

SÍNDROME DE PARKINSON E L-DOPA

FERNANDO POMPEU *
MAIER SZTAJNBERG **
IVAN TEIXEIRA ***
SÉRGIO CARNEIRO **
ISRAEL SCHULZ **
SÉRGIO RIBEIRO **
HELDER VASCONCELOS ****
EDIMAR ALBUQUERQUE *****

A finalidade desse trabalho é relatar a nossa experiência no tratamento da síndrome de Parkinson (SP) com a L-3,4 dihidroxifenilalanina (L-DOPA).

Diversos investigadores observaram que determinadas áreas cerebrais eram ricas em dopamina. Assim, Carlsson e col., em 1958-59, verificaram ser maior a concentração dessa substância no "striatum", do cérebro humano; Sano e col. e Ehringer e Hornykiewicz confirmaram esse achado e mostraram ser também alto o teor de dopamina no "pallidum" e no "locus niger". Foi verificado, a seguir, que na SP havia depleção desse mediador químico nas formações acima mencionadas. Assim, Ehringer e Hornykiewicz, em 1960, constataram ser baixo o nível da dopamina cerebral em doentes com SP.

Muito embora ainda permaneça obscura a patogenia dessa síndrome, os resultados obtidos com o emprêgo da L-Dopa em seu tratamento vieram reforçar a suspeita de que a SP origina-se de distúrbio bioquímico ao nível de determinadas estruturas encefálicas.

Carlsson e col., em experiências em animais, verificaram que a L-Dopa — precursora da dopamina — atravessava a barreira hematoencefálica e aumentava o teor da dopamina cerebral. Em contra partida, a dopamina não era capaz de vencer a referida barreira. Baseados nessas experiências, Birkmayer e Hornykiewicz (1961) e Barbeau (1962) experimentaram a L-Dopa no tratamento da SP.

Cotzias, em 1967, admitiu ser a SP resultante de êrro metabólico ou químico na transformação da fenilalanina em dihidroxifenilalanina. Êsse autor, no início de sua experimentação, usou os isômeros dextrógero (D-

Trabalho do Serviço de Neurologia do Hospital Estadual Miguel Couto (Guana-
bara) apresentado no IV Congresso Brasileiro de Neurologia (julho de 1970, Pôrto
Alegre, RS): * Chefe do Serviço; ** Assistentes; *** Chefe de Clínica; **** Médico-
estagiário; ***** Acadêmico.

Dopa) e levógero (L-Dopa) no tratamento da SP. Mais tarde verificou que a D-Dopa produzia muitos efeitos colaterais desagradáveis, passando a empregar apenas o isômetro levógero, com resultados satisfatórios.

MATERIAL E METODO

Nosso trabalho inicial abrangia 29 casos, dos quais quatro foram eliminados: dois por intolerância medicamentosa, um por mudança de personalidade e um por não ter sido catalogado conforme método preconizado. No presente, o total foi ampliado para 65 casos. Limitar-nos-emos, todavia, a analisar somente os efeitos da droga em 25 pacientes que haviam feito tratamento mínimo de 12 semanas. Esses casos, decorridos seis meses, confirmaram a impressão inicial.

Os pacientes, de acordo com o sexo, idade e o tipo de doença, distribuíram-se conforme consta nas tabelas 1 e 2. O mais jovem tinha 42 anos e, o mais idoso, 82 anos de idade (Figs. 1 e 2).

Idiopática	23 casos (92%)
Vascular	2 casos (8%)
Pós-encefalítica	— —

Tabela 1 — Etiologia da síndrome parkinsoniana nos 25 casos estudados.

Grupos etários	Sexo		Totais
	F	M	
40-49 anos	—	1	1 (4%)
50-59 anos	—	5	5 (20%)
60-69 anos	3	9	12 (48%)
70-79 anos	1	5	6 (24%)
80-89 anos	—	1	1 (4%)

Tabela 2 — Distribuição dos pacientes por sexo e grupos etários.

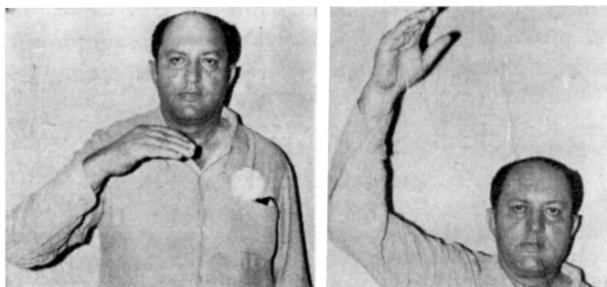


Fig. 1 — Paciente com 42 anos de idade, antes e após 12 semanas de tratamento com L-Dopa.



