

Principais condutas terapêuticas da farmacologia, fitoterapia e neurocirurgia utilizadas na doença de parkinson: Uma revisão da literatura**Main therapeutic conduct of pharmacology, phytotherapy and neurosurgery used in parkinson's disease: A literature review**

DOI:10.34119/bjhrv3n5-095

Recebimento dos originais: 15/08/2020

Aceitação para publicação: 16/09/2020

Giovanna Pereira Spagnol

Acadêmica de Medicina; Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM; Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES
giovannaspagnol17@gmail.com

Ana Cláudia Del Pupo

Acadêmica de Medicina; Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM; Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES
anacdelpupo@gmail.com

Jullia Alvarino da Silva Santos

Acadêmica de Medicina; Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM; Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES
julliaalvarino@gmail.com

Sarah Mezdri Pinheiro

Acadêmica de Medicina; Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM; Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES
mezadrisarah@gmail.com

Rodrigo Monico Cavado

Acadêmico de Medicina; Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM; Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES
cavado.rodrigo@gmail.com

Lucas Luciano Rocha Silva

Acadêmico de Medicina; Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM; Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES
lucasrochasilva98@gmail.com

Gleica Guzzo Bortolini

Acadêmica de Medicina; Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM; Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES
gleicagbortolini@gmail.com

José Guilherme Pinheiro Pires

Doutor em Ciências; Professor Adjunto da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM; Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES
jgppires@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, crônica e progressiva, caracterizada pela diminuição da neurotransmissão dopaminérgica nos gânglios da base no sistema nervoso central. Sua base orgânica é uma degeneração neuronal da região pars compacta localizada na substância negra (SN). A DP é clinicamente caracterizada por seus sinais e sintomas, como por exemplo a lentidão de movimentos (bradicinesia) e tremores das mãos e da mandíbula. Os sintomas da DP interferem diretamente na vida do paciente, fazendo-se necessária uma conduta terapêutica adequada. **Objetivo:** Sintetizar as principais condutas terapêuticas utilizadas no tratamento da doença de Parkinson. **Métodos:** Realizou-se uma revisão bibliográfica na base de dados Pubmed/Medline, utilizando as palavras-chaves: *Doença de Parkinson (Parkinson's Disease)*, *Tratamento Farmacológico (Drug Therapy)*, *Neurocirurgia (Neurosurgical Procedures)* e *Fitoterapia (Phytotherapy)*, definidos pelo Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MESH). Para a seleção, após aplicados os filtros, foram encontrados, ao todo, 30 artigos. Houve exclusão de 1 artigo por não adequação ao tema, finalizando com 29 artigos na composição desse estudo. Também foram consultados livros com o tema principal de Neurologia. **Resultados:** A LD, em combinação com um inibidor da enzima aminoácido aromático decarboxilase, como a benserazida ou a carbidopa (CD), é um tratamento sintomático altamente eficaz. Outra alternativa é uso de medicamentos fitoterápicos, sendo o principal motivo do uso os numerosos efeitos colaterais de medicamentos químicos, que por vezes são a razão da interrupção do uso pelos pacientes. Os primeiros tratamentos cirúrgicos da DP limitavam-se apenas a procedimentos de lesão de áreas cerebrais específicas, mas a eficácia era limitada a sintomas motores e induzidos por medicamentos. Com o tempo, surgiu um interesse significativo em novos tratamentos, como estimulação cerebral profunda. Embora os tratamentos por estimulação cerebral tenham dominado o cenário do tratamento da DP por décadas, novos estudos objetivam atuar modificando o curso na doença, revertendo o processo neurodegenerativo. **Conclusão:** Mesmo sabendo que ainda não há cura para a DP, é importante ressaltar que as manipulações farmacológicas são eficazes no alívio sintomático da doença, sendo a levodopa considerada como medicamento de primeira linha. A respeito dos medicamentos fitoterápicos, o efeito principal dos princípios ativos das plantas utilizadas é sua ação antioxidante, o que se mostrou benéfico, posto que o principal mecanismo de distúrbio na DP está no estresse oxidativo. Em relação ao tratamento cirúrgico, a ECP é a principal intervenção cirúrgica realizada nos pacientes com sintomas farmacorresistentes, sendo o procedimento com maior enfoque nos estudos atuais. Ademais, está sendo explorado um novo campo de estudo de fármacos modificadores do curso da doença.

Palavras-chave: Parkinson Diseases, Drug Therapy, Phytotherapy, Neurosurgical Procedures.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative, chronic and progressive disease, characterized by decreased dopaminergic neurotransmission in the basal ganglia in the central nervous system. Its organic base is a neuronal degeneration of the pars compact region located in the substantia nigra (SN). PD is clinically characterized by its signs and symptoms,

such as slow movement (bradykinesia) and tremors of the hands and jaw. The symptoms of PD directly interfere in the patient's life, requiring an appropriate therapeutic approach. **Objective:** To synthesize the main therapeutic approaches used in the treatment of Parkinson's disease. **Methods:** A bibliographic review was carried out on the Pubmed / Medline database, using the keywords: Parkinson's Disease (Parkinson's Disease), Pharmacological Treatment (Drug Therapy), Neurosurgery (Neurosurgical Procedures) and Phytotherapy (Phytotherapy), defined by Health Sciences Descriptors (DeCS) and Medical Subject Headings (MESH). For the selection, after applying the filters, a total of 30 articles were found. One article was excluded due to lack of adequacy to the theme, ending with 29 articles in the composition of this study. Books with the main theme of Neurology were also consulted. **Results:** LD, in combination with an aromatic amino acid enzyme decarboxylase inhibitor, such as benserazide or carbidopa (CD), is a highly effective symptomatic treatment. Another alternative is the use of herbal medicines, the main reason for the use being the numerous side effects of chemical medicines, which are sometimes the reason for the interruption of use by patients. The first surgical treatments for PD were limited only to procedures for injury to specific brain areas, but the effectiveness was limited to motor and drug-induced symptoms. Over time, there has been a significant interest in new treatments, such as deep brain stimulation. Although brain stimulation treatments have dominated the PD treatment scenario for decades, new studies aim to modify the course of the disease, reversing the neurodegenerative process. **Conclusion:** Even though there is still no cure for PD, it is important to emphasize that pharmacological manipulations are effective in relieving symptomatic illness, and levodopa is considered a first-line medication. Regarding herbal medicines, the main effect of the active ingredients of the plants used is their antioxidant action, which proved to be beneficial, since the main mechanism of disturbance in PD is oxidative stress. In relation to surgical treatment, ECP is the main surgical intervention performed in patients with drug-resistant symptoms, being the procedure with the greatest focus in current studies. In addition, a new field of study of drugs that modify the course of the disease is being explored.

