

ASPECTOS NEUROQUIMICOS DO PARKINSONISMO

REVISÃO DA LITERATURA

*JAMES PITAGORAS DE MATTOS **

*CLAUDIO CECHELA ***

*JONATAS GALVARROS ADAMS ****

*JOSÉ MAURO BRAZ DE LIMA **

A história da doença de Parkinson é uma das mais notáveis. Até há pouco considerada como crônica, progressiva, incurável, invalidante e de causa desconhecida, repentinamente revelou ser doença que apresenta importante componente farmacológico e bioquímico. Apesar de não podermos classificá-la, propriamente, como doença metabólica, sabe-se hoje que qualquer que seja a sua etiologia, o fator farmacológico ou bioquímico desempenha extraordinária importância na gênese dos sinais e sintomas. Durante anos os agentes químicos destinados a aliviar os principais sintomas da doença de Parkinson foram utilizados empiricamente; só nos últimos anos é que foram reunidos conhecimentos para a compreensão do modo de ação de várias drogas. Em 1874, surgiu o primeiro tratamento medicamentoso limitadamente eficaz, quando Jean Martin Charcot¹⁰, recomendou o emprego de extratos de solanáceas (*Atropa beladonna*, *Hyoscyamus niger* e *Datura stramonium*)¹⁸. Mawdsley¹⁶ argumentou que, 7 anos antes, uma mistura de alcalóides da beladonna havia sido introduzida por Ordenstein, aluno de Charcot.

Sob o ponto de vista bioquímico, os anos de 1958 e 1959 marcaram o início dos atuais conhecimentos, quando Carlsson e col.⁹ estudaram as características bioquímicas do sistema extrapiramidal, em especial dos núcleos cinzentos da base do encéfalo. Demonstraram que nos indivíduos normais a dopamina concentrava-se particularmente nesses núcleos. Os autores mostraram que a dopamina era o principal mediador químico do sistema extrapiramidal, concentrando-se nitidamente no núcleo caudado, putamen e menos na substância negra, globo pálido, cápsula interna e claustrum.

Em 1960, Ehringer e Hornykiewicz¹², utilizando material de necrópsia, observaram a baixa concentração de dopamina no corpo estriado e na substância negra. Embora menos acentuada, verificaram também a diminuição da concentração do ácido homovanílico e da noradrenalina. Revelou-se, então, um componente farmacológico e bioquímico altamente significativo. Esse fator bioquímico deveria desempenhar extraordinária importância na gênese dos sinais

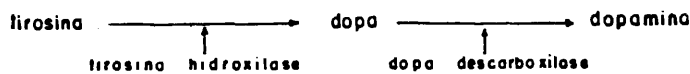
Trabalho realizado no Instituto de Neurologia Deolindo Couto da UFRJ (Serviço do Prof. Bernardo Couto); * Professor Assistente; ** Mestre em Neurologia; *** Residente.

e sintomas. Entretanto, não havia e ainda não há resposta para a elemental pergunta: “Qual a causa do mau funcionamento das células neuronais com a subsequente deficiência nos níveis de dopamina”?

O período de 1961 a 1966 foi marcado por publicações preocupadas em relacionar as investigações bioquímicas com as novas definições neuro-anatômicas. Neste período, Barbeau e col.¹ notaram que a concentração da dopamina na urina era menor nos parkinsonianos do que nos indivíduos normais; Bernheimer², Barolin e col.⁴ verificaram que nos hemi-parkinsonianos, a deficiência de dopamina e do ácido homovanílico era mais nítida no corpo estriado contralateral ao lado dos sintomas; Mc Lennan¹⁷ lembrou que a dopamina seria provavelmente produzida na substância negra e armazenada no estriado, havendo, pois, evidências da existência de uma via anatômica nigro-estriada dopaminérgica.

Para abordar os complexos aspectos neuroquímicos da síndrome parkinsoniana, dividiremos o tema em duas partes: 1) Dopamina e ácido homovanílico; 2) Acetilcolina e outras substâncias, figuras 1 e 2, respectivamente.

síntese:



degradação:

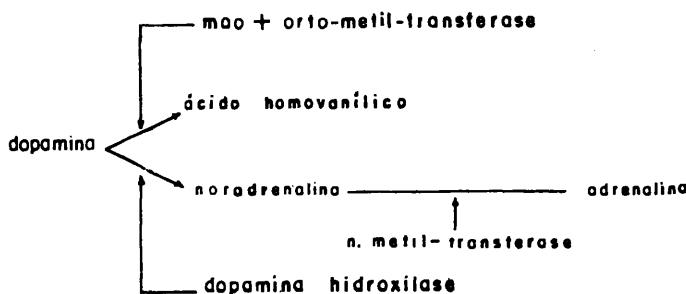
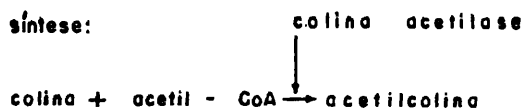