Fig. 2 — Paciente com 82 anos de idade, antes e após 12 semanas de tratamento com L-Dopa.

Todos os pacientes foram examinados e acompanhados semanalmente, no ambulatório. Nos 18 primeiros casos utilizamos o método "double blind", desconhecendo tanto o médico quanto o paciente a composição das cápsulas ingeridas (L-Dopa ou placebo). Todos os pacientes continuaram a receber as medicações anteriores à experiência (anticolinérgicos, antihistamínicos).

Iniciou-se o tratamento pela administração de uma cápsula de 500 mg de L-Dopa* durante 3 dias consecutivos; a seguir a dose foi aumentada para duas cápsulas durante 4 dias. No final da primeira semana, o paciente tomava 1 g diária do medicamento. Usando os mesmos intervalos para ampliação da dose, no final de 4 semanas era atingida a dose de 4 g diárias. Isto ocorria quando não surgiam efeitos colaterais no decurso do tratamento, casos em que a posologia era reduzida. Após a quarta semana, foi aberto o código revelando-se os casos sob L-Dopa ou sob placebo. Os pacientes eram fichados de acordo com o questionário fornecido por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S. A.

* Medicamento fornecido pelo Departamento de Pesquisas Clínicas de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S. A. (Larodopa).

Antes do início do tratamento, os pacientes foram submetidos aos seguintes exames: eletrocardiograma, eletrencefalograma (em 3 casos), hematimetria, hemoglobinometria, hematócrito, contagem das plaquetas, contagem dos reticulócitos, leucocitometria global e específica, dosagens de glicose, uréia, creatinina, bilirrubina total, atividade da protrombina, fosfatase alcalina, transaminases (G.O.A. e G.P.), P.B.I. e prova de bromossulfaleína. Na urina de 24 horas foram pesquisados elementos anormais, feitos os exames do sedimento e o "clearance" de creatinina.

Os sintomas iniciais apresentados pelos pacientes estão assinalados na tabela 3.

Sintoma inicial	Número de casos
Bradicinesia	6 (24%)
Rigidez	4 (16%)
Tremor	15 (60%)

Tabela 3 — Distribuição dos pacientes de acôrdo com os sintomas iniciais.

Conceituamos os resultados obtidos com o tratamento pela L-Dopa, da seguinte forma: *acentuados*, regressão objetiva dos sinais e sintomas e volta às atividades normais; *satisfatórios*, diminuição objetiva dos sinais e sintomas, o doente julgando satisfatório o resultado alcançado; *discretos*, diminuição objetiva dos sinais e sintomas, o doente julgando insatisfatório o resultado alcançado; *nulos*, estado inicial inalterado.

RESULTADOS

Na tabela 4 está assinalada a posologia da L-Dopa no fim da 8.^a e 12.^a semanas. Dez pacientes haviam tomando L-Dopa nas quatro primeiras semanas de "double blind". No momento, temos ainda 4 casos com 5 g diárias e dois casos com 6 g diárias sem efeitos colaterais.

Ao fim de 8 semanas		Ao fim de 12 semanas	
gramas	n.º de casos	gramas	n.º de casos
1,5	2	1,5	1
2,0	1	2,0	1
2,5	3	2,5	—
3,0	3	3,0	5
3,5	4	3,5	4
4,0	11	4,0	12
5,0	1	5,0	2

Tabela 4 — Doses diárias de L-Dopa empregadas nos 25 casos ao fim de 8 e de 12 semanas de tratamento.

Correlacionamos, na tabela 5, os efeitos colaterais com a dose medicantosa. No grupo estudado não houve alterações significativas quanto aos testes hematológicos, renais e hepáticos. Em 8 casos apareceu eosinofilia após a 4.^a semana de tratamento, que se acentuou após a décima segunda semana.

Sintomas	3 g ou mais	menos de 3 g	Totais
Tonteiras	6	3	9
Distúrbios gastrointestinais	11	8	19
Agitação	3	1	4
Aumento da atividade sexual	4	—	4
Hipotensão postural	1	—	1
Hipercinesias	2	3	5
Crises convulsivas	—	2	2

Tabela 5 — Efeitos colaterais em relação à posologia diária.

