DOENÇA DE PARKINSON

Acadêmica Jade Zezzi

4º ano – Medicina FAMEMA

EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA

- Idade de início: média 55 anos (de 20 a 80 anos)
  - Antes dos 20 – Parkinsonismo Juvenil
- Mais comuns em homens
- Causa da maioria é desconhecida
- Genes:

1. PARK1: autossômica dominate –raro, mutação na α-sinucleína – corpos de Lewy
2. PARK4: parkinsonismo familiar – triplicação da α-sinucleína –expressão excessiva – neurodegeneração dopaminérgica
3. PARK2- mais comum – parkina – liga-se a E3 ubiquitinase-proteína dependente de E2- abundante na substância nigra

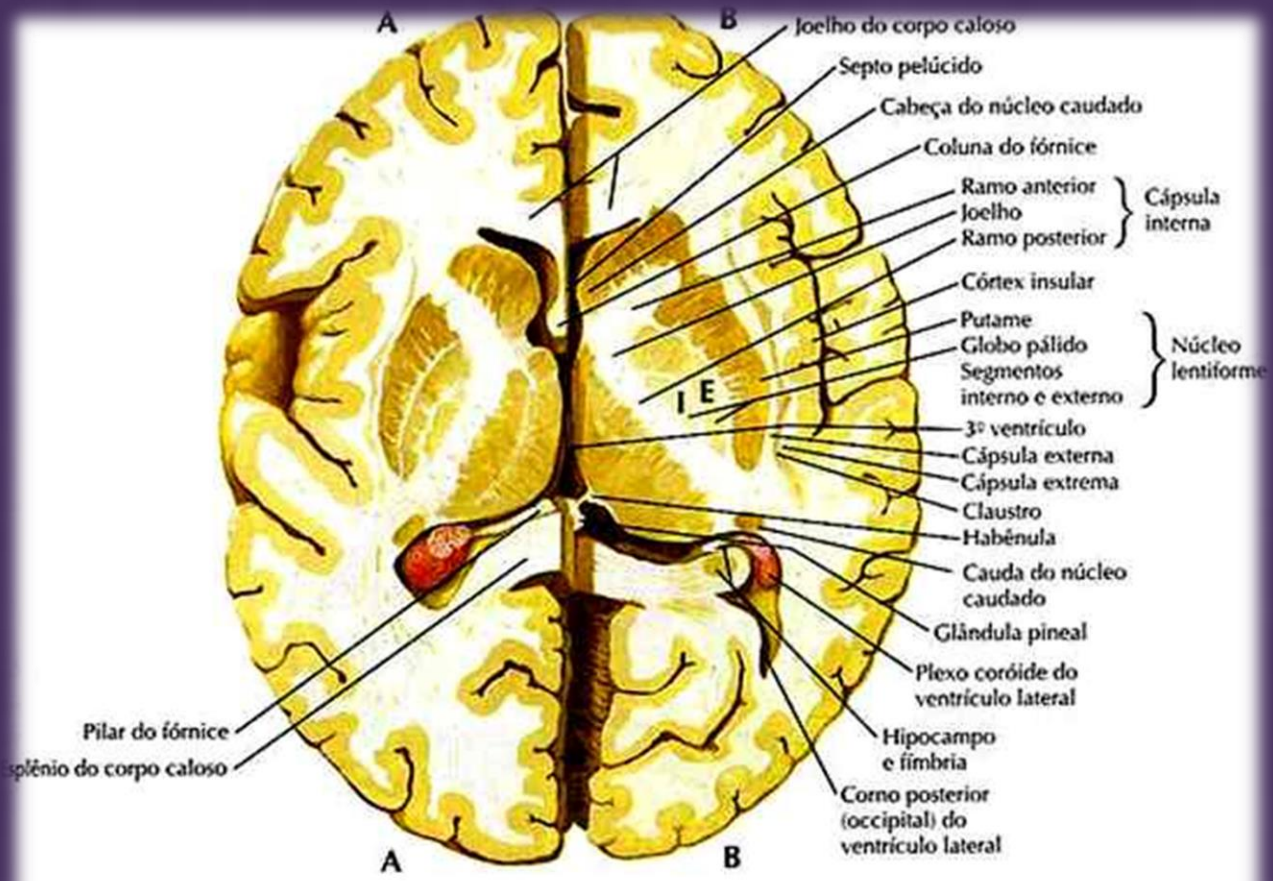
PATOLOGIA

- Degeneração dos neurônios com neuromelanina no tronco encefálico (substância negra)
- Corpos de Lewy – caraterística patológica típica
- CID-10 : G20.0