Keywords: Parkinson Disease, Drug Therapy, Phytotherapy, Neurosurgical Procedures.

1 INTRODUÇÃO

A “Paralisia Agitante” foi descrita por James Parkinson em 1817, após observar 6 pacientes que apresentavam uma condição neurológica com tremores involuntários, fraqueza muscular e propensão a se inclinar para frente. Mais tarde, em 1861, Jean-Martin Charcot caracterizou melhor a fenomenologia clínica. Sugere, então, o termo Doença de Parkinson (DP), como uma condição neurológica com a sintomatologia de tremores, rigidez e lentidão de movimento. Kathleen Monatgu, em 1957, relatou a dopamina como um neurotransmissor e seu déficit como sendo a condição neurológica da DP. Dez anos depois, um estudo de George Cotzias mostrou melhora motora após ingestão oral de Levodopa (LD), concluindo que a DP é responsiva a essa substância. A Movement Disorder Society (MDS), no ano de 2015, publicou critérios clínicos para diagnóstico da doença, considerando-a como uma condição

multissistêmica, com o parkinsonismo sensível a tratamento dopaminérgico. (Rodríguez-Violante M. *et al.*, 2017)

A DP é uma doença neurodegenerativa, crônica e progressiva, caracterizada pela diminuição da neurotransmissão dopaminérgica nos gânglios da base no sistema nervoso central (SNC), que leva à incapacidade grave após 10 a 15 anos (RODRIGUES *et al.*, 2019; BRASIL, 2017). A base orgânica da DP é uma degeneração neuronal da *pars compacta* da substância negra (SN) podendo atingir, em menor grau, o globo pálido, putâmen e núcleo caudado. A disfunção na SN acomete os axônios projetados ao estriado, cujo neurotransmissor é a dopamina (DA) produzindo sintomas clássicos da doença (BEAR, CONNORS, PARADISO, 2017; SNELL, 2019; MACHADO; CAMPOS, 2014)

Acredita-se que sua etiologia advém de fatores genéticos e ambientais, que podem atuar isoladamente ou em associação com os efeitos do envelhecimento (RODRIGUES *et al.*, 2019; RICARDO NITRINI, 2017). O processo de envelhecimento afeta diversos mecanismos biológicos, tornando as células mais vulneráveis ao estresse oxidativo (RICARDO NITRINI, 2017). Combinado com fatores genéticos e ambientais, diversas alterações em estruturas e sistemas biológicos neuronais, pela formação de radicais livres de oxigênio e/ou ácido nítrico, levam à apoptose neuronal acelerada na SN (RODRIGUES *et al.*, 2019; RICARDO NITRINI, 2017).

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais importante dentre as patologias relacionadas à idade, perdendo apenas para a doença de Alzheimer (CACABELOS, 2017). Com distribuição universal, atinge todos os grupos étnicos e classes sócio-econômicas (CACABELOS, 2017). No Brasil, estima-se que a prevalência varia de 100 a 200 casos para cada 100.000 habitantes (CACABELOS, 2017). Os dados epidemiológicos demonstram que a incidência e prevalência aumentam com o avanço da idade (RICARDO NITRINI, 2017; BRASIL, 2017; CACABELOS, 2017). Evidências mostram que a doença é rara antes dos 40 anos, porém acomete 1% dos indivíduos acima de 60 anos e 5% da população senil com mais de 85 anos (RICARDO NITRINI, 2017).

A DP é clinicamente caracterizada por seus sinais e sintomas que incluem: lentidão de movimentos (bradicinesia), dificuldade para iniciar movimentos intencionais (acinesia), aumento do tônus muscular (rigidez) e tremores das mãos e da mandíbula, mais proeminentes em repouso, quando o paciente não tem a intenção de se mover. (BEAR *et al.*, 2017). Sintomas não-motores também são importantes na DP, e incluem o comprometimento cognitivo, anosmia, distúrbios do sono e obstipação intestinal, dentre outros. No entanto, os sinais e

sintomas motores característicos da doença só passam a ser visíveis clinicamente quando já houve a degeneração de mais de 60% dos neurônios dopaminérgicos da via nigro-estriatal (SAKHARKAR et al., 2019).