Para facilitar a análise e a compreensão dos resultados alcançados com o tratamento, ver as tabelas 6, 7, 8 e 9.

Melhora	L-Dopa	Placebo	Totais
Acentuada	3	—	3
Satisfatória	7	—	7
Discreta	5	4	9
Nenhuma	—	6	6

Tabela 6 — Resultados ao fim da D.^a semana do ensaio duplo cego (L-Dopa e placebo).

Melhora	Número de casos
Acentuada	6
Satisfatória	12
Discreta	7
Nenhuma	—

Tabela 7 — Resultados obtidos com L-Dopa ao fim de 8 semanas de tratamento.

Duração da doença	Melhora		Total n.º de casos
	Acentuada ou satisfatória	Discreta ou nenhuma	
1-4 anos	7	2	9 (36%)
5-9 anos	9	5	14 (56%)
10 ou mais anos	2	—	2 (8%)

Tabela 8 — Correlação entre o tempo de doença e o resultado terapêutico com L-Dopa.

Caso	Data	Eosinófilos %	Caso	Data	Eosinófilos %
2	02-02-70	2	18	18-03-70	19
	27-03-70	5		07-04-70	19
	30-03-70	5		12-05-70	17
	05-05-70	10		22-09-70	5
4	12-02-70	3	19	11-03-70	8
	07-03-70	6		11-04-70	5
	13-04-70	2		15-05-70	8
5	31-01-70	2	20	20-03-70	5
	25-02-70	4		24-04-70	6 **
	11-03-70	5		22-05-70	4 **
	25-03-70	6		23-07-70	2
	13-05-70	2			
6	05-03-70	3	21	19-02-70	8
	29-04-70	9		24-03-70	3
	25-05-70	6		29-04-70	12
				25-05-70	8
7	04-02-70	6	22	26-02-70	14
	05-03-70	10		31-03-70	4
	10-04-70	7		05-05-70	6
	15-05-70	6		02-06-70	4
	21-10-70	8		17-09-70	8
12	13-02-70	15	23	27-02-70	2
	09-03-70	11 *		25-03-70	2
	07-04-70	12		20-04-70	7
15	13-03-70	4		20-05-70	6
	03-04-70	3		05-09-70	12
	30-04-70	7	24	26-02-70	6
	03-06-70	1		23-03-70	16
	21-07-70	4		21-05-70	8
	01-10-70	6			
16-A	30-04-70	5	27	18-03-70	7
	14-05-70	5		04-05-70	2
	04-06-70	11		19-05-70	0
	22-09-70	7		08-06-70	1
				31-07-70	7

Tabela 9 — Eosinofilia observada durante o tratamento com L-Dopa: * exame de fezes negativo; ** paciente com verminose.

COMENTÁRIOS

A análise dos nossos resultados no tratamento da SP pela L-Dopa revela que 72% (18 doentes) dos casos apresentaram melhoras acentuadas ou satisfatórias, decorridos 6 meses. Concordamos em parte com Yahr e col.¹⁷, quando dizem que os benefícios do tratamento pela L-Dopa independem do tempo da doença, da idade do paciente e da gravidade do caso.

Dos sintomas iniciais, o tremor predominou em nossa casuística, com 15 casos (60%).

Estamos de acôrdo com os trabalhos compulsados^{1, 2, 4, 6, 13, 14, 15}, onde é referido que os melhores resultados do tratamento se fizeram sentir em relação à bradicinesia e à rigidez. No entanto, os nossos casos que apresentavam tremor de início recente e pequena amplitude, beneficiaram-se também com a terapêutica instituída.

Segundo nossa experiência, a L-Dopa representa real avanço no tratamento da SP. Acreditamos que após o seu aparecimento tenham diminuído as indicações cirúrgicas para o contróle sintomático da síndrome em foco. Quando cautelosamente manuseado, o medicamento é bem tolerado e seus efeitos colaterais desagradáveis são contornáveis. Não sabemos ainda se a longo prazo poderemos manter as melhores exibidas pelos pacientes ou se a droga terá efeito deletérios no organismo.

Durante o tratamento com a L-Dopa suspendemos medicamentos que contivessem piridoxina, psicoenergéticos (anfetamina), butirofenonas, reserpina, fenotiazinas, alfa-metil dopa, pois antagonizam o seu efeito terapêutico. Parece que a piridoxina provoca a decarboxilação da L-Dopa periférica. Pequenas doses de vitamina B₆ podem reduzir ou abolir por completo a ação da L-Dopa; êsse fenômeno se verificou em um dos casos, no qual fizemos associação da L-Dopa com essa vitamina; tomou-se essa decisão devido aos efeitos colaterais surgidos (hipercinesias e disosmia); após 3 dias, com 40 mg de vitamina B₆, houve regressão total das melhoras já apresentadas, queixando-se o paciente de que toda sintomatologia retornara; suspensa a medicação vitamínica, o efeito positivo da L-Dopa reapareceu.