ANATOMIA

- Núcleos da base:

1. Núcleos caudado
2. Núcleo lentiforme (Putame e Globo Pálido)
3. Claustrum
4. Núcleo amigdalóide (Sistema límbico)
5. Núcleo accumbens
6. Núcleos basais de Meynert



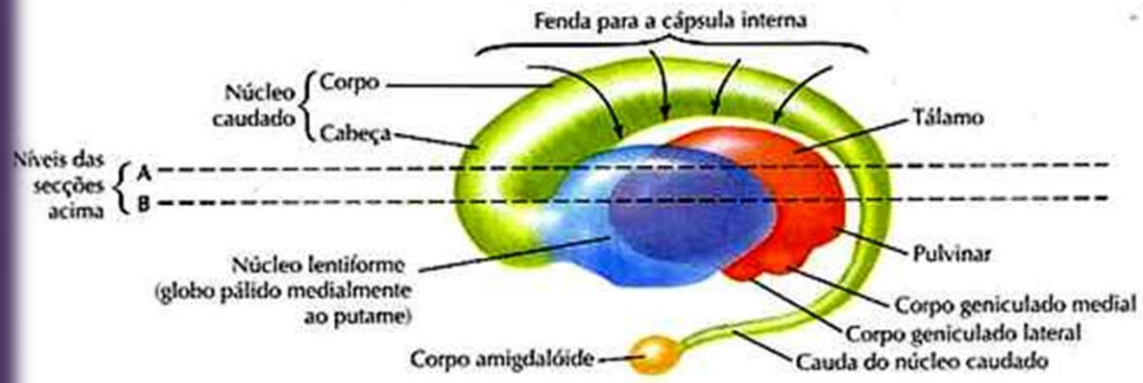
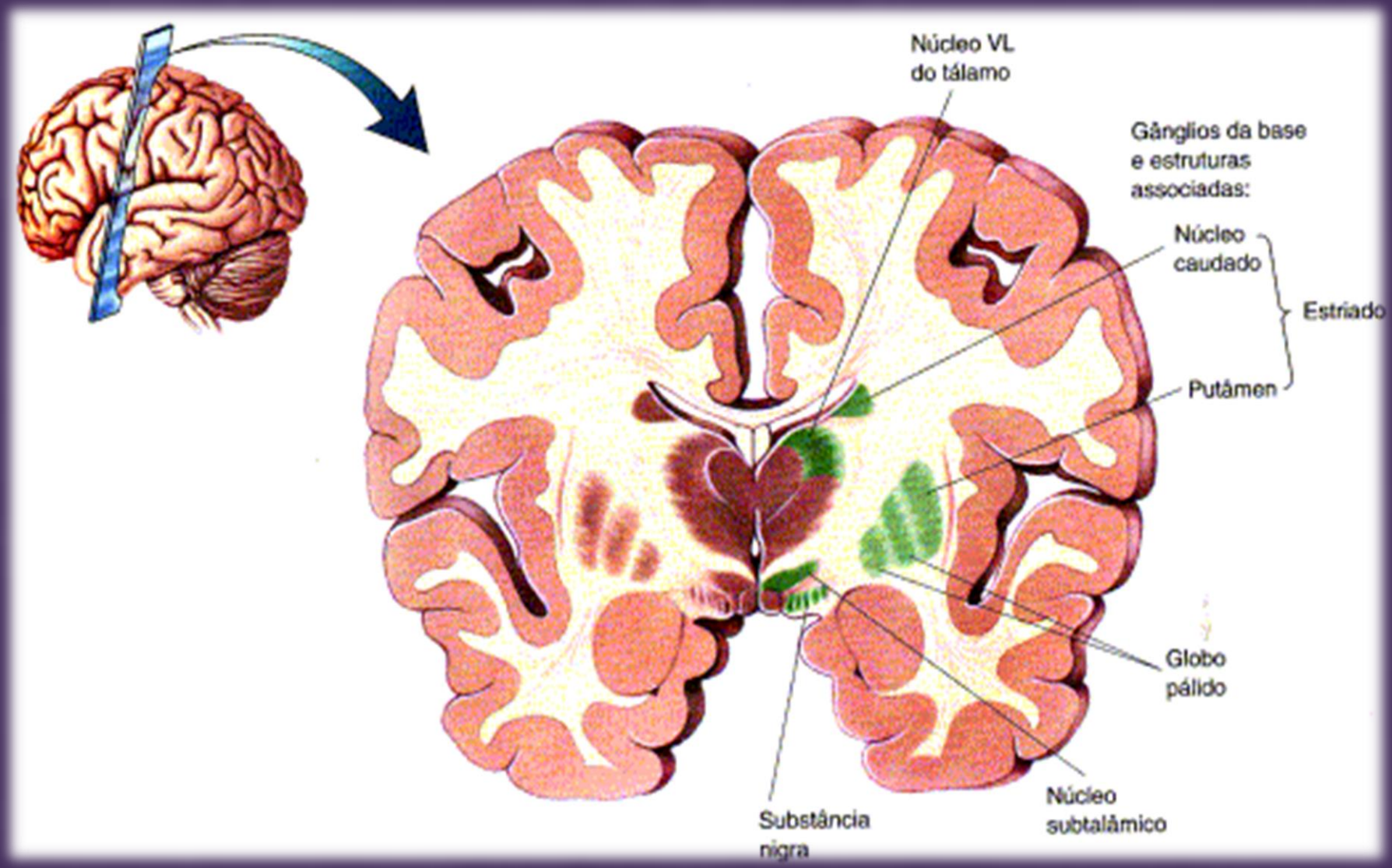