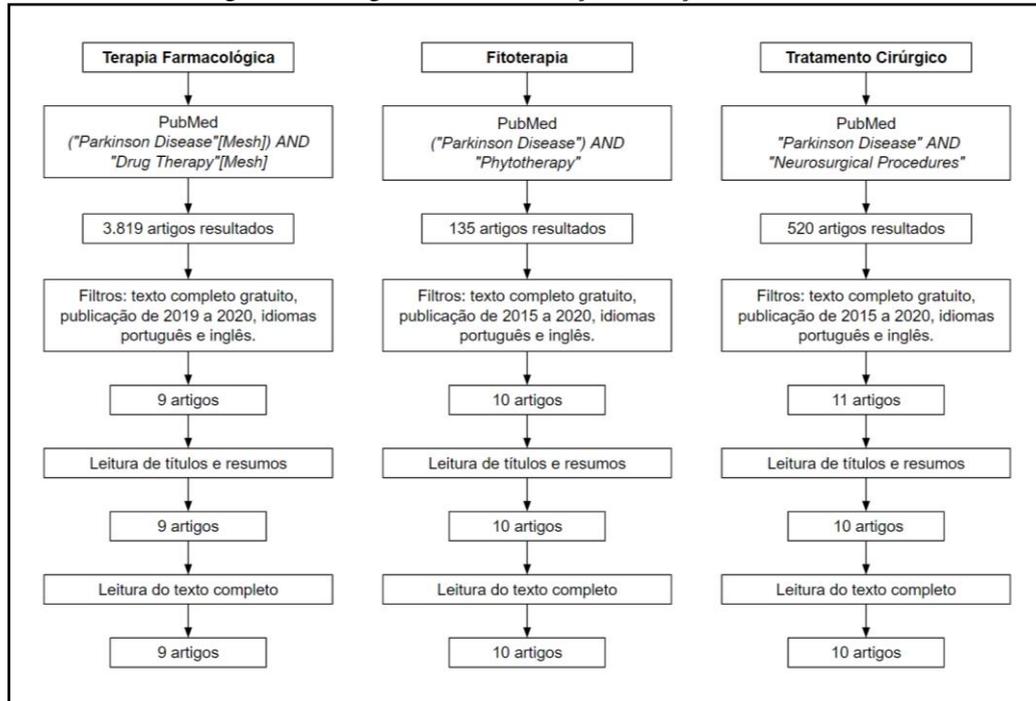
O tremor advém da contração alternada de músculos agonistas e antagonistas cuja característica pode ser descrita como um tremor lento e ocorre de forma mais evidente quando os membros estão em repouso, desaparecendo durante o sono. A rigidez na DP difere da rigidez causada por lesões dos neurônios motores superiores no fato de que está presente na mesma extensão em grupos de músculos opostos. Na bradicinesia observa-se tanto a dificuldade em iniciar movimentos quanto de executar movimentos novos. Já em relação à postura, o paciente permanece em pé numa posição encurvada, com os braços fletidos. (SNELL et al., 2019).

O presente estudo possui como objetivo sintetizar as principais condutas terapêuticas utilizadas no tratamento da doença de Parkinson.

2 MÉTODO

Realizou-se uma revisão bibliográfica, nos meses de julho e agosto de 2020, na base de dados Pubmed/Medline, utilizando as seguintes palavras-chaves: *Doença de Parkinson (Parkinson's Disease)*, *Tratamento Farmacológico (Drug Therapy)*, *Neurocirurgia (Neurosurgical Procedures)* e *Fitoterapia (Phytotherapy)*, definidos pelo Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). Para a seleção foram realizadas diferentes buscas na base de dados. A primeira com as palavras-chave "*Parkinson Disease*" AND "*Drug Therapy*", adicionado ao filtro "no último ano", tendo como resultado 9 artigos. A segunda e a terceira usando "*Parkinson Disease*" AND "*Phytotherapy*" e "*Parkinson Disease*" AND "*Neurosurgical Procedures*", adicionados ao filtro "últimos 5 anos", resultando em 10 e 11 artigos, respectivamente, cujas buscas estão detalhadas e esquematizadas na Figura 1. Um dos artigos encontrados sobre neurocirurgia foi retirado por não se tratar da DP especificamente. Também foram consultados livros da seção de Neurologia da biblioteca da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM).

Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos estudos.



Fonte: Elaboração dos autores

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 TERAPIA FARMACOLÓGICA

Atualmente, não há cura para a DP e as manipulações farmacológicas fornecem apenas alívio sintomático (SAKHARKAR et al, 2019). A LD, considerada tratamento de primeira linha para DP (KALILANI et al, 2019) em combinação com um inibidor da enzima aminoácido aromático decarboxilase, como a benserazida ou a carbidopa (CD), é um tratamento sintomático altamente eficaz da DP, sendo que pacientes em estágio avançado normalmente requerem administração frequente de formulações de carbidopa-levodopa (CD-LD) de liberação imediata (MODI et al, 2019). Tratamentos com CD-LD, agonistas de dopamina, inibidores de monoamina oxidase B e inibidores da catecol-O-metiltransferase visam melhorar os níveis de dopamina cerebral, posto que, quando os sintomas clínicos são expressos, mais de 60% dos neurônios dopaminérgicos estão em processo de degeneração. Assim, tanto a diminuição dos sintomas quanto o potencial de desaceleração da progressão da doença podem ter grandes impactos no tratamento e prognóstico dessa doença crônica (SAKHARKAR et al, 2019).

Estudos sugerem infusões repetidas de amantadina em pacientes com DP avançado. As conclusões obtidas foram relatos de pacientes e de cuidadores acerca de pontos positivos, como melhora no tremor e rigidez, assim como na estabilidade da marcha, congelamento da marcha e redução de quedas. Os dados sugerem que essas infusões podem ser um tratamento eficaz

contra vários sintomas motores e para melhorar a mobilidade, mas não considera como tratamento de primeira escolha (KASTENBAUM et al, 2019). Outro estudo determinou que a concentração de glutamato sérico em pacientes com DP é maior do que em indivíduos saudáveis. Portanto, tem sido sugerido que terapias farmacológicas com potencial para restaurar funções glutamatérgicas normais se mostram promissoras como intervenções terapêuticas, revertendo as graves complicações motoras decorrentes das atuais estratégias de substituição de dopamina (ZHANG et al, 2019).

Em muitos pacientes com DP, após 5 anos de tratamento, o uso de terapias dopaminérgicas de ação curta eventualmente desenvolve complicações motoras, conhecidas como discinesia induzida por LD, como movimentos coreo-atetóticos coreicos ou de maior amplitude, distonia e balismo (ZHANG et al, 2019). Acredita-se que esses sintomas se correlacionam com níveis de LD plasmáticas amplamente flutuantes e são gerenciados pela otimização dos intervalos de dosagem, uso de formulações de CD-LD de liberação estendida e uso de medicamentos combinados que incluem CD-LD, agonistas de dopamina de ação mais longa, inibidores de enzimas (catecol-O-metiltransferase e monoamina oxidase) e amantadina (MODI et al, 2019). A combinação medicamentosa, quando muito complexa, resulta em menor adesão terapêutica, o que contribui para a terapia menos eficaz e a deterioração clínica (HANNINK et al, 2019).