Fig. 1 — Síntese e degradação da dopamina.

síntese:



degradação:

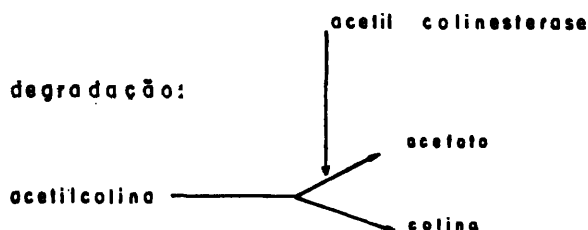


Fig. 2 — Síntese e degradação da acetilcolina.

Analisaremos a dopamina e o seu principal metabólito, o ácido homovanílico, em 3 níveis: cerebral, líquido cefalorraquiano e periférico.

Nível cerebral — No cérebro humano a dopamina se acumula quase que seletivamente nos centros extrapiramidais. O local de maior concentração é no corpo estriado ($3\mu\text{g/g}$), seguido da substância negra ($0,8\mu\text{g/g}$) e em menor quantidade no globo pálido ($0,1\mu\text{g/g}$). Na substância negra, a dopamina está contida em células da camada compacta, presumivelmente nas mesmas que contém neuromelanina.

O ácido homovanílico, seu metabólito direto, tem distribuição semelhante, se bem que quantitativamente diferente em alguns setores. Assim, no corpo estriado a concentração é praticamente igual à da dopamina; entretanto, na substância negra e no globo pálido, a concentração é respectivamente 4 e 25 vezes maior que a da dopamina. Acentuadas baixas nas concentrações de dopamina e do ácido homovanílico foram encontradas no núcleo caudado, putamen, substância negra e globo pálido. Estas alterações são bem mais nítidas no parkinsonismo pós-encefálico, em contraste com o idiopático. De acordo com Lloyd¹⁵ é cada vez mais evidente por dados neurofisiológicos, bioquímicos e farmacológicos, que uma via GABA-inibidora termine nos corpos celulares liberadores de dopamina na substância negra. A atividade desta via modula de acordo com a atividade da via dopaminérgica nigro-estriada.

Nível líquido cefalorraquiano — No líquido cefalorraquiano, o ácido homovanílico é facilmente dosado, contrariamente ao que acontece com a dopamina. No parkinsoniano a concentração do ácido homovanílico está invariavelmente baixa. Entretanto, esta diminuição também ocorre em outras condições tais como epilepsias e processos inflamatórios agudos (meningo-encefalites), não sendo, portanto, específica⁷. A diminuição da concentração deste humor no parkinsonismo decorre da diminuição da concentração do ácido homovanílico nos gânglios da base. Nas outras condições, é atribuída a perturbações da barreira hematoliquórica⁷.

Nível periférico — Sabe-se que não há alteração na excreção urinária de noradrenalina ou de adrenalina². Quanto à excreção urinária de ácido homovanílico, varia segundo a forma de apresentação da doença, assim como com o tempo de doença. Nas formas predominantemente acinéticas há diminuição nítida, o que não ocorre nas formas predominantemente tremulantes, nas quais a excreção de dopamina e do ácido homovanílico está normal. Quanto maior é o tempo de doença (formas acinéticas), maior é a diminuição da excreção urinária de dopamina e do ácido homovanílico³.

Acetilcolina — Sabe-se que a acetilcolina tem atividade nos diversos centros extrapiramidais, como na substância negra, no globo pálido e no corpo estriado. Entretanto, pouco se conhece sobre o comportamento da acetilcolina nos núcleos extrapiramidais no parkinsonismo. No líquido cefalorraquidiano foram encontrados valores discretamente elevados em alguns e, em outros foram encontrados níveis muito baixos.

A luz dos conhecimentos atuais, o parkinsonismo pode ser definido como sendo um estado de deficiência de dopamina que resulta de lesão do sistema neuronal dopaminérgico. Envolve os neurônios pigmentados da substância negra que se projetam sobre o corpo estriado. Quanto à acetilcolina, sabia-se, desde 1948, com os estudos de Feldberg e Vogt¹³ que o corpo estriado era o sítio do sistema colinérgico. Assim sendo, Duvoisin e Yahr¹¹ ressaltam que no corpo estriado existe função de modulação inibitória exercida pelas projeções dos neurônios pigmentados da substância negra (dopaminérgica) e, para contrabalançar, atividade excitatória colinérgica. No estado de saúde existe equilíbrio entre os efeitos da acetilcolina e da dopamina; com diminuição da última, o equilíbrio se desfaz e a atividade colinérgica passa a predominar. Esta dominância de sintoma colinérgico e o efeito benéfico dos anti-colinérgicos de ação central sugerem hiperatividade dos mecanismos colinérgicos centrais.