Por outro lado a imipramina, a amitriptilina e outros agentes dotados de ação anti-colinérgica teriam efeitos sinérgicos e ajudariam a diminuir os efeitos colaterais eméticos da L-Dopa. Confirmamos isso em nossa experiência.

Dentre os efeitos colaterais mais importantes predominaram os gastro-intestinais (náuseas, vômitos, constipação intestinal, perda de apetite) em 19 pacientes (76%), o que coincide com a maioria das estatísticas^{2, 4, 5, 6, 7, 9, 13, 14 e 16}. Todos êles são proporcionais à dose. Quanto aos efeitos na esfera sexual, não observamos verdadeiro aumento da libido. Em quatro casos verificou-se aumento da atividade sexual mas acreditamos que isto tenha ocorrido em virtude da diminuição da rigidez e da bradicinesia. Apenas um caso apresentou hipotensão postural, que cedeu com a redução da dose da L-Dopa. Atualmente temos em tratamento mais um caso com hipotensão

postural. Esta complicação é explicável, pois a dopamina age substituindo os depósitos de noradrenalina nas terminações sinápticas, reduzindo o mecanismo de vasoconstricção³.

As hiperquinasias exteriorizaram-se em alguns casos por careteamento, noutros por movimentos coreoatetósicos e, noutros, pelo ato de sacar a língua. Todos estes efeitos desapareciam durante o sono e cediam com a redução da dose do medicamento. Cotzias em 1967, chamou a atenção sôbre os movimentos atetóides provocados pela L-Dopa, salientando que seu mecanismo ainda não fôra aclarado.

Assinalamos crises convulsivas do tipo generalizado em dois casos. Em um (caso 8) havia disosmia precedendo a crise, porém não cacosmia, e o paciente alegava sentir "cheiro como que de plástico nôvo". Em um (caso 1) o EEG intercrise foi normal e, no segundo (caso 8), mostrou anormalidade generalizada, com instabilidade do ritmo alfa (8-12 c/s) e ondas de 7-5 c/seg., difusas.

Na literatura compulsada só verificamos registro de crises convulsivas como efeito colateral no trabalho de Johanson e col.¹¹, que relatam 6 casos com distúrbios mentais, tendo um deles entrado em estado confusional seguido de ataque epilético; este paciente já tinha sido submetido a talamotomia bilateral e apresentava atrofia cortical.

Fraturas ósseas podem ocorrer como complicação do tratamento pela L-Dopa, sendo atribuídas ao relaxamento músculo-articular provocado pelo medicamento, assim como à osteoporose já existente nêstes pacientes e determinada pela imobilidade. Em 1969, Greenberg¹⁰ assinalou esta complicação e nós registramos um caso (caso 3, não assinalado na tabela 5) no qual o paciente, durante o tratamento, deu topada com o pé esquerdo, provocando fratura do 3.^o metatarsiano.

Com relação aos exames complementares, nos nossos casos não foram verificadas alterações significativas. Vale assinalar termos encontrado, em alguns casos, eosinofilia (tabela 9), em pacientes sem antecedentes alérgicos ou de verminose. Cotzias e col., no 3.^o Simpósio de Parkinson (maio de 1968), assinalavam "aumento transitório da azotemia e dos eosinófilos, em alguns casos".

Em conclusão, 72% dos nossos casos de síndrome parkinsoniana (18 doentes) tiveram melhoras acentuadas ou satisfatórias com a L-Dopa. Calcados em nossa experiência, concluímos que a droga em apreço modificou favoravelmente o tratamento e o prognóstico dessa síndrome. Pretendemos realizar nova avaliação dos pacientes após 12 meses de tratamento.

R E S U M O

Os autores assinalam o efeito favorável da L-Dopa no tratamento da síndrome parkinsoniana, apresentados por 25 pacientes. Tecem considerações sôbre os efeitos colaterais e resultados terapêuticos. Assinalam a pre-

sença de eosinofilia após o tratamento em alguns casos e chamam a atenção sobre dois casos que tiveram crises convulsivas durante o tratamento.