Foram criados métodos para evitar o abandono do tratamento, como por exemplo os sistemas de lembrete de medicamentos, que funcionam como dispensadores mecânicos de LD, podendo melhorar a adesão à terapia e, posteriormente, os sintomas da DP (HANNINK et al, 2019). Outro método, como a suspensão enteral de CD-LD, também conhecida como gel intestinal CD-LD, é utilizada para o tratamento de flutuações motoras em pacientes com DP avançada, fornecendo uma infusão contínua de LD e CD por meio de uma bomba portátil e tubo de gastrojejunostomia endoscópica percutânea. O sistema de entrega tem uma vantagem farmacocinética duas vezes maior sobre a combinação CD-LD administrada oralmente. Primeiro, a LD é entregue de forma contínua e pulsante. Em segundo lugar, a entrega ao local de absorção de LD no jejuno contorna o estômago, evitando problemas com esvaziamento gástrico errático (AMJAD et al, 2019). A gastrostomia endoscópica percutânea com extensão jejunal (PEG/J) foi descrita pela primeira vez em 1998 e tornou-se a técnica padrão para fixação do tubo no lugar para infusão de gel intestinal CD-LD (GHEORGHE et al, 2019).

Ao longo do tempo, foram surgindo vários estudos experimentais, como por exemplo o uso da orexina, que é um neurotransmissor responsável por funções como o humor, o sono e a

cognição. Pessoas com DP apresentam comprometimento no sistema da orexina, podendo prejudicar essas funções. O uso dessa substância apresentou melhoria de alterações associadas aos problemas comuns na DP, incluindo as deficiências cognitivas que o estudo com camundongos A53T apresentou (STANOJLOVIC et al, 2019). Apesar de existirem protocolos medicamentosos e novos estudos relacionados ao tratamento de DP, é importante observar que comorbidades como a hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e cardiopatias podem afetar as decisões em pacientes com essa doença, devido ao potencial de interações medicamentosas (KALILANI et al, 2019).

3.2 MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

O uso de medicamentos fitoterápicos e a retomada da medicina tradicional tem aumentado ao longo dos anos. O principal motivo dessa tendência pode ser devido aos efeitos colaterais de medicamentos químicos, que por vezes são a razão da interrupção do uso pelos pacientes. Com o aumento da prevalência de doenças do sistema nervoso, ocorreu um aumento de pesquisas na área fitoterápica e no uso dessas no tratamento sintomático de distúrbios neurológicos, como na DP (RABIEI; SOLATI; AMINI-KHOEI, 2019; AMRO et al., 2018).

Dentre as terapias fitoterápicas está a planta *Mucuna pruriens* (MP), que pode ser utilizada como alternativa ao uso de LD. Um estudo duplo cego utilizando concentrações variadas do princípio ativo dessa planta concluiu que baixa dose de MP ocasionou uma resposta motora semelhante à LD. Por outro lado, a duração do efeito da MP é reduzido quando comparado à LD. Mesmo assim, a MP foi considerada uma alternativa viável para pacientes selecionados, residentes em países de baixa renda e que não possuem acesso ao LD (CILIA et al., 2017).

Outro estudo inferiu que todos os tipos de sementes de MP, analisando em países do mundo todo, contém LD, com uma porcentagem média de 5,3%. Como essa planta está presente em muitos países, a população pode utilizar o tipo mais acessível a ela. Porém, existe uma diferença significativa de concentrações do princípio ativo entre um ecotipo e outro, varia entre 1,2% a 9,5%. Desse modo, a dose a ser usada no tratamento de pacientes deve passar por uma medição prévia da concentração de LD naquele ecótipo específico para evitar efeitos colaterais (CASSANI et al., 2016).

Quanto ao preparo da semente, evidenciou-se que ao assar ocorre menor diminuição na concentração de levodopa quando comparada ao cozimento. Além disso, facilita a padronização

do método de preparo, a remoção dos nutrientes e a transformação em pó. (HATZIAGAPIOU *et al.*, 2019).

Outra planta que também é estudada por conta dos seus efeitos medicinais é conhecido popularmente como Açafrão, o *Crocus Sativus* L.. Ele possui diversas propriedades antioxidantes e a administração junto aos seus componentes bioativos tem propriedades neuroprotetoras. Essa associação foi capaz, em modelos animais e estudos clínicos, de reverter déficits de memória, melhorar a aprendizagem, a capacidade de reconhecimento. A principal vantagem da administração é a ausência de efeitos colaterais quando comparados a terapias farmacológicas clássicas (HATZIAGAPIOU *et al.*; RAMKUMAR *et al.*, 2017). Outrossim, seguindo os produtos com propriedades antioxidantes, um estudo demonstrou que curcumina (diferuloilmetano), um polifenol extraído da planta *Curcuma longa*, também apresentou propriedades neuroprotetoras, melhorou os níveis de dopamina no estriado e diminuiu a apoptose de neurônios, com isso obteve respostas satisfatórias em modelos experimentais de DP (WANG, 2017).

Além do açafrão e da cúrcuma, um outro estudo utilizando modelos de camundongos com DP buscou comprovar as propriedades protetoras do Epigallocatequina-galato (EG) e concluiu que esta protegeu contra o estresse oxidativo, preservou a redução de dopamina estriatal, reduziu os déficits motores e foi capaz de regular a proteína de exportação de ferro no sistema nervoso central. Essa substância é muito encontrada no “chá-verde”, que são conhecidos pela sua ação anti-inflamatórias, eliminadora de radicais livre e por serem quelantes de ferro (RAMKUMAR *et al.*, 2017).