Evidências bioquímicas e farmacológicas sugerem a existência de interações neurohumorais nos núcleos da base, entre os vários neurotransmissores, atuando diferentemente para cada síndrome extrapiramidal. Referindo-se à interação dopamina-acetilcolina, Rinne e col.¹⁹ sugeriram que o impedimento dos mecanismos dopaminérgicos da substância negra pareciam ser os mais importantes fatores na patogenia do parkinsonismo. Os mecanismos colinérgicos não estavam severamente afetados, daí resultar a relativa e funcional dominância colinérgica.

Serotonina — É encontrada em quantidades apreciáveis no estriado, no globo pálido e na substância negra. A distribuição do seu metabolito principal, o ácido 5-hidroxi-indolacético, é paralela, porém, no cérebro humano existem 2-5 vezes mais ácido hidroxindolacético do que serotonina.

Em pacientes parkinsonianos a concentração de serotonina no estriado e na substância negra situa-se em torno de 50% da normal, mas no assoalho do IV ventrículo e na formação reticular sua concentração é normal. Não existem observações histopatológicas de cérebros de parkinsonianos que permitam explicação extrapiramidais e no tronco cerebral. A excreção urinária do ácido 5-hidroxi-indolacético, segundo alguns trabalhos, está diminuída em parkinsonianos quando comparados com grupos de controle. De acordo com Barbeau² esta diminuição acentua-se com o passar do tempo, uma vez que pacientes com 5 ou mais anos excretam quantidades bem menores que os com 1-2 anos de doença. Em 1962, Birkmayer e Hornykiewicz⁸, baseados em seus achados anteriores, empregaram o 5-hidroxi-triptofano, precursor imediato da serotonina, sem efeitos benéficos aparentes sobre a sintomatologia parkinsoniana.

Noradrenalina — Encontrada em pequenas quantidades nos núcleos extrapiramidais, sua concentração no corpo estriado humano não excede 0,1µg/g de tecido. Devido às pequenas quantidades nos núcleos extrapiramidais, nenhuma alteração significativa pode ser postulada no parkinsonismo com os dados atuais. Entretanto, é certo que a concentração de noradrenalina no hipotálamo está reduzida em 50%, embora não haja explicação para este fato. Com relação à sua excreção urinária, não foram encontradas alterações significativas.

Enzimas — Os núcleos extrapiramidais contém alta concentração de enzimas que sintetizam e metabolizam mono-aminas. Entre elas temos a tirosina-hidroxilase, a dopamina-hidroxilase, mono-amino-oxidase, colinesterase e dopa-descarboxilase. No entanto, sabe-se que:

- 1 — A atividade das mono-aminoxidases (MAO) encontra-se normal.
- 2 — Estudos recentes, com métodos muito sensíveis, demonstraram diminuição da dopa descarboxilase no estriado.
- 3 — Há baixa atividade da colinesterase inespecífica no núcleo caudado.

Acido neuroamínico (Siálico) — Vários trabalhos demonstraram que a gânglia basal é rica em gangliosídios que contém o ácido neuroamínico. Em um caso estudado, a concentração do ácido neuroamínico encontrava-se reduzida em 50%. Contrariamente, estudos no líquido cefalorraquidiano de alguns casos, mostraram valores elevados.

Metais — Alguns metais ocorrem em altas concentrações nos núcleos extrapiramidais. O cobre na substância negra, o ferro no globo pálido, no estriado e na camada reticular da substância negra e o manganês no estriado. Com relação às suas concentrações no parkinsonismo pouco se sabe. Em alguns casos observou-se aumento de até 100% na concentração de ferro, porém, este não estava confinado apenas aos núcleos extrapiramidais, não sendo, portanto, específico do parkinsonismo.

Aminoácidos — No líquido cefalorraquiano tem sido relatadas alterações no conteúdo de aminoácidos. A concentração do ácido glutâmico está diminuída, enquanto que a de serina, glicina, cisteína e metionina está aumentada. No entanto, não há diferença na concentração total dos aminoácidos, quando comparados com grupos de controle.

Após administração de levodopa, tanto indivíduos normais como parkinsonianos respondem com aumento da concentração total dos aminoácidos no líquido cefalorraquiano.

Analisando as recentes aquisições no campo da neuroquímica, vemos que fica bastante abalada a afirmação, até há pouco tempo aceita pela maioria dos autores, de que o parkinsonismo seja síndrome de deficiência de dopamina nigro-estriada. Há argumentos que podem ser acrescentados à hipótese da existência de defeito mais generalizado na doença dos gânglios basais, assim como a interferência de disfunções de outros neurotransmissores.

