

TRATAMENTO DO PARKINSONISMO COM L-DOPA

NILTON LUÍS LATUF *
MARCUS J. COLBACHINI **
JOSÉ A. BRAZ GALVÃO **

Várias foram as etapas no tratamento da moléstia de Parkinson, iniciado praticamente em 1874 com os solanáceos por Charcot⁶. Desde então muitas drogas foram empregadas com resultados pouco satisfatórios, tendo em vista os principais sintomas desta moléstia, ou seja, o tremor, a rigidez e a bradicinesia. Algumas esperanças surgiram com o advento da cirurgia estereotáxica, em 1947, sobretudo quanto ao tremor.

Nova era surgiu com a descoberta da dopamina no encéfalo em 1957, sendo demonstrada sua localização preferencial no corpo estriado, substância negra e globo pálido. Por outro lado, foi verificado que, no cérebro dos pacientes com moléstia de Parkinson, havia uma redução de aminas biogênicas, serotonina, noradrenalina e sobretudo, de dopamina¹¹. De grande significado foram as observações mostrando a redução da dopamina no hemisfério contralateral, de pacientes com hemiparkinsonismo¹¹ e a diminuição de excreção urinária de dopamina nestes pacientes.

Com base nestes achados Hornyewicz¹¹, Barbeau e col.², Gerstenbrand e col.¹⁰, entre outros, administraram precursores da dopamina por via endovenosa; entretanto esta substância não atravessa a barreira hemoliquórica e os resultados foram discrepantes, com melhoras transitórias, particularmente da bradicinesia, ocorrendo efeitos indesejáveis, como náuseas e vômitos. Ulteriormente Cotzias⁷ e outros, administrando doses elevadas de DL-Dopa e, em seguida, de L-Dopa, obtiveram resultados definitivamente favoráveis, tendo verificado também serem menores os efeitos tóxicos com a L-Dopa do que com a mistura racêmica. Desde então vários autores relataram resultados favoráveis em mais ou menos 70% dos pacientes, sobretudo no que diz respeito à bradicinesia e rigidez. São descritos efeitos colaterais como náuseas, vômitos, anorexia, hipotensão ortostática, arritmias cardíacas, cefaléias, hipercinesias córeo-atetóticas, agitação, insônia e distúrbios psíquicos, assim como leucopenia e alterações da azotemia.

O propósito deste estudo é trazer a nossa colaboração decorrente da experiência haurida no tratamento de 54 pacientes parkinsonianos com L-Dopa.

Seção de Neurocirurgia Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto: * Chefe do Serviço; ** Médicos estagiários.

MATERIAL E MÉTODOS

Iniciamos o tratamento do parkinsonismo com L-Dopa em março de 1970, contando a nossa experiência até a presente data com 70 casos. Entretanto serão considerados apenas 54 casos, todos com tempo de tratamento indo do mínimo de 3 meses até 16 meses. O parkinsonismo era de causa idiopática em 51 casos, pós-encefalítico em dois casos e pós-traumático em um caso. Quanto à idade, o paciente mais jovem tinha 39 anos e, o mais idoso, 77 anos de idade; 27 pacientes eram do sexo masculino e, 27, do sexo feminino.

O tempo de duração da moléstia variou entre 3 meses até 44 anos. O sintoma inicial mais comum foi o tremor (87,2%), seguido pela rigidez (9,2%) e bradicinesia (3,6%). Apenas dois pacientes haviam sofrido intervenção estereotáxica. O grau de intensidade do tremor, da rigidez e da bradicinesia foi avaliado atribuindo notas de 0 a 5 dadas pelo mesmo observador, antes e depois da administração da droga. Isto foi feito por não contarmos com métodos de medida objetiva como os usados por Nashold¹⁴, Boshes⁴, Barbeau³ e Martinez¹³. A capacidade funcional foi verificada mediante a escala NUDS (Northwestern University Disability Scales)⁹, sendo conferidas notas de 0 a 10, sempre pelo mesmo observador, para a marcha, ato de vestir-se, hábitos de higiene, linguagem e capacidade de nutrição. A escrita também foi avaliada antes e durante o tratamento.

Em 28 casos o tratamento inicial foi realizado com os pacientes hospitalizados durante 10 dias, sendo os pacientes restantes medicados em ambulatório. Em todos os casos foram feitas, antes e durante o estudo, exame hematológico, teste de Coombs direto, dosagens de uréia, ácido úrico, creatinina, colesterol e glicose no sangue, exame de rotina de urina, eletrencefalograma e eletrocardiograma. O seguimento foi realizado em ambulatório com intervalos de 15 ou 30 dias.