Existem evidências que, além dos fitoterápicos citados acima, uma forma modificada de *Cheong-Gan-Tang* (CGT), já usado na medicina tradicional oriental, tem um potencial efeito sinérgico em combinação com LD. A fórmula modificada denominada KD5040, possui as ervas presentes no CGT (*Paeonia lactiflora* Pall, *Ligusticum chuanxiong* Hort, *Angelica gigas* Nakai, *Bupleurum falcatum* Linne, *Gardenia jasminoides* Ellis e *Paeonia suffruticosa* Andrews), adicionadas de *Eugenia caryophyllata* Thunb (ECT) e *Pogostemon cablin* Bentham (PCB). Estudos sugerem que o KD5040 melhora a função motora, resgata neurônios dopaminérgicos e melhora o nível de expressão do receptor quinase A da tropomiosina, além de apresentar resultados satisfatórios em associação com baixas doses de LD, potencializando o efeito do medicamento a nível de uma dose média (AHN *et al.*, 2017).

A Baicaleína, derivada da erva tradicional chinesa *Scutellariabaicalensis* GEORGI, também teve seus efeitos neuroprotetores, anti-inflamatórios, anti-apoptoses e antioxidantes

relatados, porém, o seu mecanismo exato de funcionamento ainda é mal compreendido. Em testes com ratos tratados com rotenona, indutor de sintomas da DP, ela se mostrou eficaz na reversão de déficits comportamentais, restauração do conteúdo de dopamina estriatal, supressão da apoptose e neurotoxicidade induzidas pela substância injetada (KUANG; CAO; LU, 2017).

3.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Os primeiros tratamentos cirúrgicos da DP limitavam-se apenas a procedimentos de lesão de áreas cerebrais específicas. No entanto, sua eficácia é limitada a sintomas motores e induzidos por medicamentos. Com avanços técnicos, tecnológicos e melhor compreensão da fisiopatologia da doença, surgiu um interesse significativo em novos tratamentos, como estimulação cerebral profunda (ECP) e alvos cirúrgicos (LEE; LOZANO, 2018).

Os alvos cirúrgicos mais abordados atualmente na DP são os segmentos interno do pálido (GPI), o núcleo subtalâmico (NST) e por vezes o tálamo. Com interesse em melhorar outros sintomas, buscou-se novos sítios de exploração como núcleo pedunculopontino e o núcleo basal de Meynert, a fim de aliviar os sintomas da marcha e cognição, respectivamente (LEE; LOZANO, 2018).

3.3.1 Estimulação cerebral profunda (ECP)

O tratamento cirúrgico da DP é eficaz em todas as fases da doença, porém os tratamentos mais modernos buscam intervir mais cedo cirurgicamente nos pacientes, com intuito de evitar a perda da atividade social e possibilitar o retorno ao trabalho. Entretanto, o momento em que é aconselhável mudar de farmacoterapia para cirurgia ainda continua sendo a principal decisão a ser tomada (KHABAROVA et al, 2016).

Durante muito tempo a talamotomia ventrolateral foi usada para tratar tremor farmacoresistente em pacientes com DP. Porém, apesar do excelente efeito clínico nos casos de sucesso na cirurgia, cerca de 10-15% dos pacientes retomam os sintomas e com isso exige nova cirurgia no futuro. Além disso, intervenções destrutivas bilaterais estão associadas a alto risco de complicações. A ECP seria uma alternativa nos casos de necessidade de nova cirurgia, pois a literatura aponta sua eficácia e sua aplicação em pacientes que anteriormente foram submetidos a operações destrutivas em estruturas subcorticais (KHABAROVA et al, 2016).

A ECP é um tratamento neurocirúrgico para transtornos neurológicos usando um marcapasso cerebral que envia impulsos elétricos a áreas cerebrais específicas. Esse tratamento

teve sua popularização em 1980, após uma ECP talâmica bem sucedida para tratamento da DP (WANG et al, 2018).

Atualmente a ECP talâmica intermediária ventral é uma terapia padrão para terapêutica do tremor essencial refratário a medicamentos e da DP com tremor dominante, sendo essa mais segura e eficaz que a talamotomia (MILOSEVIC et al, 2018). As principais vantagens do ECP incluem lesões mínimas ao tecido cerebral, que ocorre durante a implantação do eletrodo, e reversibilidade dos efeitos da neuroestimulação (KHABAROVA et al, 2016).

Neuroimagem e gravações com microeletrodos são utilizadas para localizar a estrutura cerebral alvo nos pacientes submetidos ao procedimento. Estes locais são identificados pois apresentam frequências anormalmente elevadas (entre 13 Hz e 35 Hz), visto que, na vigência do distúrbio, os núcleos basais são incapazes de modular adequadamente sua atividade oscilatória (TEPPER et al, 2017; HOLT et al, 2019).

Além disso, com estes experimentos é possível demonstrar que essa atividade oscilatória instável está relacionada a perda de neurônios dopaminérgicos através do padrão de oscilações beta anormalmente elevadas e sincronizadas no córtex e nos núcleos basais, sendo a provável causa dos sintomas acinéticos. Holt et al. (2019) relacionou a melhora desses sintomas a redução da amplitude das oscilações beta dos pacientes observados. Essa abordagem, conhecida como circuito fechado, tem mostrado bom desempenho em melhorar a eficácia do ECP, limitar os efeitos colaterais e conservar a energia da bateria (HOLT et al, 2019).

A fim de determinar a potência ideal dos microeletrodos, Tepper et al. (2017), testou diferentes métodos utilizados para a instalação dos eletrodos na ECP. Concluindo que o método de Welch com janelas de Hamming de 1,5 segundos e 50% de sobreposição seria o mais adequado determinar as frequências específicas da região alvo durante a cirurgia (TEPPER et al, 2017).

