

DOENÇA DE PARKINSON: TERAPÊUTICA ATUAL E AVANÇADA

PATRÍCIO ANDRES FUENTES BRAVO¹
MELISSA CALEGARO NASSIF²

1. Bioquímico, Doutorando em Bioquímica na Universidad de Chile (UCH), Santiago, Chile.
2. Farmacêutica, Mestre em Ciências Biológicas/Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

Laboratório de Neurofarmacologia Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Avenida Independencia 1027, Comuna Independencia, Santiago – Chile.

Autor responsável M.C.Nassif, E-mail: melnassif@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa média de vida da população mundial, o Mal de Parkinson e outros problemas neurodegenerativos (como Doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica e isquemia cerebral) estão próximos de superar o câncer como principal causa de morte nas populações adulta e idosa (FORMAN et al., 2004). A Doença ou Mal de Parkinson (DP) é uma desordem neurológica degenerativa progressiva do sistema nervoso central que acomete principalmente o sistema motor. Atinge atualmente cerca de 1% da população com mais de 60 anos de idade (MÜNCHAU & BHATIA, 2000). Mas a doença acomete muitos adultos com idade inferior, e, em raros casos genéticos, ela pode se desenvolver antes mesmo dos 40 (LANG & LOZANO, 1998).

A principal característica observada em pacientes é a intensa perda de neurônios cerebrais *dopaminérgicos* predominantemente na *região nigra* (Figura 1.), componente do sistema motor extrapiramidal relacionada diretamente com a coordenação dos movimentos. Diferentes e numerosos mecanismos foram propostos para a morte neuronal dopaminérgica, mas freqüentemente a DP ocorre sem nenhuma causa óbvia subjacente, podendo ser resultado de lesões prévias na região cerebral, como isquemia cerebral, encefalite viral, traumas mecânicos, além da exposição a toxinas (RANG et al., 2004).

Apesar do otimismo do passado e de extensas pesquisas, ainda não há nenhum tratamento definitivo para a doença. Muitos dos fármacos utilizados clinicamente atuam de forma *dopaminomimética*, como precursores de dopamina (levodopa) e/ou agonistas de receptores dopaminérgicos, tais como pramipexol ou bromocriptina (MÜNCHAU & BHATIA, 2000; DRUKARCH & van MUISWINKEL, 2000). Infelizmente, o tratamento com esses medicamentos não afeta o processo de progressão da doença, levando cada

vez mais pesquisadores em todo o mundo a buscar novas terapias capazes de retardar ou, idealmente, parar a degeneração de neurônios dopaminérgicos. Há ainda pesquisas avançadas buscando recuperar a inervação perdida, através da adição de *células-tronco*, tão em voga ultimamente em nosso país.

Patogênese e principais sintomas

A DP foi descrita, pela primeira vez, em 1817, pelo médico inglês James Parkinson, em sua principal obra “Um Ensaio sobre a Paralisia Agitante”, no qual descreveu os principais sintomas de uma doença que futuramente viria a

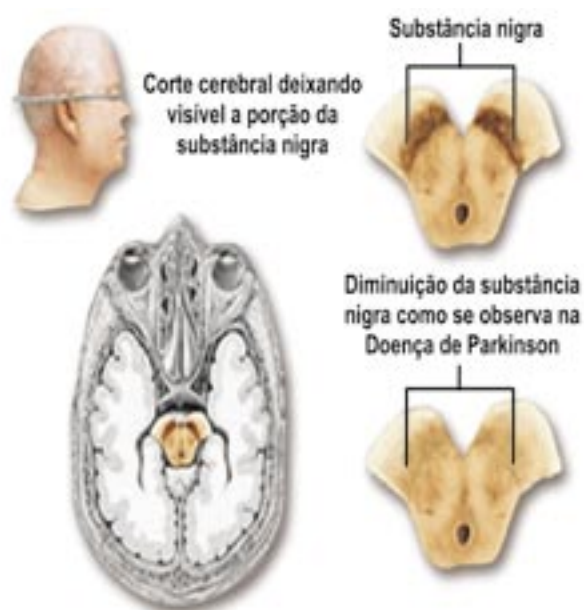


Figura 1. Corte cerebral mostrando a principal região de controle dos movimentos voluntários: substância nigra, em cérebro normal e de pacientes com Doença de Parkinson (Adaptada de Harvard Center for Neurodegenerative Diseases & Repair, <http://www.hcnr.med.harvard.edu/visitorInfo/parkinsons.php>).