Ilustração esquemática mostrando a inter-relação do tálamo, núcleo

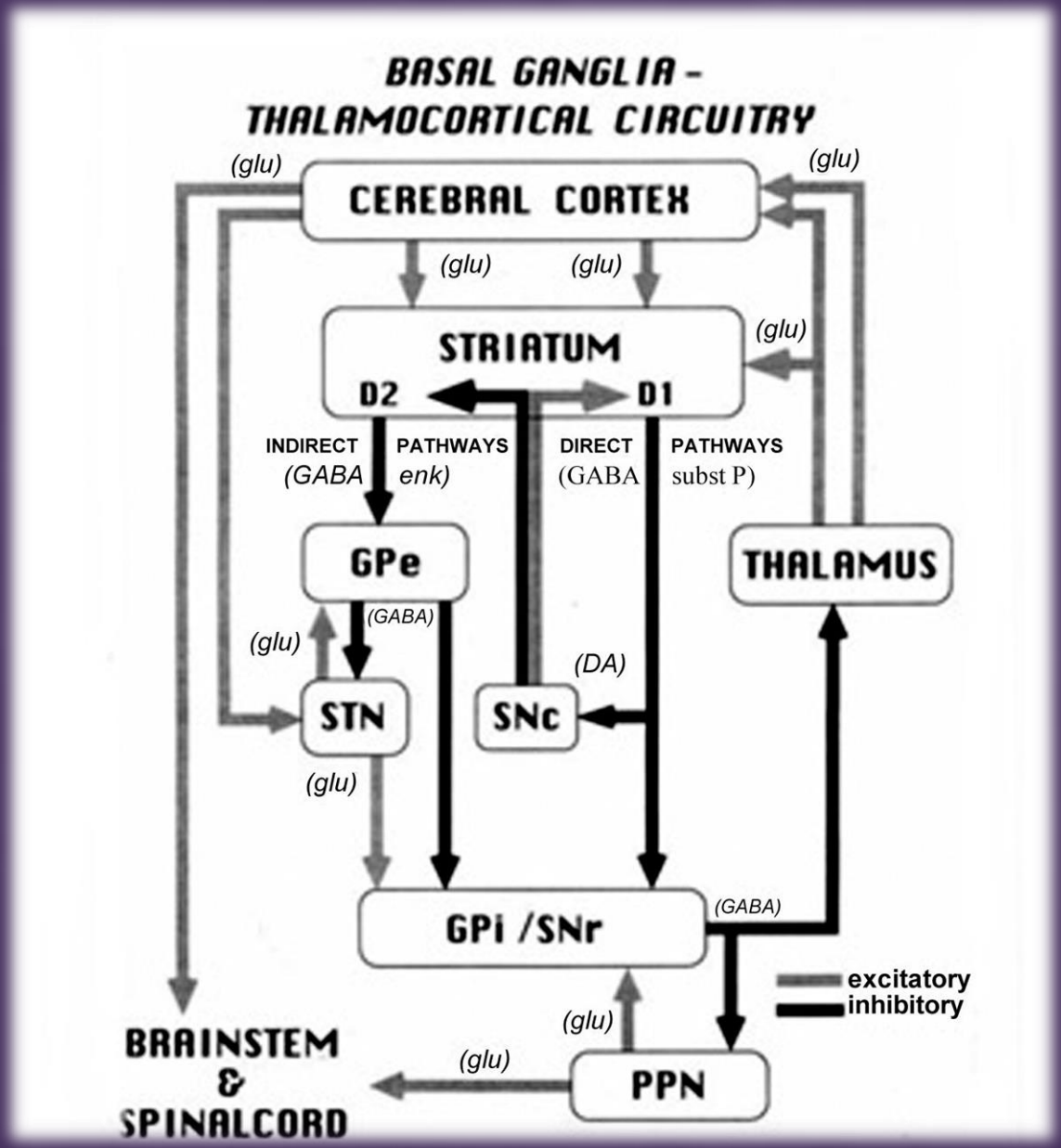

Núcleo VL
do tálamo
Gânglios da base
e estruturas
associadas:
Núcleo
caudado
Estriado
Putâmen
Globo
pálido
Núcleo
subtalâmico
Substância
nigra

CONEXÕES DOS NÚCLEOS DA BASE

- Via direta – excitatória: Córtex – Putame – Globo pálido med./ Substância nigra ret. – Tálamo – Córtex

- Via indireta – inibitória: Córtéx – Putame – Globo pálido lat. – Núcleo subtalâmico - Globo pálido med./ Substância nigra ret. – Tálamo – Córtex
- Sustância nigra compacta:

1. estimula via direta (D1 e D5)
2. Inibe via indireta (D2, D3 e D4)


BASAL GANGLIA -
THALAMOCORTICAL CIRCUITRY
(glu)
CEREBRAL CORTEX
(glu)
(glu)
(glu)
STRIATUM
(glu)
D2
D1
INDIRECT
PATHWAYS
(GABA
enk)
DIRECT
PATHWAYS
(GABA
subst P)
GPe
THALAMUS
(GABA)
(glu)
(DA)
STN
SNc
(glu)
GPi /SNr
(GABA)
excitatory
inhibitory
(glu)
BRAINSTEM
&
SPINALCORD
(glu)
PPN