Avanços técnicos e científicos permitem a programação de parâmetros específicos que atendam a necessidade de cada paciente. A evolução de técnicas de imagem como ressonância magnética de alta intensidade de campo, tractografia e imagem funcional melhoraram o direcionamento cirúrgico dos núcleos, ajudando a otimizar a precisão cirúrgica e reduzir os efeitos adversos. Além de novos eletrodos direcionais e baterias recarregáveis que reduziram a frequência de cirurgias subsequentes. Os novos dispositivos implantados também têm a capacidade de registrar e armazenar dados eletrofisiológicos, essa capacidade permite que os médicos entendam melhor o processo da doença (LEE; LOZANO, 2018).

Se tratando de tratamentos cirúrgicos para DP é evidente o perfil de segurança da ECP comparada com os tratamentos envolvendo lesões. Devido a isso, a ECP é usada não somente para DP, mas também para outros transtornos neuropsiquiátricos, como depressão, TOC e síndrome de Tourette. Além disso, novos estudos incluem relatos positivos para tratamento da dependência de drogas (WANG et al, 2018).

3.3.2 Ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética (MRgFUS):

Há algum tempo o MRgFUS vem sendo utilizado para tratar principalmente tumores neoplásicos, como miomas uterinos, câncer de mama, metástases ósseas e câncer de próstata. No entanto, com o advento da evolução engenharia em confluência com a medicina, esse procedimento vem ganhando força no âmbito das doenças neurológicas (ABE et al, 2017). Em relação às aplicações clínicas, os tratamentos pelo MRgFUS envolve procedimentos ablativos estereotáxicos para aqueles indivíduos que apresentam tremor essencial, DP, Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), transtorno depressivo e dor neuropática (JUNG et al., 2018).

Sabe-se que o aparelho de ultrassom emite ondas que percorre e se propaga em um meio por frequências superiores à faixa de audição humana de 20 Hz. Desse modo, usando a favor os princípios que tangem à física óptica, o direcionamento das ondas sonoras em regiões específicas pode fazer com que a energia sonora de uma determinada área possa gerar uma energia térmica, levando à desnaturação, coagulação das proteínas e necrose celular, obtendo como resultado a ablação do tecido (JUNG et al., 2018).

O equipamento de ultrassom utilizado é semelhante a um capacete com cerca de 30 centímetros de diâmetro acoplados com 1.024 transdutores ultrassônicos. Para evitar a queima do couro cabeludo devido à alta energia do ultrassom, há a necessidade da raspagem total deste. Em seguida, a estrutura estereotáxica é colocada na cabeça do indivíduo, sendo necessário anestesia local. Vale assinar que há um espaço entre o paciente e a estrutura estereotáxica, a qual é preenchida com água desgaseificada numa temperatura de 15° a 20° graus Celsius, cuja finalidade é facilitar a propagação das ondas de ultrassom (JUNG et al., 2018; ABE et al, 2017).

Antes de prosseguir com a sonicação, é realizado uma série de exames de ressonância magnética a fim de obter e definir o ponto-alvo e suas respectivas coordenadas. Depois, com o intuito de confirmar a locação do alvo, a sonicação de baixa potência é aplicada várias vezes num intervalo de 10 a 20 segundos para atingir um pico de temperatura de 40°-42°C. Por fim, a sonicação de alta potência é realizada sob a orientação da ressonância magnética (RM) e da termometria de RM, tendo como objetivo atingir temperaturas acima de 54°C. Ademais, vale

assinalar que todo o procedimento é realizado com o paciente acordado e sem anestesia geral (JUNG et al., 2018).

Assim como os tratamentos cirúrgicos convencionais e a estimulação cerebral profunda, os alvos do procedimento da MRgFUS para a DP inclui o NST, GPi e núcleo ventral intermédio (VIM) (FISHMAN et al, 2017). Estudos recentes de vários ensaios clínicos que demonstraram a viabilidade do procedimento pelo MRgFUS mostraram-se benéficos para pacientes com DP resistentes a medicamentos, sendo estimado uma melhora de cerca de 55% no alívio global dos sintomas nos três meses posteriores ao procedimento. Com isso, vê-se que a MRgFUS pode ser configurada como um importante passo para a neurocirurgia, já que sua natureza é de cunho não invasiva e segura. Assim, por mais que ainda haja algumas limitações técnicas, é esperado que esse procedimento se torne cada vez mais difundido, posto que há vários estudos em andamento a fim de torná-lo cada vez mais viável e esclarecedor (JUNG et al., 2018).

3.3.3 Expectativas cirúrgicas

É notável o interesse científico em encontrar técnicas de modulação neural que não exijam cirurgia aberta. Desse modo, seria possível diminuir as complicações de risco cirúrgico e evitar o implante de baterias como no ECP (LEE; LOZANO, 2018).

Swann *et al.* (2017) descreveu experiências iniciais da utilização de uma interface neural bidirecional, implantável, que permite a estimulação subcortical e obteve resultados promissores para o campo da estimulação controlada. Novas ferramentas em pesquisa fornecem conhecimento e base de dados para progredir com descobertas e aprimoramentos da neuroestimulação (SWANN, *et al.*, 2017).

3.4 PERSPECTIVAS FUTURAS

Após a hegemonia dos tratamentos por estimulação cerebral, novos estudos objetivam atuar modificando o curso na doença, revertendo o processo neurodegenerativo. Apesar de promissores, estes tratamento não mostraram aplicabilidade clínica até o momento (LEE; LOZANO, 2018).

Ensaio clínicos de terapia gênica mostraram-se capazes de induzir a expressão direcionada de proteínas neurais com segurança, porém sua eficácia clínica ainda não foi comprovada. Da mesma forma, a imunoterapia, utilizando de anticorpos para atingir a α -sinucleína mal dobrada (principal componente proteico nos corpos de Lewy), e o transplante de

células-tronco de neurônios contendo dopamina fetal também apresentaram segurança e viabilidade, mas com sucesso clínico limitado (LEE; LOZANO, 2018).

