

Doença de Parkinson e Anestesia *

Március Vinícius M. Maranhão, TSA¹

Maranhão MVM - Parkinson's Disease and Anesthesia

KEY WORDS - DISEASE: Neurologic, Parkinson's disease

A doença de Parkinson, primeiramente descrita por James Parkinson em 1817, é uma doença degenerativa do sistema nervoso central caracterizada pela depleção de dopamina nos gânglios da base¹⁻⁴. Trata-se da única doença neurodegenerativa passível de tratamento a longo prazo. Ocorre em todos os países, grupos étnicos e classes sócio-econômicas⁵. Como principais sinais os pacientes apresentam tremor, rigidez muscular, bradicinesia e progressiva instabilidade postural^{1,3}. Aproximadamente 1% da população norte-americana acima de 50 anos apresenta a doença, que é mais freqüente em indivíduos do sexo masculino (1,4:1), com discreta predominância entre os indivíduos de raça branca^{6,7}. Surpreendentemente 5% dos casos são observados entre 21 e 39 anos de idade. A cada ano surgem 50.000 novos casos de doença de Parkinson nos EUA⁷.

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão dos aspectos clínicos de maior interesse para o anestesiológico, bem como do manuseio anestésico desses pacientes.

* Trabalho realizado na Disciplina de Farmacologia - ICB - Universidade de Pernambuco (UPE), CET/SBA do Hospital de Restauração e Hospital Getúlio Vargas e do Serviço de Anestesia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz.

1. Professor Auxiliar da Disciplina de Farmacologia - ICB - UPE; Co-responsável pelo CET/SBA, Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz.

Apresentado em 03 de março de 1998

Aceito para publicação em 15 de maio de 1998

Correspondência para Dr. Március Vinícius M. Maranhão
Rua Manuel Bernardes, 134/702 - Madalena
50710-350 Recife, PE

© 1998, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

ETIOPATOGENIA

O sistema extrapiramidal, filogeneticamente mais antigo que o piramidal, é antes funcional que anatômico. É constituído de complexos grupamentos neuronais que não participam diretamente da produção do movimento voluntário, mas estão intimamente relacionados com outros níveis do sistema motor que controlam a atividade muscular⁸. Os núcleos caudado e lenticulado são seus principais componentes. O lenticulado é constituído pelo putâmen e globo pálido. O caudado e o putâmen constituem o neostriado. Participam ainda da formação do sistema extrapiramidal o núcleo subtalâmico de Luys, o núcleo rubro mesencefálico, a substância nigra mesencefálica e vários outros núcleos pontinos, bulbares, cerebelar e mesencefálicos. Todos atuam em íntima interação com o tálamo. Os principais neurotransmissores do sistema extrapiramidal são as catecolaminas (principalmente a dopamina) e a acetilcolina⁹. Serotonina, GABA e alguns neuropeptídeos são outros neurotransmissores do sistema extrapiramidal^{2,9}. As funções do pálido e do neostriado se relacionam-se com a manutenção do tono postural e ao controle dos automatismos locomotores, sobre os quais se executam movimentos voluntários⁹. A acetilcolina, o neurotransmissor excitatório dos interneurônios colinérgicos, tem sua atividade antagonizada pela dopamina e pelo GABA, os neuromediadores inibitórios¹⁰. A doença de Parkinson apresenta como principal característica a destruição de células nervosas contendo dopamina na substância nigra nos gânglios basais. Como resultado da degeneração dessas células, ocorre depleção de

dopamina nos gânglios da base. A dopamina é um neurotransmissor que atua inibindo o ritmo de descarga dos neurônios que controlam o sistema motor extrapiramidal. A depleção de dopamina resulta na diminuição da inibição do sistema motor extrapiramidal, permitindo uma ação predominantemente estimulante da acetilcolina^{2,11}. Vários mecanismos compensatórios atuam na fase inicial da doença de Parkinson. Entre eles se destacam a intensificação da síntese de dopamina pelos neurônios remanescentes, o aumento do número e sensibilidade dos receptores pós-sinápticos e o aumento da atividade de neurônios adrenérgicos sistêmicos¹²⁻¹⁴. Embora a etiologia da doença de Parkinson seja desconhecida, diversas causas tem sido aventadas, tais como encefalites, exposição a toxinas, manganês, CS₂, CN, metanol, tetrabenzina, intoxicação por dióxido de carbono, ingestão crônica de drogas (fenotiazínicos, butirofenonas, reserpina, metildopa, carbonato de lítio), tumores do sistema nervoso central, trauma do SNC e infecção viral.

Em 1982, um grupo de jovens viciados em drogas, na Califórnia, desenvolveu subitamente sintomas parkinsonianos. A causa foi relacionada a substância 1-metil-4 fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), que foi encontrada como contaminante em uma preparação que pretendia ser um análogo da meperidina^{2,3,11,15}. A MPTP causa lesão total da substância nigra, com destruição irreversível dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais, produzindo um estado semelhante a doença de Parkinson. Uma outra hipótese, para esta doença degenerativa, seria a ocorrência de reações oxidativas, com produção de radicais livres altamente tóxico para os tecidos. Quando o parkinsonismo é de etiologia desconhecida (idiopático) é chamado de primário e quando apresenta uma causa definida é chamado de secundário^{6,9-11,16,17}.

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Tremor, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural são os sinais clássicos

da doença, que são acompanhados de um declínio da função intelectual. Os tremores de cerca de quatro a seis ciclos por segundo, mais freqüentes em repouso, são exacerbados por estresse emocional, sendo menos intensos durante atividade voluntária, concentração e sono. Embora possa comprometer ambos os membros superiores em uma fase tardia da doença, o tremor geralmente é restrito a um membro, tornando-se generalizado posteriormente. Em alguns pacientes o tremor é ausente (30% dos pacientes), sendo o único sinal da doença em 10% dos casos^{2,3,6,10,16-18}. A rigidez muscular, que aparece inicialmente nos músculos do pescoço, é responsável pela característica da postura fletida observada. O mais incapacitante sintoma do parkinsonismo é a bradicinesia, manifestada por movimento voluntário mais lento e uma redução dos movimentos automáticos como o movimentar dos braços ao caminhar^{2,3,11,19}. A marcha é caracterizada por passadas curtas e arrastadas, insegura, apresentando dificuldade para parar e tendência para cair. Existe dificuldade para o paciente levantar-se da posição sentada e começar a caminhar. Curiosamente, contudo, a efetiva atividade voluntária pode brevemente ser recuperada durante uma emergência (por exemplo, o paciente é capaz de pular para o lado para evitar um acidente com um veículo).

O diagnóstico clínico é freqüentemente simples. O paciente tem uma relativa imobilidade facial com aumento da abertura palpebral, pestanejar infreqüente, blefaroespasma e expressão facial fixa (sem modificação, por exemplo durante emoções). Seborréia no couro cabeludo e face é freqüente. Tremor pode estar presente na boca, cabeça, queixo, lábios e membros inferiores^{2,11}. Salivação abundante, provavelmente devido a dificuldade de deglutição, voz suave e pobremente modulada, lentificação dos movimentos voluntários, dificuldade nos movimentos alternados finos e rápidos e micrografia são achados freqüentes. Não existe perda da força muscular. Podem estar presente ainda hipotensão arterial ortostática, redução da

capacidade vital, levando a complicações pulmonares, alucinações visuais e tácteis, disfunção vesical, anormalidade pupilar, espasmo diafragmático e laringoespasma. Depressão mental pode ser intensa suficiente para ser necessário o uso de medicação antidepressiva. Demência é freqüente na fase tardia (20% dos pacientes) ^{2,3,6,10,11,16}.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com a paralisia supranuclear progressiva, atrofia multissistêmica, doença de Alzheimer com características extrapiramidais, efeitos colaterais dos neurolépticos, processos infecciosos pós-encefalíticos, processos metabólicos (doença de Wilson) e tremor essencial benigno ²⁰.

DROGAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

A concentração de dopamina, normalmente elevada nos gânglios da base do cérebro, encontra-se reduzida no parkinsonismo e as tentativas farmacológicas de restaurar a atividade dopaminérgica com levodopa e agonistas dopaminérgicos tem sido bem sucedidas no alívio de muitas características clínicas da doença. Uma abordagem alternativa, porém complementar, tem sido a de restaurar o equilíbrio normal das influências colinérgicas e dopaminérgicas sobre os gânglios da base por meio de drogas antimuscarínicas ¹⁵.

A seguir apresentaremos uma revisão dos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicas das principais drogas utilizadas no tratamento da doença de Parkinson, que podem influenciar a conduta anestésica.

Levodopa

Diferentemente da dopamina, a levodopa penetra rapidamente no cérebro, onde é descarboxilada a dopamina. Quimicamente, a L-dopa é a L-3,4-diidroxifenilalanina, precursor metabólico imediato da dopamina. A levodopa é formada a partir da L-tirosina, como um inter-

mediário na síntese enzimática de catecolaminas. A dopamina é sintetizada diretamente a partir da levodopa sob a ação de uma enzima citoplasmática, a descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos. A levodopa é o isômero levógiro da dopa ^{2,11,15,19,21}. Os receptores dopaminérgicos são classificados de acordo com diversas características bioquímicas e farmacológicas. Eles foram subdivididos, por exemplo, de acordo com sua ligação ou não a uma adenilciclase. O monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) é formado pela ativação dessa ciclase e pode ser responsável pela mediação de certas respostas tecidualmente específicas à dopamina. Outras respostas à dopamina aparentemente não envolvem a estimulação da adenilciclase e acúmulo de AMPc. A designação de D1 foi proposta para os receptores que estimulam a adenilciclase e D2 para aqueles que não o fazem. Os receptores dopaminérgicos do tipo D1 localizam-se na zona compacta da substância nigra e pré-sinápticamente em axônios estriados provenientes de neurônios corticais e de células dopaminérgicas na substância nigra. Os receptores D2 pós-sinápticos localizam-se em neurônios estriados e os pré-sinápticos em axônios da substância nigra pertencentes a neurônios dos gânglios da base. Os benefícios das drogas dopaminérgicas antiparkinsonianas parecem depender principalmente da estimulação dos receptores D2, mas a estimulação dos receptores D1 também pode ser necessária para o benefício máximo. Agonistas dopaminérgicos ou derivados do ergot (agonistas parciais), como a bromocriptina e lergotrina, que são potentes estimuladores do receptor D2, tem propriedades antiparkinsonianas, enquanto certos bloqueadores da dopamina que são antagonistas D2 seletivos podem induzir parkinsonismo ^{2,9,11,15,19,21}.

A levodopa é rapidamente absorvida pelo intestino delgado, mas sua absorção depende da taxa de esvaziamento e pH gástrico ^{2,9,11,21}. Os alimentos retardam o aparecimento da levodopa no plasma. Além disso, certos aminoácidos dos alimentos ingeridos podem com-

petir com a droga pela absorção intestinal e pelo transporte do sangue até o cérebro. As concentrações plasmáticas geralmente atingem o máximo entre uma e duas horas após uma dose oral e a meia-vida plasmática fica geralmente entre uma e três horas, embora varie consideravelmente de indivíduo para indivíduo^{2,11,15,19,21}. O comprimido de liberação prolongada apresenta absorção gradativa e contínua em quatro a seis horas. A levodopa não se liga a proteínas plasmáticas. A dose usual diária é de 3 a 8 g, por via oral, geralmente dividida em quatro tomadas^{2,11,10,21}. Uma ótima resposta terapêutica pode demorar um a seis meses em alguns pacientes. A resposta terapêutica da levodopa diminui após dois a seis anos, refletindo a aceleração do processo degenerativo e contínua perda dos neurônios nigroestriatais com diminuição da capacidade de estocar dopamina¹⁰. A descontinuação abrupta da terapia com levodopa pode resultar no retorno dos sintomas da doença de Parkinson¹⁰. Por esta razão, a levodopa deverá ser mantida no período pré e pós operatório. Cerca de dois terços da dose aparecem na urina como metabólitos dentro de 8 horas após uma dose oral, sendo encontradas também pequenas quantidades no liquor e nas fezes, apresentando como principais metabólitos o ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (ácido homovanílico, HVA) e o ácido diidroxifenilacético (DOPAC). Alguns metabólitos podem colorir a urina de vermelho. Infelizmente, apenas cerca de 1-3% da levodopa administrada chega efetivamente a penetrar inalterada no cérebro, sendo o restante metabolizada extracerebralmente (no lúmen do estômago e intestinos e na primeira passagem através do fígado), predominantemente a dopamina, que não atravessa a barreira hematoencefálica. Isto indica que, quando usada isoladamente, a levodopa tem que ser administrada em grande quantidade¹⁰. Todavia, quando é utilizada em combinação com um inibidor da dopa descarboxilase, que não atravessa a barreira hematoencefálica, seu metabolismo periférico diminui, seus níveis plasmáticos aumentam, sua meia vida é mais longa e há mais

dopa disponível para penetrar no cérebro.

A administração concomitante de um inibidor periférico da dopa descarboxilase pode diminuir em aproximadamente 75% as necessidades diárias de levodopa com conseqüente diminuição de efeitos colaterais^{2,3,9,11,15-17,21}. Os inibidores da dopa descarboxilase mais utilizados são a carbidopa e a benserazida.

A levodopa ultrapassa a barreira hematoencefálica, sendo descarboxilada pela ação da dopa descarboxilase em dopamina. Com isto, restauram-se as reservas desse neurotransmissor que se encontra diminuído. A levodopa é convertida em dopamina nos neurônios nigroestriatais.

Com exceção daqueles pacientes alérgicos a carbidopa e a benserazida, a levodopa deve sempre ser administrada em associação com os inibidores da descarboxilase, os quais não atravessam a barreira hematoencefálica, impedindo a conversão prematura da levodopa em dopamina nos tecidos periféricos^{2,3,9-11,15,21}.

Os pacientes com doença de Parkinson que são tratados com levodopa podem apresentar efeitos colaterais decorrentes de seu uso. Estes efeitos são reversíveis e dose dependente. Provavelmente o aumento da formação periférica de catecolaminas, principalmente dopamina, e no sistema nervoso central, são responsáveis por estes efeitos^{2,9,11,15,21}.

As alterações gastrointestinais mais precocemente observadas, devido a terapêutica com levodopa, são anorexia, náusea e vômitos que ocorrem em aproximadamente 80% dos pacientes. Náusea e vômito provavelmente refletem a estimulação induzida pela dopamina nos quimiorreceptores dopaminérgicos da zona do gatilho emetizante. As drogas antieméticas (droperidol e metoclopramida) não estão indicadas, pois interferem com a ação da dopamina nos gânglios da base (bloqueiam os receptores dopaminérgicos no SNC). Não encontramos contra-indicação ao uso dos antagonistas do receptor tipo 3 da serotonina como o ondansetron. Esses efeitos adversos podem ser diminuídos administrando-se a droga em doses

fracionadas, com as refeições ou imediatamente após, e aumentando-se lentamente a dose diária total; antiácidos administrados 30-60 minutos antes da levodopa também podem ser benéficos. O uso contínuo da levodopa provoca tolerância a estes efeitos, que tendem a desaparecer. Quando a levodopa é dada em combinação com a carbidopa para reduzir seu metabolismo extracerebral, os efeitos adversos gastrointestinais são muito menos freqüentes, ocorrendo em menos de 20% dos casos, de modo que os pacientes podem tolerar doses mais altas. Diarréia e constipação têm sido relatado^{2,3,9-11,15,21}.