Dos 54 pacientes, 18 não tomavam qualquer medicação prévia; dos demais a medicação que vinha sendo utilizada foi retirada paulatinamente, à medida que eram aumentadas as doses de L-Dopa. O plano inicial foi de realizarmos o estudo "duplo cego"; entretanto a melhora dos pacientes foi tão evidente que consideramos este cuidado como desnecessário.

Iniciamos o tratamento com a administração diária de 750 mg de L-Dopa *, dividida em 3 vezes às 8, às 12 e às 16 horas, aumentando 250 mg no 3.º dia às 20 horas e passando para total de 1.250 mg no 4.º dia, 1.500 mg no 5.º dia, 1.750 mg no 6.º dia, 2.000 mg no 7.º dia, 2.500 mg no 8.º dia, 3.000 mg no 9.º dia, 3.500 mg no 10.º dia e, assim por diante, até que aparecessem sinais de intolerância pela droga, sendo então a última considerada como dose limite. A dose de manutenção mínima foi de 1,5 g e, a máxima, de 7 g ao dia. Em todos os casos foi aconselhada a ingestão do medicamento após alimentação para evitar a ocorrência de náuseas ou vômitos que, em vários casos, foram controlados com antieméticos.

RESULTADOS

Os resultados obtidos nos 54 pacientes sugerem que o medicamento atua nos principais sintomas de parkinsonismo (quadro 1). A melhora obtida em relação ao tremor foi de 61%, devendo-se levar em consideração a dificuldade do observador avaliar apenas um grau de melhora. Observamos também que nos 16 casos cujo único sintoma era tremor unilateral ou não, independentemente do grau de intensidade, em apenas 4 houve melhora de um grau. Por outro lado dois dos 52 casos com tremor pioraram definitivamente, o que aconteceu transitóriamente, em muitos no início do tratamento. Com respeito à rigidez a melhora foi de 91,9% e, quanto à bradicinesia, de 85,5%, considerando-se a mesma observação feita acima.

* Agradecemos aos Laboratórios Lepetit o suprimento de L-Dopa (Dopalina).

Resultados	Tremor	Rigidez	Bradícinésia
	N.º de casos	N.º de casos	N.º de casos
Melhora +	27 (51,9%)	15 (39,4%)	9 (25,7%)
Melhora ++	5 (9,6%)	13 (34,2%)	12 (34,2%)
Melhora +++	0	5 (13,1%)	8 (22,8%)
Melhora ++++	0	2 (5,2%)	0
Melhora +++++	0	0	1 (2,8%)
Sem melhora	18 (34,6%)	3 (7,8%)	5 (4,2%)
Piora	2 (3,8%)	0	0
Totai	52	38	35

Quadro 1 — Resultados obtidos quanto ao tremor, rigidez e bradicinesia.

Em relação à análise da capacidade funcional avallada mediante a escala NUDS pudemos verificar que a maior variação para melhor ocorreu quanto ao ato de vestir-se, seguido da marcha, hábitos de higiene, linguagem e nutrição-alimentação (Quadro 2). Estes resultados comprovam os que foram verificados quanto ao tremor e à rigidez pois a alimentação e nutrição estão condicionadas a estes sintomas.

	Vestir-se	Marcha	Higiene pessoal	Linguagem	Nutrição Alimentação
Antes	7.50	7.48	7.37	8.26	7.56
Após	8.65	8.61	8.37	9.09	8.13
Variação	1.17	1.13	1.00	0.83	0.57

Quadro 2 — Diferença das médias das capacidades funcionais, antes e após o tratamento.

Apesar de todos os pacientes terem sido submetidos ao teste da escrita, assinando seu nome e fazendo círculos, foi tomada para demonstração apenas uma das pacientes (E.L.Z. — Pront. 1043) que escreveu um diário desde o início do tratamento, observando-se evolução para a melhora com aumento da letra e diminuição do tremor (Fig. 1).

Verificamos também que o máximo de melhora é obtido entre o 3.º e o 6.º mês de tratamento, devendo-se assinalar que, em 6 pacientes, doses inferiores mantiveram os bons resultados após este tempo; em 36 pacientes o uso do medicamento por tempo prolongado tornou-se ineficaz durante certo período e, em outros (8 pacientes), definitivamente.