Além disso, a optogenética, magnetogenética e sonogenética têm sido cogitadas como terapias de alteração de genes e modulação neural. A optogenética tem o potencial de excitar ou inibir células específicas dentro de uma área focal dos núcleos da base. Ainda assim, a técnica é limitada e necessita de cirurgia invasiva. Com princípio semelhante, a magnetogenética ativa magnetoreceptores ou nanopartículas geneticamente expressas através da ativação de neurônios de campos magnéticos que penetram os tecidos (LEE; LOZANO, 2018).

Menos invasiva, a sonogenética se baseia em ultrassom focado, com potencial para controle espacial, celular e temporal. Como as demais, ainda não possui a efetividade necessária para substituir a ECP (LEE; LOZANO, 2018). Ademais, o desenvolvimento de novas tecnologias e os estudos baseados em tratamento precoce se mostram de grande valor tanto para serem utilizados separadamente ou em associação no enfrentamento da DP.

4 CONCLUSÃO

Mesmo sabendo que ainda não há cura para a DP, é importante ressaltar que as manipulações farmacológicas são eficazes no alívio sintomático da doença. A LD é considerada fármaco de primeira linha, e quando combinado com um inibidor da DOPA-descarboxilase, apresentou bons resultados nos pacientes. Com o entendimento da fisiopatologia da doença, novos estudos surgiram, abrangendo o uso de neurotransmissores e de terapias dopaminérgicas.

A respeito dos medicamentos fitoterápicos, o efeito principal dos princípios ativos das plantas utilizadas é sua ação antioxidante. Como o principal mecanismo de distúrbio na DP está no estresse oxidativo, o potencial papel desses produtos no tratamento da doença é válido e corroborado nos estudos apresentados, ainda que não implementados na prática clínica.

Em relação ao tratamento cirúrgico, observou-se grande avanço na busca pelo aprimoramento das técnicas operatórias. A ECP é considerada a principal intervenção cirúrgica realizada nos pacientes que apresentam sintomas farmacorresistentes e o procedimento com maior enfoque nos estudos atuais. Ademais, um novo campo de estudo dos fármacos modificadores do curso da doença está sendo explorado no tratamento da DP, apresentando-se de forma promissora e franco desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

- Abe K, Taira T. Focused Ultrasound Treatment, Present and Future. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(8):386-391. doi:10.2176/nmc.ra.2017-0024
- Ahn S, et al. Effects of a combination treatment of KD5040 and L-dopa in a mouse model of Parkinson's disease. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2017) 17:220
- Amjad F, Bhatti D, Davis TL, et al. Current Practices for Outpatient Initiation of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel for Management of Advanced Parkinson's Disease in the United States. *Adv Ther*. 2019;36(9):2233-2246. doi:10.1007/s12325-019-01014-4
- Amro MS, Teoh SL, Norzana AG, Srijit D. The potential role of herbal products in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Ter*. 2018;169(1):e23-e33. doi:10.7417/T.2018.2050
- Bear, Mark F. *Neurociências : desvendando o sistema nervoso [recurso eletrônico] / Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso ; tradução: [Carla Dalmaz ... et al.] ; [revisão técnica: Carla Dalmaz, Jorge Alberto Quillfeldt, Maria Elisa Calcagnotto]. – 4. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2017.*
- BEAR, Mark F.; CONNORS, Barry W.; PARADISO, Michael A.. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, 9 nov. 2017. p. 60.*
- CACABELOS, Ramón. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *International Journal Of Molecular Sciences*. Basel, p. 551. 4 mar 2017.
- Cassani E, et al. Mucuna pruriens for Parkinson's disease: Low-cost preparation method, laboratory measures and pharmacokinetics profile. *Journal of the Neurological Sciences* 365 (2016) 175–180
- Cilia R, Laguna J, Cassani E, et al. Mucuna pruriens in Parkinson disease: A double-blind, randomized, controlled, crossover study. *Neurology*. 2017;89(5):432-438. doi:10.1212/WNL.0000000000004175 CASSANI, E. et al. Mucuna pruriens for Parkinson's

disease: Low-cost preparation method, laboratory measures and pharmacokinetics profile. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 365, p. 175–180, 2016.

Fishman PS, Frenkel V. Focused Ultrasound: An Emerging Therapeutic Modality for Neurologic Disease. *Neurotherapeutics*. 2017;14(2):393-404. doi:10.1007/s13311-017-0515-1

Gheorghe C, Dumitru E, Ciocîrlan M, et al. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy with Jejunal Extension Tube for the Delivery of Levodopa Carbidopa Intestinal Gel: Clinical Practice Guidelines of the Romanian Society of Digestive Endoscopy. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28(3):349-354. Published 2019 Sep 1. doi:10.15403/jgld-404

Hannink K, Ter Brake L, Oonk NGM, et al. A randomized controlled efficacy study of the Medido medication dispenser in Parkinson's disease. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):273. Published 2019 Oct 16. doi:10.1186/s12877-019-1292-y

Hatziagapiou K, Kakouri E, Lambrou GI, Bethanis K, Tarantilis PA. Antioxidant Properties of *Crocus Sativus* L. and Its Constituents and Relevance to Neurodegenerative Diseases; Focus on Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(4):377-402. doi:10.2174/1570159X16666180321095705

HOLT, A. B.; KORMANN, E.; GULBERTI A. et al. Phase-Dependent Suppression of Beta Oscillations in Parkinson's Disease Patients. *The Journal of Neuroscience*, n. 39, v. 6, p. 1119–1134. 6 Feb 2019.