ser chamada pelo seu nome (Tabela 1.) (TEIVE, 1998). Sua origem neuroquímica foi descoberta nos anos 60 por Hornykiewicz (1962), que mostrou que o conteúdo de dopamina da substância nigra e do corpo estriado (via nigroestriatal, responsável por cerca de 75% da dopamina cerebral), em cérebros *post mortem* de pacientes com DP, era extremamente baixo (geralmente menos de 10% do normal) (RANG et al., 2004). Infelizmente, os sintomas da DP aparecem somente quando o conteúdo de dopamina do corpo estriado diminuiu ao redor de 80% do normal.

Os neurônios colinérgicos intrínsecos da via nigroestriatal também estão envolvidos na DP. A dopamina atua primariamente como neurotransmissor inibidor na via, e a acetilcolina, como estimulante. Com a perda dos neurônios dopaminérgicos, o equilíbrio existente entre ambos neurotransmissores se perde, havendo uma excessiva atividade dos neurônios colinérgicos. Sugere-se que a hiperatividade desses neurônios, associada com a falta de dopamina, leva aos sintomas da DP (KOROLKOVA & FRANÇA, 2002; RANG et al., 2004).

Tabela 1. Principais sintomas da Doença de Parkinson.

- Tremor em repouso, geralmente começando nas mãos;
- Rigidez muscular;
- Lentidão e/ou supressão de movimentos voluntários;
- Alterações posturais;
- Manifestações não-motoras como: depressão, comprometimento da memória (podendo haver demência), alterações do sono e distúrbios do sistema nervoso autônomo.

Mas, o que leva a morte desses neurônios? Acredita-se, e em geral se aceita, que a geração de espécies reativas de oxigênio ou espécies reativas de nitrogênio em condições de estresse oxidativo possui importante papel na patogênese neurodegenerativa e na progressão da DP. No entanto, ainda não foi completamente elucidado a fonte de formação dos radicais livres, e tampouco o mecanismo molecular *in vivo* deste processo degenerativo (METODIEWA & KOSKA, 2000; FOLEY & RIEDERER, 2000).

O parkinsonismo secundário (ou parkinsonismo) descreve um conjunto de sintomas similares àqueles descritos na DP. Os sistemas dopaminérgicos também estão afetados, mas os sintomas aparecem muito mais cedo na idade, como uma resposta irregular ao tratamento com levodopa e é causado por fatores externos, como neurotoxinas ambientais (herbicidas, pesticidas), contaminantes de drogas de

abuso (como o MPTP, subproduto da síntese da heroína), fármacos antipsicóticos, isquemias cerebrais, infecções virais, tumores cerebrais, e outras lesões patológicas (JENNER, 2001).

O *como* essas substâncias ou lesões levam à morte neuronal dopaminérgica continua movendo pesquisadores em todo o mundo. A excitotoxicidade, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose estão certamente entre esses mecanismos (OLANOW & TATTON, 1999; LOTHARIUS & BRUNDIN, 2002).

Terapêutica sintomática atual

Antes de falarmos sobre a terapêutica para a DP, é importante ressaltar que não existe, até o momento, como prevenir, parar, ou curar a DP. As abordagens terapêuticas utilizadas visam diminuir os sintomas motores da doença. A primeira tentativa foi feita em 1877 pelo médico francês J-M. Charcot (“pai da neurologia”). Ele indicou como tratamento um precursor dos alcalóides da *beladonna*, a hioscinamida, que é uma substância com propriedades anticolinérgicas. Outros métodos de tratamento definidos por Charcot, sem sucesso, foram a utilização de uma cadeira vibratória – “trepidant” – (pelo fato dos pacientes referirem melhora do seu quadro clínico após longas viagens de carruagem ou trem) e de um aparelho especial que suspendia o paciente no ar, com a utilização de uma armadura (TEIVE, 1998).

Atualmente, há duas principais abordagens terapêuticas utilizadas: *farmacológica*, com grande parte das pesquisas concentradas em melhorar os medicamentos já existentes, e a *cirúrgica*, como última alternativa tradicional.