Movimentos anormais involuntários são os efeitos colaterais mais comuns com o uso da levodopa, aparecendo em aproximadamente 50% dos pacientes em um período de um a quatro meses após o início do tratamento. Esta incidência aumenta para 80% dos pacientes após um ano de uso da droga. Estão relacionados com a dose, mas há uma considerável variação individual na dose necessária para produzi-los. As discinesias parecem ocorrer mais comumente em pacientes que fazem uso de levodopa combinada a um inibidor periférico da descarboxilase que naqueles que recebem tão somente a levodopa. Estes movimentos involuntários ocorrem na face, língua, braços, pernas e tronco. Raramente movimentos respiratórios anormais podem produzir alterações na ventilação, provavelmente devido a discinesias do diafragma e músculos intercostais. Não existe desenvolvimento de tolerância para este efeito colateral. Estes movimentos involuntários podem ser abolidos ou reduzidos com a diminuição da dose de levodopa ou administração de piridoxina, porém ambas as condutas diminuem também a eficácia terapêutica do fármaco. O ideal é a titulação da dose procurando o efeito terapêutico máximo enquanto diminui a ocorrência deste efeito colateral^{2, 3,9-11,15,19,21}.

Distúrbios comportamentais caracterizados por confusão mental, depressão, ansiedade, agitação, insônia, sonolência,

pesadelos, euforia, podendo progredir até delírio, ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes. Esses efeitos são mais comuns em pacientes que fazem uso da levodopa em combinação com um inibidor da descarboxilase que naqueles que tomam levodopa isoladamente, presumivelmente por serem atingidos níveis mais elevados no cérebro. Eles podem ser precipitados por uma doença intercorrente ou uma cirurgia. O único tratamento consiste em reduzir a dose da droga ou suspendê-la, se necessário. Conduta hipersexual pode refletir uma ação da levodopa no hipotálamo. Pacientes idosos recebendo combinação de levodopa e anticolinérgicos são particularmente vulneráveis a desenvolverem distúrbios psiquiátricos^{2,3,9-11,15,19,21}.

As alterações cardiovasculares associados ao uso de levodopa refletem a estimulação alfa e beta adrenérgica decorrente do aumento da concentração plasmática de dopamina. Altos níveis de dopamina podem causar vasoconstrição.

As disritmias cardíacas, taquicardia sinusal, extrassístole atrial e ventricular, fibrilação atrial e taquicardia ventricular, embora raras, tem sido associadas à terapia com levodopa. Provavelmente os efeitos beta-adrenérgicos da dopamina sobre o coração contribuam para a ocorrência deste efeito colateral, embora a relação causa e efeito não tenha sido bem documentadas. Pacientes com distúrbios de condução ou doença coronariana prévia são mais propensos a desenvolver disritmias em associação com levodopa. O uso concomitante da levodopa com inibidores da descarboxilase diminui significativamente o aparecimento desses distúrbios de ritmo. Propranolol é um efetivo tratamento para disritmias cardíacas nesses pacientes^{2,3,9-11,15,21}.

De causa desconhecida, 30% dos pacientes desenvolvem hipotensão ortostática no início do tratamento. Como resultado, alguns pacientes apresentam vertigem e raramente síncope. A hipotensão ortostática torna-se menos acentuada com o uso contínuo da droga. A

dopamina proveniente da metabolização da levodopa pode deslocar a noroadrenalina dos terminais simpáticos periféricos e interferir com a transmissão adrenérgica. Rubor transitório é comum na terapêutica com levodopa. Hipertensão arterial pode ocorrer especialmente na presença de inibidores não seletivos da monoamina oxidase, simpaticomiméticos ou com doses maciças de levodopa ^{2,3,9-11,15,16,21}.

Baixos níveis plasmáticos de dopamina aumentam o fluxo sangüíneo renal, o ritmo de filtração glomerular e a excreção de sódio. A liberação de renina é reduzida durante a terapia com levodopa. Pequena elevação transitória da uréia pode ocorrer, e pode ser controlada pelo aumento da ingestão de fluidos ¹⁰.

A dopamina inibe a secreção de prolactina, provavelmente por estimular a liberação do fator inibidor de prolactina. A liberação do hormônio do crescimento que ocorre em resposta a administração de levodopa em pacientes hígidos é mínima ou ausente em paciente com doença de Parkinson. Na verdade, sinais de acromegalia ou diabetes melito não ocorrem em pacientes tratados cronicamente com levodopa. Altas doses de levodopa podem causar hipocalcemia associada com aumento nos níveis plasmáticos de aldosterona ^{10,15,21}.

A midríase pode ocorrer e precipitar um ataque de glaucoma agudo em alguns pacientes. Outros efeitos adversos relatados, ainda que raramente, incluem diversas discrasias sangüíneas: teste de Coombs positivo com evidências de hemólise; ondas de calor; agravamento ou precipitação da gota; anormalidades do olfato e paladar; coloração marrom da saliva, urina ou secreções vaginais; priapismo; e ligeiras - geralmente transitórias - elevações da uréia sangüínea e das transaminases séricas, fosfatase alcalina e bilirrubinas. Metabólitos urinários da levodopa podem causar resultados falso-positivos no teste para cetoacidose ^{2,9,11,15,21}.

A levodopa está contra-indicada em pacientes psicóticos, pois pode exacerbar o distúrbio mental. A droga também é contra-indicada em pacientes com glaucoma de ângulo

fechado; mas os portadores de glaucoma de ângulo aberto crônico podem fazer uso da levodopa se a pressão intra-ocular estiver bem controlada e puder ser monitorizada. O melhor meio de administrar levodopa a pacientes cardiopatas é em combinação com a carbidopa, mas ainda assim há um pequeno risco de disritmias cardíacas. Os pacientes com úlcera péptica ativa também têm de ser tratados com cuidado, pois já houve ocasionalmente sangramentos gastro-intestinais com o uso da levodopa. Por ser a levodopa precursora da melanina cutânea e supostamente poder ativar um melanoma seu uso deve ser evitado em pacientes com história de melanoma ou lesões cutâneas suspeitas não diagnosticadas ^{2,9,11,15,21}.

Administração venosa de levodopa em animais de experimentação reduziu a CAM do halotano. Acredita-se que a dopamina, atuando como um neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central, seja responsável por este efeito. A administração crônica de levodopa em animais não altera a CAM do halotano ²².

Interações medicamentosas podem ocorrer em pacientes tratados com levodopa, resultando em um aumento ou diminuição dos efeitos terapêuticos. Assim temos:

Drogas Antipsicóticas - Drogas antipsicóticas, como as butirofenonas e fenotiazínicos, podem antagonizar os efeitos da dopamina; por esta razão, estas drogas não deverão ser administradas na doença de Parkinson. A administração de droperidol em pacientes tratados com levodopa pode produzir intensa rigidez muscular e edema agudo de pulmão, refletindo provavelmente um súbito antagonismo a dopamina. O droperidol também pode causar estimulação extrapiramidal em pacientes hígidos. Metoclopramida também interfere com a atividade da dopamina ^{2,9-11,15,21,23}.