CONEXÕES DOS NÚCLEOS DA BASE

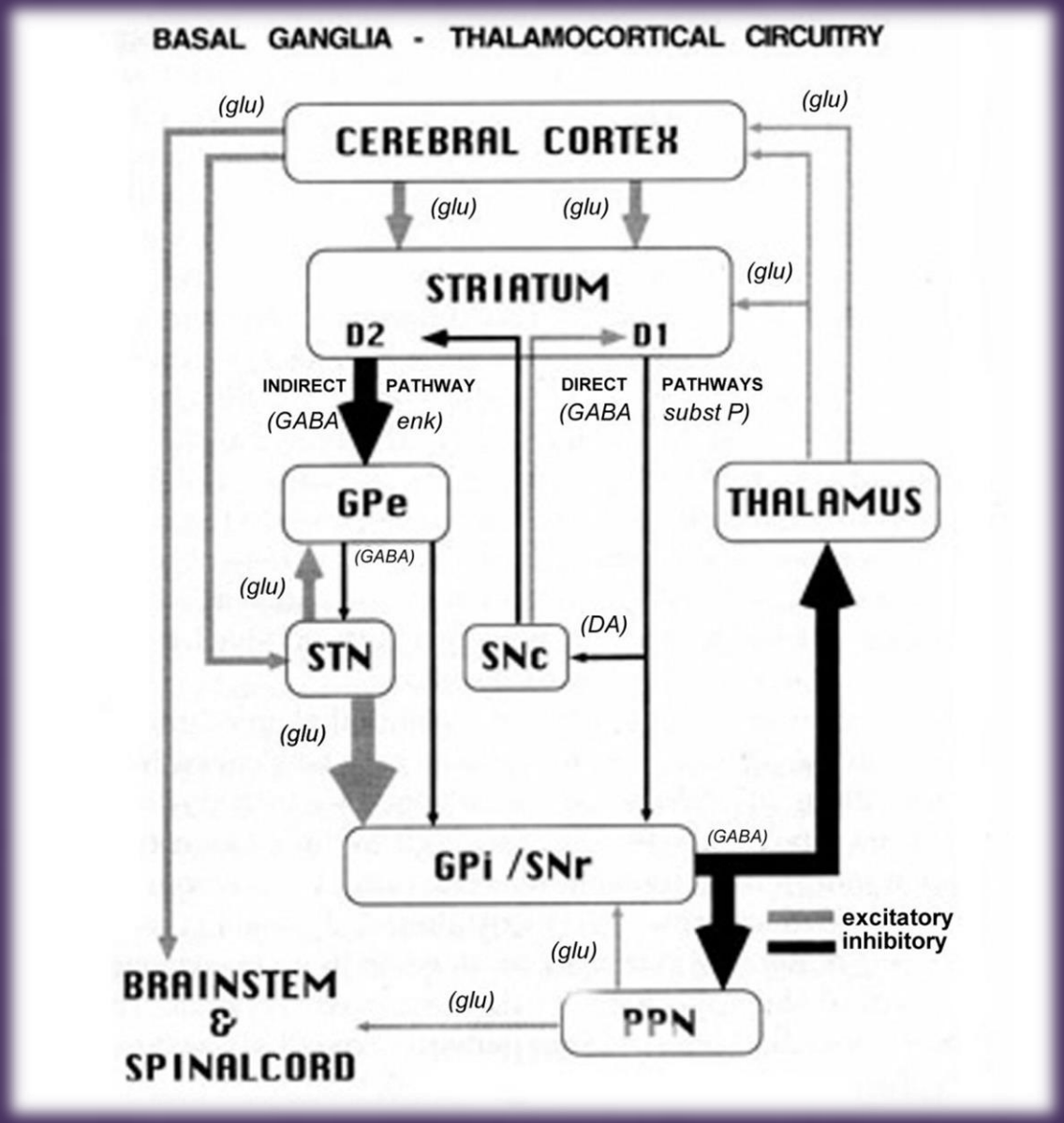
- Via direta – estimula os movimentos
- Via indireta – inibe os movimentos

FISIOPATOLOGIA

- Degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra
- Ação nas vias:

1. Direta (excitatória): inibe a atividade, inibindo os movimentos
2. Indireta (inibitória): estimula a atividade, inibindo os movimentos

DISTÚRBIO HIPOCINÉTICO


BASAL GANGLIA - THALAMOCORTICAL CIRCUITRY
(glu)
CEREBRAL CORTEX
(glu)
(glu)
(glu)
STRIATUM
(glu)
D2
D1
INDIRECT PATHWAY
(GABA enk)
DIRECT PATHWAYS
(GABA subst P)
GPe
THALAMUS
(GABA)
(glu)
(DA)
STN
SNc
(glu)
(GABA)
GPi /SNr
excitatory
inhibitory
(glu)
BRAINSTEM
&
SPINALCORD
(glu)
PPN

QUADRO CLÍNICO – FENÔMENOS POSITIVOS

- Tremor de repouso: 1º sintoma em 70% dos casos, inicialmente unilateral, mas se tornam bilaterais com a progressão, extremidades - distalmente, desaparece com a ação
- Rigidez: aumento do tônus muscular – resistência ao movimento passivo – sinal da roda denteada
- Postura flexionada: inicia nos braços, mas pode envolver todo o corpo