Efeitos colaterais — Sintomas indesejáveis, mas sem gravidade e reversíveis, ocorreram muitas vezes nos nossos pacientes medicados com L-Dopa. Foram observados sintomas gastro-intestinais (vômitos em 61%, náuseas em 41%, anorexia em

Série 14

Setembro 1970

Pela manhã muito tremor nas mãos calças
e estômago. Expeti muito suor. O tremor
na garganta reduzido boca aberta e
muita saliva. A noite goma que derre pelo
manhã e muito fraqueza

DEZEMBRO 1970

Clóvia Luiz Zanetti

5 de dezembro de 1970

Tomando 6 comprimidos de 500 mg.
Estou me alimentando seguinte des-
carca laranjas me sinto um pouco
melhor senti quimura no estômago

Fig. 1 — Escrita da paciente E.L.Z. (Pront. 1043) observando-se a melhora do tremor e o aumento do tamanho da letra após 3 meses de tratamento.

25% e constipação intestinal em 1,80% dos casos), discinesias (córeo-ateoses em 14% dos casos), distúrbios psíquicos (euforia em 15%, desânimo em 18%, agitação-insônia em 11% dos casos), distúrbios neuro-vegetativos (rubor em 3%) e distúrbios cardiovasculares em 1,80% dos casos. Com respeito aos exames laboratoriais, 6 pacientes (11%) apresentaram leucopenia acentuada porém transitória e corrigida; linfopenia ocorreu em 6 casos (11%), netropenia em 5 casos (9,2%), eosinofilia em 3 casos (5,5%). Não registramos alterações da azotemia ou dos outros elementos pesquisados mediante exames laboratoriais e complementares.

COMENTÁRIOS

Estudos de vários autores (Cotzias⁷, Barbeau e col.², Yahr e col.¹⁶, Stellar e col.¹⁵, Fasano e col.⁸, Krayembuhl e Siegfried¹²) mostraram que de alguma forma o tratamento com L-Dopa trouxe benefícios para a maioria dos pacientes parkinsonianos. Concordamos com estes autores, pois 61% dos nossos pacientes mostraram-se beneficiados, sobretudo quanto à rigidez e à bradicinesia.

Registramos também benefícios no que diz respeito à postura, à mímica facial, à depressão psíquica e, em menor escala à sialorréia, no que nossas observações coincidem com as de Calne e col.⁵. A idade dos pacientes ou o tempo de duração da moléstia não tiveram influência marcante sobre os resultados, o que está de acôrdo com o que já foi observado¹⁶.

Dentre os efeitos colaterais predominaram os gastrointestinais como náuseas, vômitos e anorexia. Estes sintomas apareceram sobretudo quando o medicamento era ingerido em jejum ou em doses maiores, sendo contro-

lados mediante a ingestão após as refeições ou com o uso de antieméticos de ação central. As discinesias, principalmente do tipo córeo-atetótico foram freqüentes e seu aparecimento serviu como indicador para limitação da dosagem medicamentosa e, muitas vezes, para a fixação da posologia ideal para cada caso. Distúrbios psíquicos do tipo euforia ou agitação-insônia apareceram em pacientes mais idosos, estando provavelmente relacionados a alterações pré-existentes; tais distúrbios foram controlados com diazepínicos e hipnóticos mas, algumas vezes, obrigaram à suspensão do tratamento. Observamos também um caso de intenso desânimo, também já referido por alguns autores.

Resta-nos comentar o caso de um paciente que, após 8 meses de tratamento, apresentou intensa dispnéia e taquicardia, tendo o ECG mostrado bloqueio no feixe de His; o paciente foi medicado com quinidina após a suspensão da L-Dopa e, uma vez compensado, o tratamento pela dopamina foi reiniciado sob controle de cardiônicos. Apenas dois pacientes apresentaram distúrbios neurovegetativos traduzidos por rubor.

Outros efeitos colaterais, como hipotensão ortostática, pseudo-exoftalmo, fraturas, alterações da esfera sexual, crises convulsivas, relatados por outros autores, não foram observados em nossa série. Uma das pacientes era diabética não havendo alteração da glicemia com o uso do medicamento.

Concluindo, somos levados a considerar que o L-Dopa tem real valor no tratamento do parkinsonismo, como foi demonstrado em 61% dos pacientes. Os resultados a longo prazo devem aguardar um tempo maior de observação.