Abordagem Farmacológica:

Os fármacos antiparkinsonianos pertencem a uma das seguintes classes:

(A) De primeira linha:

Levodopa. Corresponde ao precursor imediato da dopamina e, ao contrário dela, atravessa a barreira hematoencefálica. A levodopa é convertida à dopamina pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (Figura 2.). Como esta enzima existe em quantidade muito maior nos tecidos periféricos que no cérebro, é preciso usar doses elevadas de levodopa para atingir níveis terapêuticos do fármaco no sistema nervoso central (KOROLKOVA & FRANÇA, 2002). Se usada por extensos períodos, a levodopa pode causar efeitos colaterais ou mesmo perder sua eficácia (flutuações ativo/inativo).

Bromocriptina, *Lissurida*, *Pergolida* e *Paramipexol*. São agentes agonistas de receptores de dopamina (D-2), sendo dopaminomiméticos. Podem ser usados sozinhos ou em associação com precursor de dopamina, levodopa.

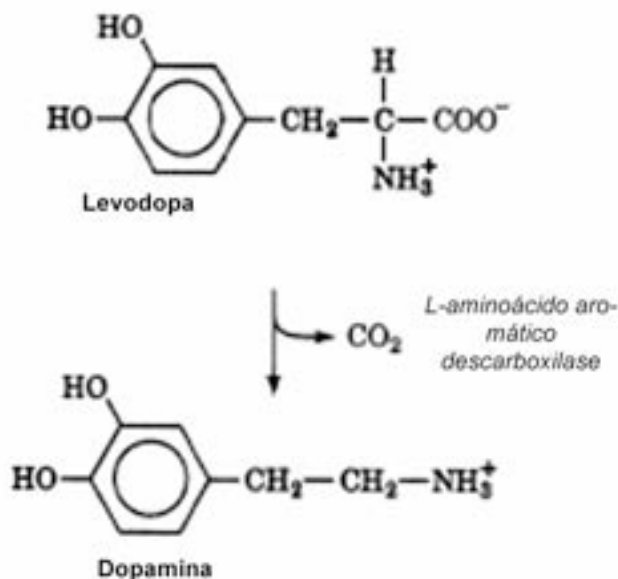


Figura 2. Reação de conversão da precursora levodopa à dopamina, através da ação da enzima L-aminoácido aromático descarboxilase.

Cardidopa. A levodopa é tomada via oral e a enzima L-aminoácido aromático descarboxilase converte uma grande parte da dose administrada antes que ela possa alcançar o sistema nervoso central. Isto, freqüentemente, ocasiona efeitos secundários, tais como: náuseas, vômitos, perda do apetite, ritmo cardíaco acelerado. Por este motivo, a levodopa quase sempre é administrada em combinação com cardidopa, a qual bloqueia a enzima L-aminoácido aromático descarboxilase sistêmica, permitindo que uma maior concentração de levodopa chegue ao cérebro. Assim, a dose de levodopa pode ser bem menor que quando administrada sozinha.

(B) De segunda linha:

Anticolinérgicos centrais. Os anticolinérgicos centrais exercem seus efeitos bloqueando a transmissão colinérgica central da acetilcolina. Em resultado, o nível de acetilcolina cerebral diminui, restaurando-se o equilíbrio com a dopamina. Os comercializados no Brasil são: *Biperideno*, *Metixeno* e *Triexifenidil* (KOROLKOVA & FRANÇA, 2002).

(C) De terceira linha:

Benserazida, Entacapona e Tolcapona. Estes compostos se encontram em uma classe de medicamentos conhecidos como inibidores da catecol-o-metil transferase (COMT), uma enzima que catalisa a o-metilação da levodopa a 3-o-metildopa. Estes agentes somente são eficazes quando usadas juntamente com levodopa (KAAKOLA et al., 1994). Desta forma, se pode aumentar o efeito de cada dose de levodopa, sem aumentar os níveis máximos da mesma. Por outra parte, são muito benéficos para tratar as respostas

“ao desaparecimento dos efeitos” da levodopa (KURTH et al., 1997). Assim, pode-se permitir, segundo seja o caso, diminuir as doses de cardidopa/levodopa em até 20-30% (NPF, <http://www.parkinson.org>).