Inibidores da Monoamina Oxidase - Inibidores da monoamina oxidase não seletivos interferem com a inativação de catecolaminas, incluindo a dopamina. Como resultado, essas drogas podem provocar acentuados efeitos

periféricos e no sistema nervoso central. Os IMAO devem ser suspensos pelo menos 14 dias antes do uso de levodopa. Hipertensão e hipertermia são efeitos observados com a administração simultânea dessas drogas ^{2,9,11}.

Anticolinérgicos - Atuam sinergicamente com levodopa no tratamento de alguns sintomas associados à doença de Parkinson, principalmente o tremor. Altas doses de anticolinérgicos, contudo, pode dificultar o esvaziamento gástrico, diminuindo a absorção de levodopa ^{2,9,11,21}.

Metildopa - Possui fraca atividade inibitória da dopa descarboxilase, podendo potencializar a ação da levodopa no sistema nervoso central, incluindo efeito antiparkinsoniano, emético e hipotensivo ¹⁰.

Piridoxina - A descarboxilação da levodopa é catalisada pela enzima dopa descarboxilase dependente da piridoxina. Assim, as doses de piridoxina que estiveram apenas ligeiramente acima das necessidades dietéticas recomendadas aumentam o metabolismo extracerebral da levodopa. Em conseqüência, quando administrada juntamente com a levodopa, a piridoxina pode reverter totalmente seu efeito terapêutico ou reduzir prontamente seus efeitos colaterais tóxicos, dependendo das circunstâncias clínicas. Os pacientes devem estar a par do fato de que a piridoxina está presente em muitas preparações multivitamínicas, em quantidades superiores a 5 mg ^{9-11,21}.

O uso de levodopa durante a gravidez pode provocar efeitos adversos no feto. No entanto os benefícios potenciais podem justificar seu uso em gestantes, apesar do risco (Risco da gravidez-C-FDA).

Carbidopa

A carbidopa é um inibidor periférico da dopa descarboxilase. A atividade da enzima não é alterada no sistema nervoso central porque a carbidopa não atravessa a barreira hematoencefálica. A administração de carbidopa associada à levodopa leva a um aumento periférico

da levodopa, facilitando sua penetração no sistema nervoso central onde é convertida em dopamina. É absorvida em cerca de 40 a 70% da dose oral. Tem moderada ligação protéica de 36%. Apresenta limitada biotransformação; a excreção é renal, sendo 30% em 24 horas, sob a forma inalterada. A meia-vida da carbidopa está entre uma e duas horas. Com a associação ocorre elevada concentração de levodopa e aumento da meia vida de eliminação, permitindo uma redução em aproximadamente 75% na dose de levodopa, diminuindo, conseqüentemente, a incidência de efeitos colaterais devido a excessiva concentração plasmática de dopamina (náuseas, vômitos e disritmias cardíacas). O antagonismo ao efeito terapêutico da levodopa pela piridoxina não aparece com a utilização da carbidopa. A incidência de discinesias e distúrbios do comportamento não são influenciados pela carbidopa. Administrada isoladamente a carbidopa não possui atividade farmacológica ^{10,21}.

Benserazida

A benserazida é outro inibidor periférico da dopa descarboxilase. É rapidamente absorvida por via oral (cerca de 60%), sendo biotransformada no fígado e a maior parte é excretada na urina nas primeiras 6 horas, sob forma de metabólitos. A benserazida age principalmente através de seu metabólito triidroxibenzilhidrazina ²¹.

Agonistas dopaminérgicos

As enzimas responsáveis pela síntese da dopamina encontram-se esgotadas no cérebro de pacientes parkinsonianos e as drogas que agem diretamente sobre os receptores dopamínicos podem, portanto, ter um efeito benéfico adicional àquele da levodopa. Ao contrário desta, os agonistas dopaminérgicos não necessitam de conversão enzimática a um metabólito ativo, não tem metabólitos potencialmente tóxicos e não competem com outras substâncias pelo transporte ativo pelo sangue e

através da barreira hematoencefálica. Além disso, as drogas que afetam especificamente certos receptores dopamínicos (porém não todos eles) podem ter efeitos adversos mais limitados que a levodopa. Há vários agonistas dopaminérgicos com atividade antiparkinsoniana. Alguns deles, como apomorfina, piribedil e lergotrila, têm efeitos adversos tão graves que não podem ser usados clinicamente.

Bromocriptina

Alguns derivados do ergot são agonistas da dopamina e tem sido utilizados no tratamento do parkinsonismo. Diferentemente de outras drogas dopaminérgicas, eles parecem ser agonistas parciais em receptores dopamínicos D2 pré-sináptico^{2,9,11,15,21}. A bromocriptina é a mais largamente utilizada dessas drogas. Esta droga é também utilizada no tratamento de doenças endócrinas, tais como galactorréia, hiperprolactinemia e acromegalia, mas em doses mais baixas que aquelas necessárias para o controle do parkinsonismo¹⁰. A eficácia da bromocriptina no tratamento da acromegalia reflete o efeito paradoxal inibidor dos agonistas dopaminérgicos na secreção do hormônio do crescimento¹⁰. A bromocriptina também suprime o excesso de secreção de prolactina associada ao aumento da secreção de hormônio do crescimento^{2,9,11,15,21}. Como são necessárias altas doses de bromocriptina no tratamento da doença de Parkinson, a droga é utilizada em pequenas doses associada à terapêutica com levodopa. A absorção de bromocriptina no trato gastrointestinal é rápida, porém incompleta^{2,9,11,15,21}. Apresenta extenso metabolismo hepático de primeira passagem (somente 6% atinge a circulação sanguínea). A taxa de ligação protéica é de 90 à 96%. O início de efeito antiparkinsoniano, em dose única, é de 30 a 90 minutos, a concentração plasmática máxima é atingida em uma a três horas^{2,9,11,21}. Menos que 10% da droga inalterada ou em metabólitos inativos é excretada pela urina e 90 a 95% por via biliar^{2,9,11,21}.

Anorexia, náuseas e vômitos são particularmente comuns ao ser iniciada a terapia com bromocriptina e podem ser reduzidos administrando-se a medicação às refeições. Outros efeitos gastrointestinais adversos incluem constipação, dispepsias e sintomas sugestivos de esofagite de refluxo. Também já foram relatados sangramentos de ulcerações pépticas^{2,9-11,15,21}.

A hipotensão postural é bastante comum, especialmente no início da terapia. Um vasoespasmó digital indolor é uma complicação do tratamento prolongado e pode ser revertido diminuindo-se a dose. Disritmias cardíacas também podem ocorrer com o uso de bromocriptina, sendo uma indicação de suspensão do tratamento^{2,9-11,15,21}.

Movimentos anormais semelhantes àqueles ocasionados pela levodopa podem ser produzidos pela bromocriptina. O tratamento consiste na redução da dose total das drogas dopaminérgicas administradas^{2,9-11,15,21}.

Confusão mental, alucinações, delírios e outras reações psiquiátricas são complicações estabelecidas do tratamento dopaminérgico do parkinsonismo. Eles são mais comuns e graves com o uso da bromocriptina que da própria levodopa. Tais efeitos regredem com a retirada da medicação^{2,9,11,15,21}.

