
- 13 - BJÖRKLUND, A. et alii. Cross-species Neural Grafting in a rat model of Parkinson's disease. Nature 298 (5877): 652-4, Aug 12, 1982.
- 14 - BRAIN transplant for Parkinson's disease [editorial]. Lancet 1 (8540): 1012-3, May 2, 1987.
- 15 - BURTON, K et alii. Parkinson's disease: a comparison of mesulergine and bromocriptine. Neurology 35: 1205-08, 1985.
- 16 - CARACENITA, et alii. Problems arising during chronic treatment with L. dopa for Parkinson's disease changes in response to treatment. J Neural transm 22: 189-99, (suppl), 1986.
- 17 - CARLSON, A. Development of new pharmacological approaches in Parkinson's disease. Adv. Neural 45: 513-8, 1987.
- 18 - CASTRO CALDAS, A. The value of bromocriptine in the therapy of Parkinson's disease. Acta Med. Port. 3 (3):239-43, May-Jun, 1981.
- 19 - CEDARBAUM, J.M. et alii. Sixteen-years follow-up of 100 patients on levodopa in 1968, emerging problems. Adv. Neurol 45: 469-72, 1987.
- 20 - CHASE, T.N. et alii. Fluctuation in response to chronic levodopa therapy pathogenetic and therapeutic consideration. Adv. Neurol 45: 477-80, 1987.
- 21 - CLOUGH, C.G. et alii. Cholinergic and dopaminergic mechanisms in Parkinson's disease after long-term L-dopa administration. Adv. Neurol 40: 131-40, 1984.
- 22 - DIAMOND, S. et alii. Evaluating the evaluations: or how to weigh the scales of Parkinsonian disability. Neurology 33: 1098-9, 1983.
- 23 - DIFFERENTIAL diagnosis of dementing disease. JAMA 258 (23), 3411-16, Dec 18, 1987.
- 24 - FAHN, S. On-off phenomenon with levodopa therapy in Parkinsonism. Neurology: 431-441, 1974.
- 25 - JAHN, S. et alii. Considerations in the management of Parkinsonism. Neurology : 5-6, Jan., 1978.
- 26 - FELDMAN, R.G. et alii. Parkinson's disease follow-up after drug holiday. J. clin. Pharmacol 26 (8): 662-7, Dec., 1986.

- 27 - FRIEDMAN, J. Controversis in the treatment of Parkinson's disease. R.I. Med. J. 68 (10): 461-3, Oct., 1985.
- 28 - GARRET, E. Parkinsonism forgotten considerations in medical treatment and nursing case. J. Neurosurg Nurs 14 (1): 13-8, Feb., 1982.
- 29 - GIBBERD, F.B. Management of Parkinson's disease. Br. Med. J. 294: 1393-6, May, 1987.
- 30 - GOETZ, C.G. et alii. Chronic agonist 5-year study of bromocriptine and pergolide. Neurology 35: 749-51, 1985.
- 31 - GREER, M. Recent developments in the treatment of Parkinson's disease. Geriatrics 40 (2): 34-8, Feb., 1985.
- 32 - GRIMES, J.D. et alii. Bromocriptine in the long-term management of advanced Parkinson's disease. Can J. Neurol. Sci 10 (2): 86-90, May, 1983.
- 33 - GUILLARD, A. et FENELON, G. Maladie de Parkinson's et syndromes parkinsoniens. Encycl. Med. Chir., Paris, Neurologie, 17-062 A 10, 3-1983.
- 34 - HEIKKILA, R.E. Pharmacological basis of therapeutics: dopamine receptors. J. Med. Soc. N.J. 81 (12): 1084-6, Dec., 1984.
- 35 - HERRERA, M. et alii. Adrenal Medullary implants in the dopamine-denervated rat striatum. Acute behavior as a function and its modulation by neuroleptics. Brain Res 297 (1): 53-61, Apr., 1984.
- 36 - HERSHEY, L.A. Controversies in the treatment of Parkinson's disease. Ration Drug Ther 19 (2): 1-4, Feb., 1985.
- 37 - HOEHN, M. et alii. Low dosages of bromocriptine added to levodopa in p.d. Neurology 35: 199-206, 1985.
- 38 - HOEHN, M.M. results of chronic levodopa therapy and its modification by bromocriptine in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand. 71 (2): 97-106, feb., 1985.
- 39 - HUGHES, C.P. A new clinical scale for the staging of dementia. B.J. Psychiat 140: 566-572, 1982.
- 40 - HURTIG, H.I. et alii. Thalamotomy for Parkinson's disease. J. Neurosurg 62 (1): [letter], 163-5, 1985.
- 41 - JANKOVIC, J. MD. Controlled trial of pergolide mesylate in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. Neurology 33: 505-7, 1983.
- 42 - JANKOVIC, J. & CALNE, D.B. Parkinson's disease: etiology and treatment. Current Neurology 7: 193-233, 1987.