Selegilina. Atua retardando a degradação da dopamina, por inibição irreversível da enzima MAO tipo B, a principal forma da enzima no cérebro humano. A MAO B age desaminando oxidativamente a dopamina no cérebro. Também inibe a recaptação de dopamina a partir do espaço sináptico. Pode ser prescrita sozinha ou também em associação com a levodopa, o que permite uma redução na dose desta última entre 10-15% (OERTEL & QUINN, 1996).

Amantadina. É um agente antiviral que é prescrita contra a DP. Seu mecanismo ainda não é bem elucidado, mas provavelmente aumenta a liberação da dopamina das extremidades nervosa; também inibe a recaptação da dopamina. Pode ser usada sozinha ou em associação com levodopa ou anticolinérgicos (BAILEY & STONE, 1975).

Abordagem Cirúrgica:

Na virada do século XX, pesquisadores descobriram que destruir um pequeno número dos sistemas motores do cérebro reduzia os tremores parkinsonianos. Embora o procedimento muitas vezes cause fraqueza muscular, os pacientes o preferiam aos tremores. Aparentemente, a eliminação das células que estavam disparando incorretamente ou demais, permitia ao restante do cérebro funcionar normalmente.

Mas não são todos os pacientes de DP que são aconselhados a se submeterem à cirurgia. O paciente ideal é aquele que durante vários anos apresentou boa resposta à medicação, mas que passou a desenvolver complicações decorrentes do tratamento tais como o fenômeno on-off e as discinesias (movimentos involuntários anormais) e que não podem ser controlados clinicamente. Pacientes com outras formas de parkinsonismo ou que tenham alterações cognitivas importantes (demência) não devem ser operados.

O tratamento cirúrgico da DP pode ser dividido em duas categorias maiores:

(A) Técnicas Lesionais: destruição de determinada área cerebral.

1. A talamotomia (tálamo) é uma técnica indicada no tremor. Pode proporcionar uma redução de 80% da intensidade do tremor. As complicações podem incluir distúrbios da fala e da linguagem, principalmente nas intervenções bilaterais.

2. A palidotomia estereotática (globo pálido interno) é o procedimento cirúrgico de escolha no tratamento de discinesias induzidas por levodopa, promovendo uma notável melhora deste sintoma.

(B) Estimulação Cerebral Profunda:

Há uma grande semelhança nos efeitos clínicos obtidos com lesão cirúrgica e estímulo cerebral profundo. A estimulação cerebral profunda é realizada através da introdução de um eletrodo no cérebro (VOON et al., 2005). Esse eletrodo fornece uma corrente elétrica contínua que melhora os sintomas da doença e reduz os efeitos colaterais da medicação (principalmente as discinesias). Pode melhorar a rigidez, o tremor e a velocidade dos movimentos. Esse tipo de cirurgia representa um grande avanço no tratamento cirúrgico, mas seu custo ainda é muito alto e sua realização ainda é pouco difundida em nosso meio.

Terapêutica avançada: terapia celular

A terapia celular baseia-se na introdução de um grupo de células em determinada área do organismo com o objetivo de substituir funcionalmente células que foram perdidas no curso de um processo degenerativo. As células que têm produzido grandes esperanças a milhares de pesquisadores e pacientes em todo mundo são as *células-tronco*, células indiferenciadas capazes de multiplicar-se e diferenciar-se nos mais variados tecidos do corpo humano (sanguíneo, muscular, nervoso...) dependendo dos estímulos a que são expostas (LINDVALL et al., 2004) e sua origem.

As células-tronco embrionárias podem originar todos os tecidos do organismo em formação, atraindo a atenção de cientistas de todo o mundo. Menos conflitivas são as células de cordão umbilical e células-tronco de tecidos adultos, que podem originar um número menor de tipos celulares. As células-tronco adultas podem ser originárias da medula óssea, sangue, fígado (ZATZ, 2004), coração (SRIVASTAVA & IVEY, 2006), tecido adiposo e sistema nervoso (COOKSON, 2005). A primeira aplicação terapêutica disseminada das células-tronco adultas é a de recuperação cardíaca, além do tradicional transplante de medula óssea (SOARES, 2005).