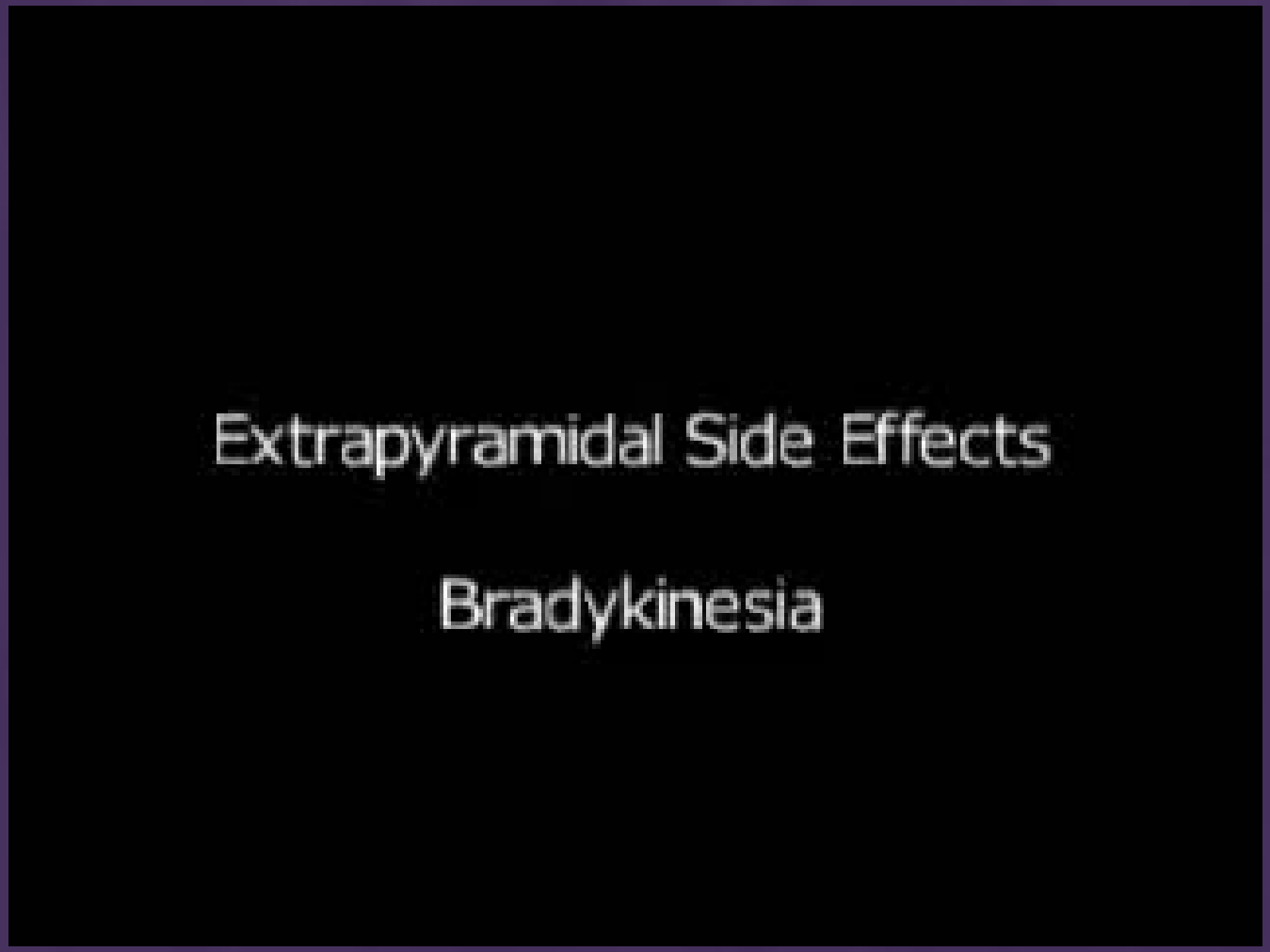
TREMOR DE REPOUSO

“ROLAR PÍLULAS”