Cefaléia, congestão nasal, infiltrados pulmonares e eritromegalia são outros efeitos colaterais relatados com a bromocriptina. A eritromegalia consiste em pés vermelhos, doloridos, sensíveis e edemaciados, ocasionalmente também as mãos, associados por vezes à artralgia; vertigem tem sido relatada; os sinais e sintomas regredem alguns dias depois da bromocriptina. Assintomática elevação das transaminases séricas e fosfatase alcalina podem estar presente^{9-11,15,21}.

A bromocriptina é contra-indicada em pacientes com história de doença psiquiátrica ou recente infarto do miocárdio. Também é melhor evitá-la em pacientes com doença vascular periférica ou úlcera péptica^{9,11,15,21}.

Mesilato de pergolida

É um agonista dopaminérgico que estimula diretamente os receptores dopaminérgicos D1 e D2^{11,15}. A droga pode beneficiar os pacientes que não fazem uso de levodopa e também prolonga a resposta à levodopa em pacientes com flutuações^{11,15,21}. Tende a perder sua eficácia com o tempo, provavelmente devido à sub-regulação dos receptores dopa-mínicos. Apresenta boa absorção, início de ação em 30 minutos, duração de efeito de 4 à 8 horas e excreção renal. Apresenta maior potência (10 a 100 vezes) e meia vida mais prolongada do que a bromocriptina. A ligação às proteínas plasmáticas chega a 90%^{11,21}. Seus efeitos cola-terais são freqüentes no início do tratamento e semelhantes aos da bromocriptina. Em conjunto com a levodopa, exacerba as discinesias, alucinações e confusão mental^{11,21}. Recomenda-se cautela em pacientes propensos a disritmias cardíacas, pois há evidências de significativo aumento de episódios de contração atrial prematura e taquicardia sinusal. A diminuição do fluxo salivar contribui para o desenvolvimento de cárie, doença periodontal, candidíase oral e desconforto^{11,21}.

Lisurida

Assim como a bromocriptina é um agonista D2. Além disso a lisurida estimula os receptores serotaminérgicos, o que pode ser responsável por sua maior capacidade de causar alucinação e outros efeitos psiquiátricos colaterais. Em virtude de sua hidrossolubilidade, a lisurida pode contribuir para o tratamento de parkinsonismo em pacientes com incapacidade de tomar medicações orais (como após grandes cirurgias); também pode ser administrada como uma infusão a longo prazo^{2,11,21}.

Inibidores da monoamina oxidase

Foram distinguidos dois tipos de monoamina oxidase. A monoamina oxidase A

metaboliza noradrenalina e serotonina e a monoamina oxidase B metaboliza a dopamina. A selegilina (deprenil, fenilisopropil-N-metilpropinilamina), uma inibidora seletiva da monoamina oxidase B, retarda a metabolização intracerebral da dopamina, intensificando e prolongando o efeito antiparkinsoniano da levodopa, possibilitando a redução de sua dose^{2,9-11,15,19}. A absorção por via oral é rápida e completa. Atinge o pico de concentração plasmática em meia a duas horas^{11,21}. A duração do efeito depende do tempo de regeneração da MAO B. Possui meia vida de cerca de 39 horas (16 a 69 horas), sendo que 95% dos metabólitos são encontrados na urina após 48 horas. A selegilina produz três metabólitos: L-metanfetamina, L-anfetamina e N-desmetilselegilina. A MAO B é inibida quando a selegilina se liga covalentemente e estequiometricamente à isoaloxazinaflavinadenina dinucleotídeo (FAD), em seu centro ativo^{11,21}. A dose de selegilina recomendada para o tratamento do parkinsonismo, suficiente para bloquear a MAO B, não altera significativamente a atividade da MAO A. Em doses maiores, torna-se um inibidor não seletivo de todas as monoamina oxidases, podendo ocorrer reações hipertensivas mediadas por bloqueio da MAO A. A selegilina, ou seus metabólitos, pode atuar através de outros mecanismos para aumentar a atividade dopaminérgica, interferindo, inclusive, com a recaptção da dopamina na sinapse. Os efeitos colaterais mais freqüentes são insônia, alterações do humor, náusea, vômito e vertigem. Outros efeitos incluem ansiedade, blefaroespasma, visão turva, constipação ou diarreia, calafrios, erupções cutâneas, cefaléia, angina, disritmias, bradicardia, hipertensão arterial, hipotensão arterial ortostática, edema periférico, efeitos extrapiramidais e hipertrofia prostática^{10,11}. Pode ocorrer elevação das enzimas hepáticas. A selegilina pode potencializar os efeitos colaterais da levodopa, tais como discinesias, náuseas, hipotensão ortostática, confusão mental e alucinação. A dose de levodopa deve ser reduzida 2-3 dias após o início do tratamento

com a selegilina. O uso concomitante com IMAO não seletivos pode produzir excitação, rigidez muscular, hipertensão arterial e raramente pode surgir quadro mais grave fatal. Com base no observado com outros IMAO, recomenda-se cautela com uso de meperidina, alfentanil e fentanil, nas 2-3 semanas seguintes a selegilina. Outros analgésicos opióides como a morfina, podem ser utilizados cautelosamente. Deve-se ter cuidado com o uso da selegilina em pacientes com insuficiência renal ou hepática grave, afecções graves do sistema cardiovascular, glaucoma de ângulo fechado, tireotoxicose e presença de psicose^{2,9-11,15,19,21}. É interessante enfatizar que a menor incidência de doença de Parkinson em fumantes parece ser por inibição da monoamino oxidase B, produzida pelo fumo¹⁰. Apresenta risco C na gravidez (FDA).

Amantadina

Verificou-se que a amantadina, uma droga antiviral, usada para profilaxia contra a infecção pelo influenza tipo A2, possui propriedades antiparkinsonianas¹¹. Seu modo de ação no parkinsonismo não foi estabelecido, mas ela pode potencializar a função dopaminérgica influenciando a síntese, liberação ou recaptação de dopamina. Já foi documentada a liberação de catecolaminas a partir de reservas periféricas. Apresenta absorção rápida e completa no trato gastrointestinal^{2,3,9-11,15,21}. A taxa de ligação protéica é 67% com função renal normal e 59% em pacientes renais dependentes de hemodiálise. Concentrações plasmáticas máximas de amantadina são obtidas 1-4 horas após uma dose oral. A meia vida plasmática fica entre duas e quatro horas. Praticamente não sofre biotransformação, sendo a maior parte da droga excretada sob a forma inalterada na urina¹¹. Pacientes nefropatas possuem maior meia vida de eliminação¹⁰. A rapidez de eliminação depende do pH urinário. A alcalinização aumenta os níveis plasmáticos. Distribui-se amplamente em todos os tecidos, principalmente pulmão, cérebro e fígado, sendo também excre-

tada no leite materno¹¹. A amantadina apresenta diversos efeitos indesejáveis sobre o sistema nervoso central, os quais podem ser revertidos suspendendo-se a droga. Eles incluem inquietação, depressão, irritabilidade, insônia, agitação psicomotora, alucinações e confusão mental, principalmente em associação com anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos e fenotiazínicos^{2,3,9,11,15,21}. O uso concomitante com álcool pode provocar hipotensão ortostática. A associação com levodopa aumenta sua eficácia como antiparkinsoniano, mas em paciente com história de psicose não se recomenda essa associação. O uso de doses excessivas pode produzir psicose tóxica aguda. Convulsões foram observadas com doses várias vezes mais alta que as recomendadas. Podem ocorrer reações dermatológicas como, por exemplo, levedo reticulares (descoloramento purpúreo e reticulado na pele), que é comum em pacientes que receberam a droga por mais de um mês. O edema periférico, outra complicação bem reconhecida, não se acompanha de sinais de acometimento cardíaco, hepático ou renal e responde aos diuréticos. Outras reações adversas incluem cefaléia, cardiopatia congestiva, hipotensão postural, retenção urinária e alterações gastrointestinais (anorexia, náuseas, constipação e boca seca)^{2,9-11,15,21}. O risco na gravidez é C (FDA).