Como a DP é caracterizada por uma perda relativamente seletiva de neurônios dopaminérgicos em uma área cerebral definida (MINGUEZ-CASTELLANOS & ESCAMILLA-SEVILLA, 2005) é considerada uma forte candidata para a terapêutica celular. Além disso, a terapia farmacológica e cirúrgica ainda é limitada, proporcionando um alívio sintomático, que não freia a progressão da doença. As primeiras tentativas de substituir células produtoras de dopamina foram realizadas na década de 70 em modelo animais de transplante de células nigricas mesencefálicas (BJORKLUND & STENEVI, 1979) e células cromafins da medula adrenal (FREED et al., 1981). Em humanos, as pesquisas avançam com rapidez, mas ainda estão em fase de desenvolvimento.

Em 2001, foi publicada uma pesquisa realizada com pacientes de DP avançada submetidas a transplante com neurônios dopaminérgicos de embrião humano (FREED et

al., 2001), observando uma melhora em pacientes com idades inferiores a 60 anos. Infelizmente, em pacientes mais velhos, não foi observada qualquer melhora, como em outros estudos posteriores (ARJONA et al., 2003; OLANOW et al., 2003). Cerca de 10 a 15% dos pacientes submetidos aos transplantes demonstram reproduzir os problemas apresentados pela administração de levodopa, como as discinesias (FREED et al., 2003), e perda da eficácia após poucos anos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas referentes à DP, principal enfermidade motora atual, envolvem o melhoramento de terapias farmacológicas, a mais disponível para a maior parte dos pacientes com DP. A cirurgia também é alvo de pesquisas de muitos neurocientistas, com o objetivo de diminuir seus custos e aperfeiçoar suas técnicas. Mas a área mais explorada atualmente envolve a terapia celular.

Infelizmente, ainda há muito para se investigar, para se superar muitos dos obstáculos da terapia celular, como: descobrir maneiras mais eficazes de obter células-tronco; aumentar a sobrevivência das células dopaminérgicas transplantadas; diminuir os possíveis efeitos adversos; saber seguramente se o sistema imunológico não vai atacar as células transplantadas, evitando uma resposta imune possivelmente fatal, e compreender melhor as vantagens e desvantagens das células-tronco adultas em relação às embrionárias, otimizando sua obtenção e utilidade.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos seus centros de formação acadêmica, Universidad de Chile (UCH) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), e a seus professores mais diretos, Juan Ernesto Segura-Aguilar e Christianne Gazzana Salbego.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARJONA, V., MINGUEZ-CASTELLANOS, A., MONTORO, R.J., ORTEGA, A., ESCAMILLA, F., TOLEDO-ARAL, J.J., PARDAL, R., MENDEZ-FERRER, S., MARTIN, J.M., PEREZ, M., KATATI, M.J., VALENCIA, E., GARCIA, T., LOPEZ-BARNEO, J. Autotransplantation of human carotid body cell aggregates for treatment of Parkinson's disease. *Neurosurgery*. v.53(2), p.321-328, 2003.
- BAILEY, E.V.; STONE P.W.; The mechanism of action of amantadine in parkinsonism: a review. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* v.216, p. 246-260, 1975.