- 43 - JANKOVIC, J. Placebo-controlled study of Mesulergine in Parkinson's disease. Neurology 35: 161-5, 1985.
- 44 - JANKOVIC, J. Long-term use of dopamine agonists in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 8 (2): 131-40, 1985.
- 45 - JANSEN, E.N., MEERWALDT, J.D. Long-term treatment with high-dosage bromocriptine in advanced Parkinson's disease. Adv. Neurol 45: 539-42, 1987.
- 46 - JONG, G.J. and MEEKWALDT, J.D. Response variations in the treatment of Parkinson's disease. Neurology 34: 1507-9, 1984.
- 47 - JUNCES, J.L. et alii. Controlled release levodopa treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 50 (2): 234, Feb., 1987.
- 48 - KAYE, J.A. et alii. The role of L-dopa holiday in the long term disease. Clin Neuropharmacol 9 (1): 1-3, 1986.
- 49 - KAYSER, J. and Vincken, W. L-dopa induced respiratory disturbance in Parkinson's disease suppressed by tiapride. Neurology 35: 235-237, 1985.
- 50 - KELLY, P.J. Microelectrode recording for the somatotopic placement of stereotaxic thalamic lesions in the treatment of Parkinsonian and cerebellar intention tremor. Appl. Neurophysiol 43 (3-5): 262-6, 1980.
- 51 - KOKMEN, E. & OFFORD, K. A short test of mental status: description and preliminary results. Magy clin Proc 62: 281-288, 1987.
- 52 - KOLATA, G. Brain grafting work shows promise [letter]. Science 221 (4617): 1277, sep. 23, 1983.
- 53 - KOLLER, W.C. Alternate day levodopa therapy in Parkinsonism. Neurology 32 (3), 324-6, Mar., 1982.
- 54 - KURLAN, R. et alii. Long-term experience with pergolide therapy of advanced Parkinsonism. Neurology 35: 738-42, 1985.
- 55 - LAITINEN, L.V. Brain targets in surgery for Parkinson's disease - results of a surgery of neurosurgeons. J. Neurosurg 62 (3): 349-51, Mar., 1985.
- 56 - LANG, A.E. et alii. Pergolide in late stage Parkinson disease. An Neurol 12: 243-7, 1982.
- 57 - LANGSTON, J.W. MPTP: Insights into the etiology of Parkinson's disease. Eur Neurol 26: suppl: 2-10, 1987.
- 58 - LEWIS. Brain grafts benefit Parkinson's patients. Science 236 (4798): 149, Apr., 1987.