Anticolinérgicos

A acetilcolina está envolvida na gênese da doença de Parkinson. Age nos interneurônios estriatais (núcleo caudado e putâmen), onde exerce função excitatória. Ao mesmo tempo, a dopamina age nos neurônios nigroestriatais, exercendo ação inibitória. Embora os neurônios colinérgicos não estejam lesados na doença de Parkinson, a diminuição da dopamina faz com que haja uma hiperatividade funcional do sistema colinérgico. É desse desequilíbrio entre a ação da dopamina e da acetilcolina que surge a sintomatologia do parkinsonismo. Logo uma outra linha de tratamento para o parkinsonismo

é a diminuição da atividade colinérgica, a fim de reequilibrar esses sistemas excitatórios (colinérgico) e inibitório (dopaminérgico). São comumente utilizados os compostos piperidil (trixifenidil) e seus análogos, bem como os derivados do tropanol, como a benzotropina^{2,9-11,19,21}.

Triexifenidil

O triexifenidil é o protótipo do grupo e possui qualitativamente as mesmas propriedades da atropina. Após administração oral o produto sofre rápida e quase completa absorção intestinal. Concentrações plasmáticas máximas são alcançadas entre uma e duas horas após a dose oral, e a meia-vida de eliminação está entre 10 e 12 horas^{2,9-11,21}.

O metabolismo hepático da droga tem sido pouco estudado. Três metabólitos hidroxilados são encontrados na urina; 72 horas após a administração, cerca de 56% da dose administrada são excretadas sob a forma de metabólitos hidroxilados, sendo dois terços na forma livre¹¹. É muito menos eficaz que a levodopa. Entre os sintomas secundários do parkinsonismo, os agentes anticolinérgicos melhoram a sialorréia excessiva, inibindo a secreção salivar. Seus efeitos colaterais podem ser potencializados por todas as drogas que possuem propriedades atropínicas, como os antiespasmódicos e antidepressivos tricíclicos com atividade anticolinérgica, bem como fenotiazínicos e anti-histamínicos^{2,3,9,11,21}. A maioria dos efeitos colaterais dos anticolinérgicos está relacionada com o bloqueio da atividade colinérgica central e periférica. Podemos observar midríase com turvação da visão, boca seca, anidrose, hipertermia, taquicardia, hipotensão postural, constipação, urgência e retenção urinária^{2,9-11,21}. Confusão mental, alucinação, sonolência e psicose acontecem nos pacientes com mais de 70 anos e são determinados pela ação antimuscarínica central. A intoxicação aguda traduz-se por taquicardia com midríase parálitica, astenia, cefaléia e, sobretudo, agitação com delírio e alucinação, podendo evoluir para o coma. Os

anticolinérgicos estão contra-indicados nos pacientes com megacólon, adenoma prostático e glaucoma de ângulo fechado^{2,9,11}. A suspensão brusca do fármaco deve ser evitada em razão do risco de estado confusional e desidratação^{2,9,11,21}.

Terapêutica adjuvante

A terapêutica adjuvante do parkinsonismo inclui antiemético, preferentemente os antagonistas do receptor tipo 3 da serotonina (ondansetron), laxativos, antidepressivos, propranolol para tratamento do tremor e metilfenidato para os sintomas sensitivos^{17,24-26}. Existem evidências de que a eletroconvulsoterapia e a privação do sono possam ser úteis em casos selecionados^{18,27}. O uso do lítio, proposto para as distonias dolorosas, deve ser feito com cautela, devido a possibilidade de agravamento de sintomas parkinsonianos²⁸. As justificativas do uso desses fármacos baseiam-se em suas propriedades farmacodinâmicas, mas poucos foram submetidos a estudos comparativos que evidenciassem sua real utilidade.

Outras abordagens experimentais

Foi sugerido um papel terapêutico para a vitamina E, um removedor de radicais livres, no retardo da progressão da doença. Um grande estudo multicêntrico recente não encontrou nenhuma evidência de benefícios com o uso diário de tocoferol (2000 UI)¹⁵.

Em primatas não humanos com parkinsonismo induzido experimentalmente, o tratamento com gangliosídeos GM1 aumentou os níveis de dopamina no estriado e intensificou a inervação dopaminérgica¹⁵.

A cirurgia estereotáxica, que consiste em lesões produzidas por eletrocoagulação ou congelamento no núcleo ventrolateral do tálamo, pode beneficiar alguns pacientes selecionados, como os portadores de tremor unilateral¹⁵.

O efeito do transplante de tecido

dopaminérgico (tecido medular supra-renal autólogo ou tecido da substância nigra fetal) está sendo estudado atualmente. Os resultados ainda são conflitantes e não se tem certeza quanto aos benefícios de tais procedimentos ¹⁵.

MANUSEIO ANESTÉSICO DO PACIENTE COM DOENÇA DE PARKINSON

Um aspecto extremamente importante na diminuição da morbidade e mortalidade per e pós-operatória no paciente portador de doença de Parkinson é uma rigorosa avaliação pré-operatória. Pertencem, em sua grande maioria, ao grupo geriátrico e poderão apresentar outras doenças associadas que devem ser exaustivamente investigadas, tais como hipertensão arterial, coronariopatia, doença valvular, doença vascular periférica, diabetes melito, DPOC, infecção pulmonar aguda, câncer, anemia e hipertrofia prostática ^{6,29}.

Na avaliação pré-anestésica deve ser observado o nível de consciência e comunicação (confusão mental, agitação, alucinação visual e tátil e demência são freqüentes no paciente parkinsoniano), estado nutricional (nos estágios avançados pode ocorrer desnutrição pela dificuldade de se alimentar), coloração de pele e mucosas, perfusão periférica, condições de acesso venoso, intensidade da rigidez e tremor, presença de disfagia, grau de cooperação a instruções como respirar profundamente, tossir e expectorar ^{6,29}. O anestesiológico deve ainda avaliar a presença de rigidez facial e cervical, bem como a mobilidade das articulações ⁶. A ausculta cardíaca e pulmonar é fundamental na detecção de cardiopatias e pneumopatias. Pacientes com doença de Parkinson apresentam não raramente hipotensão postural, decorrente da terapêutica anti-parkinsoniana (levodopa), que provoca vasodilatação, principalmente nos hipovolêmicos. Deverá o anestesiológico conhecer as drogas, dosagens e tempo de utilização pelo paciente. Além das drogas anti-parkinsonianas, outros fármacos

poderão estar sendo utilizados como anticoagulantes, anti-hipertensivos, beta-bloqueadores, corticosteróides, digitálicos, hipoglicemiantes, antipsicóticos, antianginosos, broncodilatadores e estrógenos ²⁹.

Na avaliação pré-operatória, além dos testes hematológicos (hemograma, coagulograma), bioquímicos (uréia, creatinina, glicose, eletrólitos) e urinálise, são extremamente importantes, a espirometria, a radiografia de tórax e o ECG com manobra de Valsalva para diagnosticar neuropatia autonômica ¹⁷.