RESUMO

São apresentados os resultados obtidos no tratamento de 54 pacientes parkinsonianos com L-Dopa. A intensidade dos sintomas foi avaliada mediante a escala NUDS (Northwestern University Disability Scales) antes e após o tratamento. Os autores ressaltam a obtenção de melhores resultados no que respeita à rigidez e à discinesia, em comparação com o tremor. São apontados os efeitos colaterais, quase sempre de pequena intensidade e corrigíveis com a diminuição ou suspensão da administração medicamentosa.

SUMMARY

Treatment of parkinsonism with laevodopa

The experience gained from the treatment of 54 parkinsonian patients with laevodopa is reported. The evaluation of the tremor, rigidity and bradykinesia was done attributing grades from 0 to 5 as well as the functional capacity by the utilization of the NUDS scale (Northwestern University Disability Scales) before and during the treatment. The administration of the drug was done progressively, the dosage being increased or reduced

according by to the occurrence of colateral effects. The better results obtained in relation to rigidity and dyskinesia are emphasized. Collateral effects are reported.

REFERÊNCIAS

1. BARBEAU, A.; MURPHY, G. F. & SOURKES, T. C. — Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. *Science* 133:1706, 1961.
2. BARBEAU, A.; SOURKES, T. L. & MURPHY, G. F. — Les catécholamines dans la maladie de Parkinson. *In* Monoamines et Système Nerveux Central. J. de Ajuriaguerra ed., Genève, 1962.
3. BARBEAU, A. — The problem of measurement of akinesia. *J. Neurosurg. Supl.* ao vol. 24:331, 1966.
4. BOSHES, B. — Measurement of tremor. *J. Neurosurg. Supl.* ao vol. 24:324, 1966.
5. CALNE, D. B.; SPIERS, A. S.; STERN, G. M. & LAURENCE, D. R. — L-Dopa in idiopathic parkinsonism. *Lancet*, II:973, 1969.
6. CHARCOT, V. A. — Leçons sur les Maladies du Système Nerveux faites à la Salpêtrière. Recueillies par A. Bourneville. Delahaye et Lecrosnier, Paris, 1892.
7. COTZIAS, G. C. — L-Dopa in Parkinson's disease. *Hosp. Pract.* 4:35, 1969.
8. FASANO, V. A.; URCIUOLI, R.; BROGGI, G.; CANNELLA, M. & LOMBARD, G. F. — Observations cliniques sur l'action de la levo-dopa por voie intra-veineuse et par voie orale dans le traitement de la maladie de Parkinson. *Neuro-Chirurgie* 16:171, 1970.
9. GERALD, C. J.; LA TORRE, R. & MIER, M. — A method for evaluating disability in patients with Parkinson's disease. *J. nerv. ment. Dis.* 133:143, 1961.
10. GERSTENBRAND, P. & PATEISKY, K. — Über die Wirkung von L-Dopa auf die motorischen Störungen beim Parkinson-Syndrom. *Wiener Wschr. f. Nervenheilk.* 20:90, 1962.
11. HORNYEWICZ, O. & BIRKMAYER, W. — Der L-3,4 — dioxyphenyl alanin (L-Dopa): Effekt bei der Parkinson-Akineses. *Wien Klin. Wschr.* 73:787, 1961.
12. KRAYENBUHL, H. & SIEGFRIED, J. — Traitement de la maladie de Parkinson: L-Dopa ou stéréotaxie? *Neuro-Chirurgie* 16:71, 1970.
13. MARTINEZ, N. — Measurement of rigidity with a strain gauge myokinograph. *J. Neurosurg. Supl.* ao vol. 24:315, 1966.
14. NASHOLD Jr., B. S. — Measurement of tremor. *J. Neurosurg. Supl.* ao vol. 24:320, 1966.
15. STELLAR, S.; SNANDELL, S.; WALTZ, & COOPER, I. S. — L-Dopa in the treatment of parkinsonism. *J. Neurosurg.* 32:275, 1970.
16. YAHR, M. D.; DU VOISIN, R. C.; SCHEAR, M. J.; BARRET, R. E. & HOEHN, M. M. — Treatment of parkinsonism with laevodopa. *Arch. Neurol. (Chicago)* 21:343, 1969.

Serviço de Neurocirurgia — Santa Casa de Misericórdia — Caixa Postal 644 — 14100 Ribeirão Preto SP — Brasil.