- 59 - LEWITT, P.A. et alii. Lisuride Versusbromocriptine treatment in Parkinson's disease: a double-blind study. Neurology (NY) 32 (1): 69-72, Jan., 1982.
- 60 - LIEBERMAN, A.N. et alii. Use of lisuride in advanced Parkinson's disease. Potent dopamine and serotonin agonist. NY State J. Med. 81 (12): 1751-5, Nov., 1981.
- 61 - LIEBERMAN, A.N. et alii. Comparative efficacy of pergolide and bromocriptine in patients with advanced Parkinson's disease. Adv. Neurol 37: 95-108, 1983.
- 62 - LUDIM, H.P. Long-term therapy of the Parkinson's syndrome. Schweig Med. Wochenschr 144 (33): 1131-6, 1984.
- 63 - MANEN, J. et alii. Indications for surgical treatment of Parkinson's disease after levodopa therapy. Clin. Neurol Neurosurg 86 (3): 207-18, 1984.
- 64 - MARKHAM, C.H. et alii. Modification of Parkinson's disease by long-term levodopa treatment. Arch Neurol 43 (4): 405-7, Apr., 1986.
- 65 - MARTTILA, R.J. et alii. Mortality of patient's with Parkinson's disease treated with levodopa. J. Neurol 216: 147-153, 1977.
- 66 - MARTTILA, R.I. Diagnosis and epidemiology of Parkinson's disease. Act. Neurol Scand Suppl 95: 9-17.
- 67 - MATSUMOTOK, et alii. Long-term follow-up review of cases of Parkinson's disease after unilateral or bilateral thalamotomy. J. Neurosurg 60 (5): 1033-44, May, 1984.
- 68 - MAUGH, T.H. New drugs for Parkinson's, cancer [news]. Science 23, 216 (4544):399, Apr., 1982.
- 69 - MELAMED, E. et alii. Chronic L. dopa administration decreases striatal accumulation of dopamine from exogenous L. dopa in rats with intact nigrostriatal projections. Neurology 33: 950-53, 1983.
- 70 - MELAMED, E. & HEFTI, F. Mechanism of action of short-and-long-term. l.dopa treatment in Parkinsonism: role of surviving nigrostriatal dopaminergic neurons. Adv Neurol 40: 149-57, 1984.
- 71 - MELAMED; E. et alii Episodic unresponsiveness to single doses of L.dopa in Parkinsonian fluctuators. Neurology 36 (1): 100-3, Jan., 1986.
- 72 - MELARAGNO, R. & LIMONGI, JCP. Doença de Parkinson. JBM 50 (4): 59-72, Abr., 1986.
- 73 - MENEGHETTI, G. et alii. Therapeutic effect of lisuride in advanced Parkinson's disease. Eur. Neurol 25 (1): 74-

80, 1986.

- 74 - MERZ, B. Adrenal-to-brain transplants improve the prognosis for Parkinson's disease. Jama - 22-29, May, 1987.
- 75 - NAGATSU, T. & HIRAT, Y. Inhibition of the Tyrosine Hydroxylase System by MPTP, 1-methyl-4-phenylpyridinium ION (MPPT) and the structurally related compounds in vitro. Eur Neurol 26: Suppl: 11-15, 1987.
- 76 - NARABAYASHI, H. Similarity and dissimilarity of MPTP models to Parkinson's disease: Importance of Juvenile Parkinsonism. Eur Neurol 26: 24-29, 1987.
- 77 - OGAWA, N. et alii. MPTP induced Parkinsonian Model in Mice: biochemistry, pharmacology and behavior. Eur Neurol 26: suppl. 16-23, 1987.
- 78 - OHMOTO, T. Experimental study on resting tremor and L-dopa induced dyskinesia. Eur. Neurol 26, suppl 1: 47-55, 1987.
- 79 - OHYE, C. Neurol Circuits involved in Parkinsonian Motor disturbance studied in Monkeys. Eur. Neurol 26: Suppl. 41-46, 1987.
- 80 - PARKINSON'S disease - a new therapy? N Engl. J. Med. 316 (14): 872-3, Apr. 2, 1987.
- 81 - PEDERZOLI, M. et alii. L-dopa long-term treatment in Parkinson's disease: age related side effects. Neurology (NY) 33 (11) 1518-22, Nov., 1983.
- 82 - PERLOW, M.J. Brain grafting as a treatment for Parkinson's disease, Neurosurgery 20 (2): 335-42, Feb., 1987.
- 83 - PETERSDORF, R.G. et alii. Harrison Medicina Interna. 10<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2359-62, 1984, 2v.
- 84 - PRADA, M. et alii. The pharmacology of Parkinson's disease: basic aspects and recent advances. Experientia 40 (11): 1165-72, Nov. 15, 1984.
- 85 - PRADO, F.C. e col. Atualização terapêutica. 14<sup>a</sup> ed., São Paulo, Editora Artes Médicas, 589-93, 1988.
- 86 - PRESTHUS, J. et alii. Deprenyl (selegiline) combined with levodopa and a descarboxylase inhibitor in the treatment of Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 95 (suppl): 127-33, 1983.
- 87 - RAJPUT, A.H. et alii. Epidemiological survey population. Adv. Neurol 40: 229-34, 1984.
- 88 - RAJPUT, A.H. et alii. Chronic low dose levodopa therapy:



Neurology (NY) 34 (8): 991-6, 1984.