Embora assintomáticos, podem os parkinsonianos apresentar importante disfunção pulmonar prévia ¹⁷. Easdown ³⁰ descreve paciente de 71 anos de idade, submetido a ressecção anterior do reto, por carcinoma. Apesar de ser assintomático, este paciente apresentou significativa diminuição nos volumes inspiratórios e expiratórios, que podia ser importante pela possibilidade de complicações respiratórias pós-operatórias. Este paciente apresentou dispnéia progressiva e falência respiratória no segundo dia de pós-operatório, provavelmente por disfunção das vias aéreas superiores e obstrução secundária. Importante enfatizar que o paciente não recebia a levodopa há 60 horas, o que certamente associado a pneumopatia, contribuiu para o surgimento desta complicação. As alterações da função pulmonar presentes no paciente parkinsoniano podem ser devidos à lesão no centro respiratório, controle anormal extrapiramidal dos músculos respiratórios, secreção excessiva, diminuição da complacência da parede torácica e obstrução das vias aéreas superiores.

Um outro aspecto relevante no parkinsonismo é que o paciente pode chegar à sala de cirurgia sem o diagnóstico clínico da doença e sem nenhuma sintomatologia, podendo, durante ou após o procedimento anestésico-cirúrgico, apresentar síndrome parkinsoniana. Muravchik ³¹ relata caso de um paciente de 54 anos submetido a colecistectomia a céu aberto, aparentemente sem outras doenças associadas. O único achado pré-operatório importante não va-

lorizado foi a presença de espasmo muscular no dorso e mandíbula, após o uso de procloroprazina, um neuroléptico utilizado para tratamento de náuseas que pode desencadear síndrome parkinsoniana em um portador da doença, mesmo em doses usuais. Ao final da cirurgia o paciente apresentou rigidez das extremidades, ausência de resposta ao comando verbal. Não apresentava mioclonias visíveis, tremores, fasciculação ou outra evidência de atividade convulsiva. O quadro persistiu por 45 minutos com retorno progressivo da responsividade a perguntas, orientação e tônus muscular. Dezoito meses após a cirurgia foi feito o diagnóstico de doença de Parkinson.

No que se refere a terapêutica antiparkinsoniana de interesse para o anestesiológista deve ser enfatizado:

- A terapêutica com levodopa deve ser mantida até a manhã da cirurgia e ser retomada o mais precocemente possível no pós-operatório. A meia vida de eliminação da levodopa e da dopamina é curta e sua interrupção por mais de 6 a 12 horas pode resultar em abrupta perda da resposta terapêutica. Na verdade, a intempestiva retirada da levodopa pode causar intensa rigidez muscular, que pode interferir com a manutenção da ventilação adequada². O anestesiológista deve estar atento para a possibilidade de hipotensão arterial e disritmias cardíacas durante a administração da anestesia no paciente em uso de levodopa^{2,6,16,17}.
- É bem conhecido na literatura a interação de inibidores não seletivos da monoaminoxidase (MAO) com diversos grupos farmacológicos, especialmente o dos opióides. A terapêutica com a selegilina, inibidor seletivo da MAO-B, parece não provocar interações significativas com a maioria dos agentes anestésicos, embora tenham sido relatados agitação, rigidez muscular e hipertermia em pacientes que receberam selegilina e meperidina, devendo esta associação

ser evitada. A MAO-B atua no metabolismo da feniletilamina, benzilamina e dopamina com pequena ação sobre a epinefrina e norepinefrina, o que explicaria o menor risco de estimulação adrenergica maciça nos pacientes que receberam inibidores seletivos da MAO-B^{16,17}.

Com relação às drogas utilizadas na medicação pré-anestésica (MPA), estão contraindicados os fenotiazínicos e butirofenonas (droperidol), pelo antagonismo dos efeitos da dopamina nos gânglios da base^{2,6,29}. A MPA deverá ser realizada com o emprego de benzodiazepínicos, por via oral.

A monitorização básica do paciente parkinsoniano consiste na utilização de cardiocópio, lembrando que o tremor da musculatura esquelética pode dificultar a interpretação do traçado. Disritmias cardíacas podem ser freqüentes no paciente em uso de levodopa⁶. Oxímetro de pulso, débito urinário e pressão arterial não invasiva completam a monitorização básica. Nos procedimentos onde se espera maior perda sangüínea a monitorização da pressão venosa central é importante, pois não é incomum estes pacientes chegarem a sala de cirurgia com graus variáveis de hipovolemia. Quando indicados, capnografia, pressão arterial invasiva e cateter de Swan-Ganz deverão ser utilizados.

Na indução da anestesia é importante lembrar que a disfunção autonômica é comum em pacientes com doença de Parkinson. Alterações como excessiva salivação, disfagia e outras alterações esofageanas tornam estes pacientes de risco para pneumonia de aspiração^{6,17,29}.

Na indução da anestesia a depleção do volume vascular com resposta compensatória inadequada a hipotensão arterial (diminuição da liberação de renina e depleção dos estoques periféricos de noradrenalina determinada pela terapêutica anti-parkinsoniana) pode causar instabilidade na pressão arterial e freqüência cardíaca, podendo necessitar de uma agressiva

administração de cristalóide ou colóide ^{2,6}. A cetamina, embora tenha sido utilizada com sucesso, pode causar estimulação simpática excessiva. Como a maioria desses pacientes são geriátricos a cetamina não parece ser uma droga ideal ^{2,6,29}. Tem sido relatado a ocorrência de hipercalemia com o uso da succinilcolina ^{2,6,16,17}.

Na manutenção da anestesia deve-se preferencialmente utilizar anestésicos halogenados de rápida recuperação como o sevoflurano e o desflurano. O óxido nitroso também apresenta boa indicação no paciente parkinsoniano ⁶. Teoricamente o halotano teria maior probabilidade de causar disritmia cardíaca no paciente em uso de levodopa. Entretanto, este fato não tem sido bem documentado ². O efeito das drogas anestésicas sobre a liberação e metabolismo da dopamina tem sido estudado em animais de experimentação. Esses estudos mostram que os anestésicos voláteis halotano, enflurano e isoflurano aumentam a liberação de dopamina nos gânglios da base e que os agentes venosos tiopental e cetamina não apresentam esta característica ³². Reação distônica aguda (rigidez) tem sido observada após administração de alfentanil, o que pode indicar uma diminuição da transmissão central dopaminérgica induzida pelos opióides. Mets ³³ relata caso de paciente de 79 anos portador de glaucoma do angulo submetido a trabeculectomia, que apresentou, após 1 mg de alfentanil na indução da anestesia, importante tremor nas mãos e braços, que progrediu para rigidez muscular progressiva, impedindo a abertura da boca. Não ocorreram mioclônias ou movimentos convulsivos. A indução foi complementada com o uso de etomidato e atracúrio. A ventilação sobre máscara foi realizada com dificuldade até se obter o relaxamento muscular. A anestesia foi mantida com óxido nitroso, oxigênio e enflurano. Não foram observadas seqüelas na recuperação da anestesia.

A resposta aos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes é normal ^{2,6,16}. Na recuperação da anestesia acreditamos ser importante a monitorização da transmissão

neuromuscular, para avaliar a presença de bloqueio residual ⁶. Laringoespasmos e rigidez muscular podem causar importante dificuldade ventilatória ⁶. No despertar podem ocorrer tremores intensos e alucinações ^{2,6,16}.