RESUMO

Os autores fazem revisão da literatura sobre os dados neuroquímicos até agora encontrados na síndrome parkinsoniana. Analisam as alterações das concentrações da dopamina, da acetilcolina, da serotonina, da noradrenalina, de enzimas, do ácido neuroamínico e de alguns metais e amino-ácidos, concluindo

pela provável existência de defeito neuroquímico mais generalizado na condição em apreço.

SUMMARY

Neurochemistry aspects of parkinsonism: a review of literature.

The authors make a revision of literature on neurochemistry data, up to now found Parkinson's. They study the concentrations alteration of dopamine, acetylcholine, serotonin, noradrenalin, enzymes, neuroaminic acid, metals and aminoacids, concluding on the possible existence of a neurochemistry defect more generalized in the forementioned condition.

REFERENCIAS

1. BARBEAU, A.; MURPHY, G. F. & SCURKES, T. L. — Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. *Science* 133:1706, 1961.
2. BARBEAU, A. & JASMIN, G. — Dosage de l'acide 5-hydroxy-indolacetique urinaire dans la maladie de Parkinson. *Rev. Canad. Biol.* 20:837, 1961.
3. BARBEAU, A. — Parkinson's disease as a systemic disorder. *In* GILLINGHAN, F. J. & DONALDSON, I. M. L. eds. — Symposium on Parkinson's Disease. 3rs, Royal College of Surgeons of Edinburg. May 1968, Livingstone, 1969, págs. 66/73.
4. BAROLIN, G. S.; BERHEIMER, H. & HORNYKIEWICZ, O. — Seitenverschiedenes Verhalten des Dopamins (3-Hydroxytyramin) im Gehirn eines Falles von Hemiparinsonismus. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 94:241, 1964.
5. BERNHEIMER, H.; BIRKMAYER, W. & HORNYKIEWICZ, O. — Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson Syndrom. *Klin. Wschr.* 39:1056, 1961.
6. BERHEIMER, H. — Distribution of homovanillic acid in the human brain. *Nature (London)* 204:587, 1964.
7. BERHEIMER, H.; BIRKMAYER, W. & HORNYKIEWICZ, O. — Homovanillinsäure im Liquor cerebrospinalis: Untersuchungen beim Parkinson-Syndrom und anderen Erkrankungen des ZNS. *Wien. Klin. Wschr.* 78:417, 1966.
8. BIRKMAYER, W. — Experimentelle Ergebnisse über die Kombinationsbehandlung des Parkinson syndroms mit L-DOPA und einem Decarboxylasehemmer (Ro 4-4602). *Wien. Klin. Wschr.* 81:677, 1969.
9. CARLSSON, A. — The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous systems. *Pharmacol. Rev.*, 11:490, 1959.
10. CHARCOT, J. M. — Leçons sur les Maladies du Système Nerveux faites à la Salpêtrière, ed. Bourneville, A. Delahaye et Lecrosnier, Paris, 1892, págs. 155/158.
11. DUVOISIN, R. C. — Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism. *Arch. Neurol. (Chicago)* 17:124, 1967.
12. EHRINGER, H. & HORNYKIEWICZ, O. — Verteilung von Noradrenalin und dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.* 38:1236, 1960.
13. FELDBERG, W. & VOGT, M. — Acetylcholine synthesis in different regions of the central nervous system. *J. Physiol.* 107:372, 1948.
14. HORNYKIEWICZ, O. — Neurochemistry of parkinsonism. *In*: Handbook of Neurochemistry, vol. 7, Pathological chemistry of the nervous system, ed. Lajtha, A., Plenum Press, New York-London, chap. 19:465, 1972.
15. LLOYD, K. — Neurochemical compensation in Parkinson's disease. *In* Lakke, J. P. W. F.; Korf, J. & Wesseling, H., eds. — Parkinson's Disease: Concepts and Prospects. Proceedings of a Symposium held at the University of Groningen, *Excerpta Medica (Amsterdam)* 1977, págs. 61/72.

16. MAWDESLEY, C. — The management of parkinsonism. *Practitioner* 204:487, 1970.
17. MCLENNAN, H. — The release of dopamine from the putamen. *Experientia* 21:725, 1965.
18. NOVIS, S. A. P. & CAVALCANTI, J. L. S. — Recentes aquisições em terapêutica neurológica: afecções extrapiramidais. *In* VI Congresso Brasileiro de Neurologia, Rio de Janeiro, julho 1974. Resumos: 79, 1974.
19. RINNE, U. K.; RIEKKINEN, P.; SONNINEN, V. & LAAKSONEN, H. — Brain acetylcholinesterase in Parkinson's disease. *Acta. Neurol. Scand.* 49:215, 1973.

Instituto de Neurologia Deolindo Couto da U.F.R.J. — Av. Venceslau Brás, 95 — Botafogo — 22290 Rio de Janeiro, RJ.