QUADRO CLÍNICO – FENÔMENOS NEGATIVOS

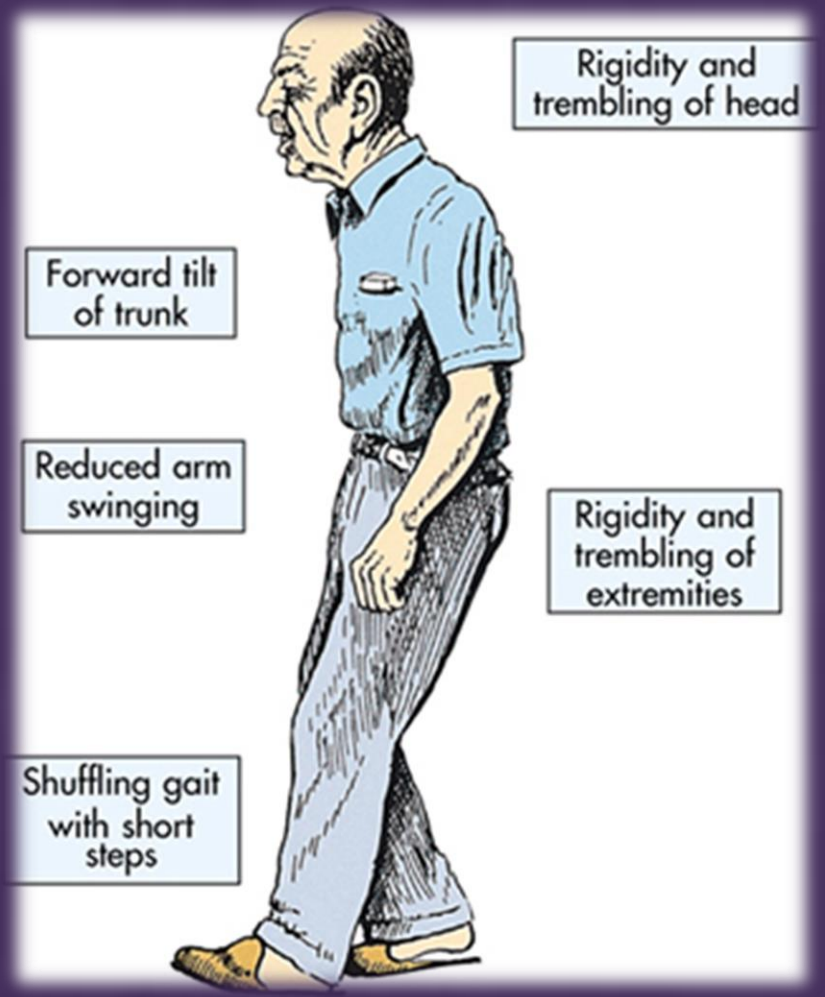
- Bradicinesia: lentificação dos movimentos
- Hipocinesia: diminuição da amplitude dos movimentos
- Hipomimia: máscara Parkinsoniana, ↓ frequência de piscar
- Hipofonia: voz baixa, Aprosódia: voz em tom monótono, Disartria: dificuldade na enunciação das palavras, Taquifemia: não separação das sílabas
- Marcha parkinsoniana
- Perda dos reflexos posturais
- Fenômeno de congelamento
- Hesitação

BRADICINESIA



MÁSCARA PARKINSONIANA

POSTURA


Rigidity and trembling of head
Forward tilt of trunk
Reduced arm swinging
Rigidity and trembling of extremities
Shuffling gait with short steps

MARCHA PARKINSONIANA

QUADRO CLÍNICO

- Mudança de comportamento
- Depressão
- Declínio cognitivo
- Dor, formigamento e ardência na região com envolvimento motor
- Acatasia e síndromes de pernas inquietas
- Alteração do sono
- Alterações autonômicas

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Portaria SAS/MS no 228

2010

DIAGNÓSTICO

- **Critérios necessários para diagnóstico de DP**

– bradicinesia (e pelo menos um dos seguintes sintomas abaixo)

– rigidez muscular

– tremor de repouso (4-6 Hz) avaliado clinicamente

– instabilidade postural não causada por distúrbios visuais, vestibulares, cerebelares ou proprioceptivos

DIAGNÓSTICO

- **Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de DP (3 ou mais são necessários para o diagnóstico)**

– início unilateral

– presença de tremor de repouso

– doença progressiva

– persistência da assimetria dos sintomas

– boa resposta a levodopa

– presença de discinesias induzidas por levodopa

– resposta a levodopa por 5 anos ou mais

– evolução clínica de 10 anos ou mais

DIAGNÓSTICO

- **Critérios negativos (excludentes) para DP**
  - história de AVC de repetição
  - história de trauma craniano grave
  - história definida de encefalite
  - crises oculogíricas
  - tratamento prévio com neurolépticos
  - remissão espontânea dos sintomas

DIAGNÓSTICO

- quadro clínico estritamente unilateral após 3 anos
- paralisia supranuclear do olhar
- sinais cerebelares
- sinais autonômicos precoces
- demência precoce
- liberação piramidal com sinal de Babinski
- presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante
- resposta negativa a altas doses de levodopa
- exposição a metilfeniltetraperidínio