- 89 - RINNE, U.K. Problems associated with long-term levodopa treatment of Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 95 (suppl): 19-26, 1983.
- 90 - RINNE, U.K. Combined bromocriptine-levodopa therapy early in Parkinson's disease. Neurology 35: 1196-98, 1985.
- 91 - RINNE, U.K. Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease 5 years follow-up. Neurology 37 (5): 826-8, May, 1987.
- 92 - RINNE, U.K. Recent advances in the treatment of Parkinson's disease. Adv. Neurol 45: 103-121, 1987.
- 93 - RONDOT, P. et alii. Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-dopa. Adv. Neurol 40: 259-69, 1984.
- 94 - SCHNEIDER, et alii. Long-term experience with bromocriptine in advanced Parkinsonism. Results after one year's treatment. J. Neurol 228 (4): 249-58, 1982.
- 95 - SCHNEIDER, E. et alii. Treatment of Parkinson's disease with 8-alpha-amino-ergoline, CU 32-085. Neurology 33: 468-72, 1983.
- 96 - SCHNEIDER, E. et alii. Therapeutic results with a new ergoline derivate (8-alpha-amino-ergoline, CU 32-085) in Parkinson's patients. Adv. Neurol 40: 527-9, 1984.
- 97 - SNYDER, S.H. Parkinson's disease: A cure using brain transplants? (News), Nature 326 (6116): 824-5; Apr. 30- May 6, 1987.
- 98 - STARKSTEIN, S. et alii. Neuropsychological disturbances in hemiparkinson disease. Neurology 37: 1762-4, 1984.
- 99 - STIBE, C. et alii. Subcutaneous infusion of apomorphine and lisuride in the treatment of Parkinsonian on-off fluctuations. Lancet 1 (8537): 871, 1987.
- 100 - STREIFFER, M. et alii. Long-term effects of L-deprenyl in chronic levodopa treated Parkinsonian patients. J. Neurotransm. 19: (suppl) 265-72, 1983.
- 101 - STRÖMBERG, I. et alii. Adrenal medullary implants in the dopamine-denervated rat striatum. I. Acute catecholamine levels in grafts and host caudate as determined by HPLC - Electrochemistry and fluorescence histochemical image analysis. Brain Res. 297 (1): 41-51, Apr. 9, 1984.
- 102 - SUZUKI, T. et alii. Treatment of Parkinsonismo with L-threo-5, 4-dihydroxyphenylserine. Neurol 34: 1446-1450, 1984.

- 103 - SWEET, R.D. et alii. Mental symptoms in Parkinson's treatment with levodopa. Neurology 26: 305-10, Apr., 1976.
- 104 - TALAMANCA, L.F. et alii. Hipertermia after discontinuance of levodopa and bromocriptine therapy: impaired dopamine receptors a possible cause. Neurology 35: 258-61, 1985.
- 105 - TEYCHENE, P.F. et alii. Bromocriptine long-term low dose therapy in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 9 (2): 138-45, 1986.
- 106 - TREBINI, F. et alii. Clinical evaluation of selegiline (L-deprenyl) in the long-term L-dopa treatment syndrome. Acta Neurol (Napoli) 7 (5): 432-9, oct., 1985.
- 107 - YAHR, M.D. et alii. Treatment of Parkinson's disease in early and late phases. Use of pharmacological agents with special reference to deprenyl (selegiline). Acta Neurol Scand 95 [Suppl]: 95-102, 1983.
- 108 - YAHR, M. et alii. Treatment of Parkinsonism with levodopa. Arch Neurol 21: 343-54, Oct., 1969.
- 109 - YANAGISAWA, N. & NEZV, A. Pathophysiology of Involuntary Movements in Parkinson's Disease. Eur Neurol 26: [Suppl 1]: 30-40, 1987.
- 110 - WYNGAARDE, J.B. & SMITH, L.H. Cecil Textbook of Medicine. 18<sup>a</sup> ed., Philadelphia, W.B. Sanders Company, 2143-47, 1988.

TCC  
UFSC  
CM  
0131

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0131

Autor: Chikota, Ediles Mi

Título: Considerações terapêuticas na do



972808522

Ac. 253325

Ex.1 UFSC BSCCSM