- BJORKLUND, A., STENEVI, U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res.* v. 30;177(3), p.555-560, 1979.
- BURCH, D.; SHEERIN F. Parkinson's disease. *Lancet.* v.365, p.622-627, 2005.
- COOKSON, C. Células-tronco: Mãe de todas as células. *Scientific American Brasil.* v.39 (agosto), p.63-69, 2005.
- DRUKARCH, B.; VAN MUISWINKEL, F.L. Drug treatment of Parkinson's disease. Time for phase II. *Biochem Pharmacol.* v. 1, p. 1023-1031, 2000.
- FREED, C.R., GREENE, P.E., BREEZE, R.E., TSAI, W.Y., DUMOUCHEL, W., KAO, R., DILLON, S., WINFIELD, H., CULVER, S., TROJANOWSKI, J.Q., EIDELBERG, D., FAHN, S. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med.* v. 8;344(10), p.710-719, 2001.
- FREED, C.R., LEEHEY, M.A., ZAWADA, M., Bjugstad, K., THOMPSON, L., BREEZE, R.E. Do patients with Parkinson's disease benefit from embryonic dopamine cell transplantation? *J Neurol.* 250 Suppl 3, p. iii44 – iii46, 2003.
- FREED, W.J.; MORIHISA, J.M.; SPOOR, E.; HOFFER, B.J.; OLSON, L.; SEIGER, A.; WYATT, R.J. Transplanted adrenal chromaffin cells in rat brain reduce lesion-induced rotational behaviour. *Nature.* v.23;292(5821), p.351-352, 1981.
- FOLEY, P.; RIEDERER, P. Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease. *J. Neurol.* v.247 Suppl. 2, p. 82-84, 2000.
- FORMAN, M.S.; TROJANOWSKI, J.Q.; LEE, V.M. Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nat. Med.* v.10, p. 1055-1063, 2004.
- HARVARD Center for Neurodegenerative & Repair. EUA. Disponível em: <http://www.hcnr.med.harvard.edu/visitorInfo/parkinsons.php>. Acesso em: 09 agosto. 2006.
- JENNER, P.; Parkinson's disease, pesticides and mitochondrial dysfunction. *Trends in Neurosci.* v.24, p.245-246, 2001.
- KAAKOLA, S.; GORDIN, A.; MÄNNISTO, P.T.; General properties and clinical possibilities of new selective inhibitors of catechol-o-methyltransferase. *Gen. Pharmacol.* v.25, p. 813-824, 1994.
- KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F.F.A.C., Depressores do Sistema Nervoso Central. In: *Dicionário Terapêutico Guanabara* 9.Ed.(2002/2003), Rio de Janeiro:Editora Guanabara Koogan S.A., p.1.20-1.25, 2002.
- KURTH, M.C.; ADLER, C.H.; SAINT HILAIRE, M.H.; Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurol.* v.48, p.81-87, 1997.
- LANG, E.A.; LOZANO, A.M. Parkinson's disease, partes 1 e 2., *N. Engl J. Med.* v. 339, p. 1044-1053 e p. 1130-1143, 1998.
- LINDVALL, O.; KOKAIA, Z.; MARTINEZ-SERRANO, A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders – how to make it work. *Nat. Med.* July 1, p.S42-S50, 2004.
- LOTHARIUS, J.; BRUNDIN, P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein. *Nat Rev Neurosci.* v.3, p. 932-942, 2002.
- METODIEWA, D.; KOSKA, C. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species: relevance to cyto(neuro)toxicity events and neurological disorders. An overview. *Neurotox. Res.* v.1, p.197-233, 2000.
- MINGUEZ-CASTELLANOS, A.; ESCAMILLA-SEVILLA, F. Cell therapy and other neuroregenerative strategies in Parkinson's disease (I). *Rev Neurol.* v.16-30;41(10), p.604-614, 2005.
- MÜNCHAU, A.; BHATIA, K.P. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Postgrad Med J.* v.76, p. 602-610, 2000.
- NPF; NATIONAL PARKINSON FOUNDATION; Disponível em: <http://www.parkinson.org>. Acesso em: 09 agosto. 2006.
- OERTEL, W.H.; QUINN, N.P.; Parkinsonism. In: Brandt, T.; Caplan, L.R.; Dichgans, J. et al, Eds. *Neurological disorders. Course and treatment.* San Diego: Academic Press; p. 715-772, 1996.
- OLANOW, C.W., GOETZ, C.G., KORDOWER, J.H., STOESSL, A.J., SOSSI, V., BRIN, M.F., SHANNON, K.M., NAUERT, G.M., PERL, D.P., GODBOLD, J., FREEMAN, T.B. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* v.54(3):403-414, 2003.
- OLANOW, C.W.; TATTON, W.G. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci.* v.22, p. 123-44, 1999.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE P.K. Distúrbios neurodegenerativos. In: *Farmacologia.* 5.Ed., Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, p.567-571, 2004.
- SOARES, C. Células-tronco: Manutenção Interna. *Scientific American Brasil.* v.39 (agosto), p.70-73, 2005.
- SRIVASTAVA, D., IVEY, K.N. Potential of stem-cell-based therapies for heart disease. *Nature.* v.29;441(7097), p.1097-1099, 2006.
- TEIVE, H.A. Charcot's contribution to Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* v.56, p.141-145, 1998.
- VOON, V.; SAINT-CYR, J.; LOZANO, A.M.; MORO, E.; POON, Y.Y.; LANG, A.E. Psychiatric symptoms in patients with Parkinson disease presenting for deep brain stimulation surgery. *J Neurosurg.* v.103, p.246-251, 2005.
- ZATZ, M. Clonagem e células-tronco. *Estudos Avançados.* v.18(51), p.247-256, 2004.