Jung NY, Chang JW. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound in Neurosurgery: Taking Lessons from the Past to Inform the Future. *J Korean Med Sci*. 2018;33(44):e279. Published 2018 Oct 4. doi:10.3346/jkms.2018.33.e279

Kalilani L, Friesen D, Boudiaf N, Asgharnejad M. The characteristics and treatment patterns of patients with Parkinson's disease in the United States and United Kingdom: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225723. Published 2019 Nov 22. doi:10.1371/journal.pone.0225723

Kestenbaum M, Abu Snineh M, Nussbaum T, et al. Repeated Intravenous Amantadine Infusions in Advanced Parkinsonism: Experience of a Large Movement Disorder Center. *Isr Med Assoc J*. 2019;12(21):812-816

Khabarova EA, Denisova NP, Rogov DY, Dmitriev AB. The preliminary results of subthalamic nucleus stimulation after destructive surgery in Parkinson's disease. *Predvaritel'nye rezul'taty stimulyatsii subtalamiceskogo yadra posle destruktivnykh operatsii pri bolezni Parkinsona. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko.* 2016;80(6):36-41. doi:10.17116/neiro201680636-41

Kuang L, Cao X, Lu Z. Baicalein Protects against Rotenone-Induced Neurotoxicity through Induction of Autophagy. *Biol. Pharm. Bull.* 40, 1537–1543 (2017)

LEE, Darrin J.; LOZANO, Andres M.. The Future of Surgical Treatments for Parkinson's Disease. *Journal Of Parkinson'S Disease.* p. 79-83. 10 Out 2018.

MACHADO, Angelo; CAMPOS, Gilberto B.io. *Neuroanatomia funcional.* 3. ed. São Paulo, SP: Atheneu, 2014.

Milosevic L, Kalia SK, Hodaie M, Lozano AM, Popovic MR, Hutchison WD. Physiological mechanisms of thalamic ventral intermediate nucleus stimulation for tremor suppression [published correction appears in *Brain.* 2018 Sep 1;141(9):e72]. *Brain.* 2018;141(7):2142-2155. doi:10.1093/brain/awy139

Modi NB, Mittur A, Dinh P, Rubens R, Gupta S. Pharmacodynamics, Efficacy, and Safety of IPX203 in Parkinson Disease Patients With Motor Fluctuations. *Clin Neuropharmacol.* 2019;42(5):149-156. doi:10.1097/WNF.0000000000000354

Neuroanatomia clínica / Richard S. Snell ; traduzido por Marcio Moacyr de Vasconcelos. – [Reimpr.]. – Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2019.

Rabiei Z, Solati K, Amini-Khoei H. Phytotherapy in treatment of Parkinson's disease: a review. *Pharm Biol.* 2019;57(1):355-362. doi:10.1080/13880209.2019.1618344

Ramkumar M. et al. Neuroprotective effect of Demethoxycurcumin, a natural derivative of Curcumin on rotenone induced neurotoxicity in SH-SY 5Y Neuroblastoma cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2017) 17:217

RICARDO NITRINI. *Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (org.). Conduas em neurologia.* 12. ed. Barueri: Manole, 2017.

RODRIGUES, Wellington Pereira et al. Percepção dos idosos acerca da assistência humanizada de enfermagem frente ao mal de Parkinson. *Brazilian Journal Of Health Review*. Curitiba, p. 3421-3430. jul/ago 2019.

Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Fahn S, Tolosa E. Duzentos anos depois: A doença de Parkinson é uma entidade única definida?. *Rev Invest Clin*. 2017;69(6):308-313. doi:10.24875/RIC.17002291

Sakharkar MK, Kashmir Singh SK, Rajamanickam K, Mohamed Essa M, Yang J, Chidambaram SB (2019) Uma abordagem de biologia de sistemas para a identificação de genes terapêuticos candidatos e potenciais biomarcadores para a doença de Parkinson. *PLoS ONE* 14 (9): e0220995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220995>
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0220995>

Sakharkar MK, Kashmir Singh SK, Rajamanickam K, Mohamed Essa M, Yang J, Chidambaram SB. A systems biology approach towards the identification of candidate therapeutic genes and potential biomarkers for Parkinson's disease. *PLoS One*. 2019;14(9):e0220995. Published 2019 Sep 5. doi:10.1371/journal.pone.0220995

SNELL, Richard S.. *Neuroanatomia clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Stanojlovic M, Pallais JP, Lee MK, Kotz CM. Pharmacological and chemogenetic orexin/hypocretin intervention ameliorates Hipp-dependent memory impairment in the A53T mice model of Parkinson's disease. *Mol Brain*. 2019;12(1):87. Published 2019 Oct 30. doi:10.1186/s13041-019-0514-8

SWANN, Nicole C.; DE HEMPTINNE, Coralie; MIOCINOVIC, Svjetlana et al. Chronic multisite brain recordings from a totally implantable bidirectional neural interface: experience in 5 patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery*, n. 128, v.2, p. 605-616, 14 Abr 2017.

TEPPER, Angeles; HENRICH, Maurício Carlos; SCHIAFFINO, Luciano et al. Selection of the Optimal Algorithm for Real-Time Estimation of Beta Band Power during DBS Surgeries in Patients with Parkinson's Disease. *Hindawi Computational Intelligence and Neuroscience*, v. 2017, 24 Dez 2017.

Wang TR, Moosa S, Dallapiazza RF, Elias WJ, Lynch WJ. Deep brain stimulation for the treatment of drug addiction. *Neurosurg Focus.* 2018;45(2):E11. doi:10.3171/2018.5.FOCUS18163

Wang XS, Zhang ZR, Zhang MM, Sun MX, Wang WW, Xie CL. Neuroprotective properties of curcumin in toxin-base animal models of Parkinson's disease: a systematic experiment literatures review. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):412. Published 2017 Aug 17. doi:10.1186/s12906-017-1922-x

Xu Q, Langley M, Kanthasamy AG, Reddy MB. Epigallocatechin Gallate Has a Neurorescue Effect in a Mouse Model of Parkinson Disease. *J Nutr.* 2017;147(10):1926-1931. doi:10.3945/jn.117.255034

Zhang Z, Zhang S, Fu P, et al. Roles of Glutamate Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4391. Published 2019 Sep 6. doi:10.3390/ijms20184391