TRATAMENTO – FARMACOLOGIA DA DOPAMINA

Produção

Tirosina

↓ Tirosina hidroxilase

L-DOPA

↓ Dopa descarboxilase

Dopamina

↓ Dopamina α-hidroxilase

Noradrenalina

↓ N-metiltransferase

Adrenalina

Degradação

L-dopa —COMT→ 3-O- metildopa

↓ Descarboxilase

Dopamina —COMT→ 3-MT

↓ MAO AD

↓ MAO AD

Ác 3,4-diidroxi fenilacético —COMT→ HVA

TRATAMENTO

- Visar a autonomia do paciente
- Aliviar os sintomas, porém a longo prazo, o uso crônico leva a reações adversas incapacitantes
- Exercícios físicos, terapia ocupacional, psicoterapia e suporte familiar

MEDICAMENTOS

- **Levodopa** (precursor da dopamina)
  - Atravessa a BHE
  - Administração com inibidor de ação periférica da descarboxilase
  - Eliminada pela urina

MEDICAMENTOS

- Levodopa/carbidopa: cps de 200/50mg e 50/25mg

  Levodopa/benserazida: cps100/25 mg e de 200/50 mg

- Máximo: 600-750mg/dia de levodopa

- Efeitos colaterais: TGI , CV, alterações psíquicas, distúrbios neurológicos (exaustão, discinesias, fenômeno on/off)

MEDICAMENTOS

- **Agonistas dos receptores de dopamina**
  - Ropinerol , pramipexol, bromocriptina e pergolida
  - Podem ser usados com a levodopa
  - Efeitos colaterais: hipotensão postural, sonolência, síncope
  - Doses:

1. Bromocriptina: 5mg, 3x/dia
2. Pergolida e Pramipexol: 0,5mg, 3x/dia
3. Ropinirol: 1mg, 3x/dia

  - Iniciar com doses baixas antes de dormir

MEDICAMENTOS

- **Inibidores da catecol-O-metiltransferase**
  - Tolcapona e entacapona
  - Bloqueiam a conversão periférica da levodopa em 3-O-metil-DOPA
  - Efeitos colaterais: hipotensão ortostática, sonolência, confusão, alucinações, hepatoxicidade (tolcapona)
  - Doses

1. Tolcapona: 100mg, 3x/dia, máximo de 600mg/dia
2. Entacapona: 200mg, 4 a 10x/dia

MEDICAMENTOS

- **Inibidores seletivos da MAO-B**
  - Selegilina
  - retarda a decomposição da dopamina no estriado
  - Efeitos colaterais: ansiedade, insônia
  - Dose: 5 a 10mg/dia

MEDICAMENTOS

- **Antagonistas dos receptores muscarínicos**
  - Triexifinedil, biperideno
  - Usado no tratamento do tremor
  - Pode ser associado à levodopa ou a um agonista da dopamina
  - Efeitos colaterais: boca seca, diminuição da memória, confusão
  - Não deve ser usado em idosos
  - Doses

1. Triexifinedil: 0,5 a 1 mg/dia, máximo de 15mg/dia
2. Biperideno: 2 a 8mg/dia

MEDICAMENTOS

- **Amantadina**
  - Antiviral usado no tratamento da influenza A com atividade antipakinsoniana
  - Aumenta a liberação de dopamina e bloqueia sua recaptação pelos terminais pré-sinápticos
  - Propriedades anticolínérgicas e antiglutamatérgicas
  - Esgotamento
  - Efeitos colaterais: livedo reticular, edema no tornozelo, e alucinação visual
  - Dose: 100mg, 2x/dia. Máximo de 400mg/dia

AÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Biossíntese da dopamina

Tirosina

↓ Tirosina hidroxilase

L-DOPA

↓ Dopa descarboxilase

Dopamina

↓ Dopamina α-hidroxilase

Noradrenalina

↓ N-metiltransferase

Adrenalina

Degradação

L-dopa —COMT→ 3-O- metildopa

↓ Descarboxilase

Dopamina —COMT→ 3-MT

↓ MAO AD

↓ MAO AD

Ác 3,4-diidroxi fenilacético —COMT→ HVA