A anestesia regional apresenta ótima indicação no paciente parkinsoniano, sendo preferível à anestesia geral porque permite detectar mais precocemente sinais de exacerbação do parkinsonismo, embora os tremores e a rigidez possam dificultar a realização dos bloqueios anestésicos ^{6,17}. É importante enfatizar que mesmo sob anestesia regional pode ocorrer crise parkinsoniana perioperatória. Reed ³⁵ relata caso de paciente com 73 anos submetido a herniorrafia, em uso de levodopa, carbidopa, amantadina e selegilina. Na visita pré-anestésica não apresentava bradicinesia e tremor de repouso. Fez uso da terapêutica anti-parkinsoniana duas horas antes do provável início da cirurgia. Uma hora após a realização da raqui-anestesia, apresentou na cardioscopia artefato semelhante a fibrilação ventricular. Permaneceu desperto e alerta sem alterações da pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e frequência respiratória. Apresentava finos tremores de tórax e extremidades superiores que progrediram para tremores grosseiros. O paciente referiu sensação subjetiva de desconforto. Foi utilizada levodopa e carbidopa, oral, enquanto a cirurgia era realizada. A atividade motora e a sensação de desconforto desapareceram 20 minutos após o início da terapêutica. Como houve um atraso no início da cirurgia o período compreendido entre a última dose dos anti-parkinsonianos e o início dos sintomas per-operatórios foi de cinco horas, o que pode ter contribuído para o quadro clínico. Os autores recomendam que a levodopa deva ser administrada aproximadamente 30 minutos antes da cirurgia, para evitar que possíveis atrasos possam comprometer a terapêutica.

No pós-operatório deve-se proceder a monitorização da função respiratória, fisioterapia com estimulação à inspiração profunda, tosse e expectoração. Deve-se dar atenção es-

pecial a distúrbios psiquiátricos e iniciar a terapia anti-parkinsoniana o mais precocemente possível, para evitar a ocorrência de crise parkinsoniana ^{2,6,16}.

Maranhão MVM - Doença de Parkinson e Anestesia

UNITERMOS - DOENÇA: Neurológica, Parkinson

REFERÊNCIAS

01. Adams RD, Victor M - Principles of Neurology. 4th Ed, New York, McGraw-Hill, 1989;937-44.
02. Cedarbaum JM, Schleifer LS - Drogas para Doença de Parkinson, Espasticidade e Espasmos Musculares Agudos, em: Gilman AG, Rall TW, Nies AS et al - As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 8^a Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1991; 305-319.
03. Mendes PR, Pinto OE, Alves A et al - Regulação Central da Atividade Motora, em: Zanine AC, Oga S - Farmacologia Aplicada. 5^a Ed, São Paulo, Atheneu, 1994;445-450.
04. Stoelting RK, Dierdorf SF - Anesthesia and Co-Existing Disease. 3rd Ed, New York, Churchill-Livingstone, 1993;209-211.
05. Jancovic J, Calne DB - Parkinsons Disease: etiology and treatment, em: Appel SH - Current Neurology. Chicago, Medical Publisher, 1987; 193-234.
06. Sharpe MD, Zimmermann W - Parkinsons Disease (Paralysis Agitans), em: Roiser MF, Fleisher MD - Essence of Anesthesia Practice. 1st Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1997;242.
07. Teravainem H, Forgach L, Hietamen M et al - The age of onset of Parkinsons disease. Can J Neurol Sci, 1986;13:317-319.
08. Dejong RM - The Neurologic Examination. 4th Ed, Maryland, Haper and Row, 1979;282-303.
09. Fuchs FD, Wannmacher L - Farmacologia Clínica. 1^a Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1992; 309-323.
10. Stoelting RK - Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 2nd Ed, Philadelphia, JB Lippincott, 1991;530-535.
11. Ribeiro MG - Antiparkinsonianos, em: Silva P - Farmacologia, 5^a Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1998;369-376.
12. Orskov AE, Jakobsen J, Dupont E et al - Autonomic function in parkinsonian patients with Parkinsons disease on and off levodopa. Brain, 1987;37:1173-1178.
13. Hassam MM, Thakar JH - Dopamine receptors in Parkinsons disease. Prog Neuro Psychopharmacol, Biol Psychiat, 1988;12:173-182.
14. Rinne UR, Rinne JO, Laakso K - Chemical neurotransmission in the parkinsonian brain, Med Biol, 1987;65:75-81.
15. Aminoff MJ - Tratamento Farmacológico do Parkinsonismo e Outros Distúrbios do Movimento, em: Katzung BG - Farmacologia Básica e Clínica. 6^a Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1998;320-326.
16. Dierdorf SF - Rare and Coexisting Diseases, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - Clinical Anesthesia. 2nd Ed, Philadelphia, JB Lippincott, 1992;571-572.
17. Serven A - Movement Disorders, em: Goldstone JC, Brian JP - Handbook of Clinical Anesthesia. 1st Ed, London, Churchill Livingstone, 1996;16-18.
18. Bertolucci PH, Andrade LA, Lima JG et al - Total sleep deprivation and Parkinsons disease. Arq Neuro Psiquiatria, 1982;43:224-230.
19. Bennett Jr JP - Medicamentos para o Tratamento dos Distúrbios do Movimento, em: Brody TM, Laner J, Minneman KP et al - Farmacologia Humana - da Molecular a Clínica. 2^a Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997;320-328.
20. Dambro MR - Consulta Médica em 5 Minutos. 1^a Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997;354-355.
21. Zanine AC, Basile AC, Martin MIC et al - Guia de Medicamentos 1995. São Paulo, Atheneu, 1995; 24-25,91,120-121,138,480-481,489,614-615, 684-685,746-747.
22. Johnston RR, White PF, Way WL et al - The effect of levodopa on halothane anesthetic requirement. Anesth Analg, 1975;54:178-181.
23. Ngai SH - Parkinsonism, levodopa and anesthesia, Anesthesiology, 1972;37:344-351.
24. El Awar M, Fredman M, Seeman P et al - Response of tandive and L dopa induced dyskinesias to antidepressants. Can J Neurol Sci, 1987;14:629-631.
25. Kuller W C, Herbster G - Adjuvant therapy of parkinsonian tremor. Arch Neurol, 1987;44:921-923.
26. Cantello R, Aguggia M, Gilli M - Analgesic action of methylphenidate on parkinsonian sensory symptoms. Arch Neurol, 1988;45:973-976.
27. Andersen K, Balldin J, Gottfries CG - A double blind

- evaluation of eletroconvulsive therapy in Parkinsons disease with on-off phenomena. *Acta Neurol Scand*, 1987;76:191-199.
28. Quinn N, Madsen CD - Lithium for painful distonia in Parkinsons disease. *Lancet*, 1986;1:377.
29. Toldo A, Tonelli D, Fiorim JC - Anestesia em Geriatria, em: Ortenzi AV, Tardelli MA - *Anestesiologia SAESP*. 4ª Ed, São Paulo, Atheneu, 1996;723-732.
30. Easdow LJ, Tessler M, Minuk J - Upper airway involvement in Parkinsons disease resulting in postoperative failure. *Can J Anaesth*, 1995; 42: 344.
31. Muravschik S, Smith DS - Parkinsonian symptoms during emergence from general anesthesia. *Anesthesiology*, 1995;87:305.
32. Mantz J, Varlet C, Lecharny JB et al - Effects of volatile anesthetics, thiopental and ketamine on spontaneous and depolarization-evoked dopamine release from striatal synaptosomes in the rat. *Anesthesiology*, 1994;80:350.
33. Mets B - Acute dystonia after alfentanil in untreated Parkinsons disease. *Anesth Analg*, 1991;72:557.
34. Reed AP, Han DG - Intraoperative exacerbation of Parkinsons disease. *Anesth Analg*, 1992;75:850.