S U M M A R Y

Treatment of parkinsonism with L-Dopa

Encouraged by the recent literature on the subject, the authors decided to treat 18 patients in double-blind fashion using L-Dopa against a placebo during 4 weeks. Dosage was gradually increased from 0,5 g to 4 g within this four-week period. Afterwards the trial proceeded openly, all patients receiving L-Dopa. Further 7 patients were added, making up a total number of 25. The trial was carried on for further 8 weeks. Blood counts, liver function tests, urinalysis, ECG and EEG were performed. Eosinophilia, of which the origin could not be ascertained, was found in 8 cases, and generalised convulsions occurred in two cases. By the 8th week of treatment 6 patients showed marked improvement; 12 had improved noticeably, and the remaining 7 were slightly better. Hyperkinesia and postural hypotension were controlled by dosage reduction. Four patients reported increase of sexual activity. The trial proceeds, a clinical reappraisal being foreseen for the 12th month of treatment.

R E F E R Ê N C I A S

1. CALNE, D. B.; STERN, G. M.; LAURENCE, D. R.; SHARKEY, J. & ARMITAGE, P. — L-Dopa in postencephalitic parkinsonism. *Lancet* 1:744, 1969.
2. CALNE, D. B.; STERN, G. M.; SPIERS, A. S. D. & LAURENCE, D. R. — L-Dopa in idiopathic parkinsonism. *Lancet* nov. 8:973, 1969.
3. CALNE, D. B.; BRENNAN, J.; SPIERS, A. S. D. & STERN, G. M. — Hypotension caused by L-Dopa. *Brit. Med. J.* 1:474, 1970.
4. COTZIAS, G. C.; PAPAVALIOU, P. S. & GELLENE, R. — Modification of parkinsonism. Chronic treatment with L-Dopa. *New Engl. J. Med.* 280:337, 1969.
5. COTZIAS, G. C. — L-Dopa in Parkinson's Disease. *Hospital Practice* 4:35-41, 1969.
6. DUVOISIN, R.; BANETT, R.; SCHEAR, M.; HOEHN, M. & YAHR, M. — The use of L-Dopa in parkinsonism. Third Symposium in Parkinson's Disease (May 1968). Livingstone, Edinburgh, 1969, págs. 185-192.
7. FASANO, V. A.; URCIUDI, R.; BROGGI, G. & CANNELLA, M. — Il Levodopa nel trattamento del morbo di Parkinson. *Minerva Méd.* 60:473, 1969.
8. FRIEDHOFF, A. J.; HEKIMIAN, L.; ALPERT, M. & TOBACH, E. — Dihydroxyphenylalanine in extra-piramidal diseases. *J.A.M.A.* 184:285, 1963.
9. GODWIN-AUSTEN, R. B.; TOMLINSON, E. B.; FREARS, C. C. & KOK, H. W. L. — Effects of L-Dopa in Parkinson's Disease. *The Lancet* 26:165, 1969.
10. GREENBERG, J. — L-Dopa too successful. *New Engl. J. Med.* 281:621, 1969.

11. JOHANSSON, B.; OLSSON, R.; STEG, G. & SVANBORG, A. — Side effects during treatment with L-Dopa in parkinsonism. IX International Congress of Neurology (New York — Seembro 1969). Resumo em Excerpta Med. Intern. Cong. Series, n.º 193, pág. 171, 1969.
12. KLAWANS, H. L. & ERLICH, M. — L-Dopa and the negative simptoms of parkinsonism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33:460, 1969.
13. MAWDSLEY, C. — Treatment of parkinsonism with laevodopa. Brit. Med. J. 1:331, 1970.
14. O'REILLY, S. — L-Dopa in Parkinson's disease. Lancet 1:984, 1969.
15. POZA, M. & ZAMARRON, M. — Parkinson y L-Dopa. Cienc. Neurol. (Espanha) 3:abril-junio, 1969.
16. ROSEMBERG, H. — L-Dopa in Parkinson's Disease. New England. J. Med. 280: 730, 1969.
17. YAHR, M. D.; DUVOISIN, R. C.; SCHEAR, M. J.; BARRET, R. E. & HOEHN, M. M. — Treatment of parkinsonism with laevodopa. Arch. Neurol. (Chicago) 21:343, 1969.

Serviço de Neurologia — Hospital Estadual Miguel Couto — Rua Mário Ribeiro s/n.º, Gávea — Rio de Janeiro, GB — Brasil.