

Esclerose múltipla

Doença auto-imune.

Mais comum em mulheres dos 20-40 anos de idade.

O primeiro neurônio motor possui o corpo celular na substância cinzenta do córtex cerebral e faz sinapse com o segundo neurônio na medula espinhal; ele possui um axônio mielinizado; cruza a decussão das pirâmides; caminha na lateral da medula.

O impulso neuronal é conduzido com alta velocidade porque o axônio é forrado com bainha de mielina. A bainha impõe velocidade e qualidade ao impulso nervoso.

Na EM existe uma reação auto-imune que na fase aguda destrói a bainha no segmento de alguns axônios. Com isso, durante um surto de EM, o impulso nervoso se faz de forma lenta ou totalmente ineficaz.

O paciente vai apresentar um déficit neurológico: se for no neurônio motor, pode simular o AVCi.

A EM pode acometer outras regiões do SNC (não acomete SNP).

- Doença desmielinizante auto-imune do SNC.
- Acomete: cérebro (vias motoras e sensitivas); tronco cerebral; cerebelo; medula espinhal; nervo óptico (principal par craniano acometido). Eventualmente acomete o trigêmio.

Manifestações clínicas

Mulher jovem chega ao ambulatório queixando-se de que há semanas fica fraco do lado esquerdo.

A fraqueza foi progredindo... ela deixa de fazer tarefas como segurar o copo e caminhar.

Há uma piora acentuada.

Ao exame: o dimídio comprometido apresenta rigidez; hiperreflexia profunda; ausência de reflexo cutâneo-abdominal; Babinski positivo. Ou seja, uma síndrome piramidal (acometimento do primeiro neurônio motor).

A instalação do AVCi é aguda. O surto da EM vêm... dura mais do que 24 horas... e se não for feito nada... o déficit neurológico regride ao longo de semanas/meses. A EM evolui com surtos e remissões.

Devemos intervir porque os primeiros surtos tem remissões incompletas. A partir dos primeiros anos as remissões deixam sequelas neurológicas.

Outra história: a paciente queixa-se que vê mal (perda visual no campo central)... dor ao movimento ocular... papilite (edema do disco óptico). É a clínica da neurite óptica. Que pode ser um surto de EM.

- Envolvimento do primeiro neurônio motor (paresia ou paralisia espástica)

O envolvimento no AVC é uma instalação aguda; o paciente fica com hemiparesia/paralisia flácida e depois de alguns dias fica espástica.

Na EM, já há espástica diretamente (porque é de instalação lenta).

- Neurite óptica

Diminuição da acuidade visual (no campo visual central); papilite; dor ocular ao movimento.

Diplopia.

O surto de EM pode pegar o fascículo longitudinal medial...

Quando olhamos para o lado esquerdo... o olho esquerdo é puxado pelo abducente para o lado esquerdo e o olho direito é puxado para esquerda pelo óculo-motor... Esse movimento conjugado é feito pelo fascículo longitudinal medial (liga o terceiro para de um lado com o sexto par de outro para que o movimento seja conjugado; que fica no tronco cerebral).

- Sintomas sensoriais

Parestesias em um dimídio do corpo.

As pacientes referem que os membros estão presas a um plástico.

- Sinais cerebelares (ataxia cerebelar)

Pode acometer fibras mielinizadas do cerebelo.

- Sensibilidade ao calor – Sintoma de Uhthoff (ou pseudo-exacerbação)

O paciente com EM não tolera ambientes muito quentes.

Banhos quentes podem desenvolver déficit neurológico que não é considerado um surto: dura apenas algumas horas e o surto de EM obrigatoriamente dura mais de 24 horas. É uma pseudo-exacerbação ou pseudo-surto.

- Neuralgia do V par

Neuralgia do trigêmio... dá dor facial.

É uma doença de pacientes com mais de 50 anos.

Em jovens, avente a possibilidade de EM.

A paciente pode queixar-se de uma fadiga intensa.

As duas coisas que mais dão fadiga em clínica médica: hepatite crônica e fadiga intensa.

EM – Exames complementares

- RNM de crânio

Lesões em placas na substância branca, hiperintensas em T2 e com diâmetro > 3mm.

Lesões em placas em regiões correspondentes às queixas e também em outras regiões que a paciente às vezes não refere nada.

Sequência FLAIR: escurece o líquido para ressaltar outras lesões.

➤ Líquor

Solicite quando a RNM não é confiável: a imagem é pobre; o radiologista não consegue dizer que é lesão em placa.

- Eletroforese: Faixas oligoclonais de IgG (diz que a igG presente no líquido, foi sintetizada no líquido/próprio SNC); geralmente encontramos uma ou, no máximo, duas.
- Aumento de celularidade (nunca ultrapassando 75 células; mononucleares)
- PTN elevada (nunca > 100 mg/dL).

➤ Potencial evocado visual

- Atraso acentuado na latência.

Aplicamos um estímulo no paciente e registramos o potencial de ação decorrente do estímulo.

No visual: monitoramos o paciente com EEG; colocamos numa cadeira; acendemos flashes no olho dele; estimulamos o nervo óptico; o impulso é traduzido por um potencial de ação na região occipital).

Na EM com envolvimento do nervo óptico: há atraso flagrante no registro.

Pode surpreender um envolvimento assintomático do nervo óptico.

EM – critérios diagnósticos

2 ou mais episódios (duração > 24 h) com intervalo \geq 1 mês

+

2 sinais clínicos de envolvimento neurológico em áreas não contíguas do SNC

Ou

2 ou mais episódios (duração > 24 h) com intervalo \geq 1 mês

+

1 sinal clínico de envolvimento neurológico e exame complementar positivo

EM – Tratamento

O surto deve ser abortado (encurtar o tempo de surto e evitar que evolua com lesão neurológica importante).

A única droga que faz isso é o glicocorticóide.

Surto: pulsos de metilprednisolona (1g/dia x 2 dias).

Muitos prescrevem prednisona 60-80mg por uma semana depois dos pulsos.

Crônico – Terapia modificadora de Doença

Visam evitar novos surtos

Interferon B (1ª ou 1b)

Acetato de glatirâmer – SC

Natalizumab

Para os que não respondem; é arriscada; AC dirigido contra moléculas de adesão do linfócito; o linfócito para sair do vaso e causar inflamação em uma região gruda no vaso e depois ganha a região que vai penetrar; a droga faz receptor contras os receptores de adesão; impede que os linfócitos aderem ao vaso e passem pela BHE.

Acreditam que possa dar uma doença como LEMP.

Esclerose lateral amiotrófica – ELA

É o cão chupando manga.

Doença neurodegenerativa.

Acomete neurônio motor, ou seja, não possui manifestação sensitiva.

Acomete o segundo neurônio motor: fraqueza muscular (segundo neurônio inerva diretamente o músculo).

O músculo precisa de um estímulo trófico do segundo neurônio motor. Quando perdemos este neurônio, há uma atrofia muscular extrema com o tempo. Essa atrofia é tão importante que se chama amiotrofia.

Amiotrofia... arreflexia profunda... fraqueza muscular flácida... arreflexa.

A amiotrofia é acompanhada de miofasciculações (nos músculos... na língua)...

Acomete também o primeiro neurônio motor.

Apesar de ter uma clínica de segundo neurônio motor.

Na hora do exame físico notamos evidências de primeiro neurônio motor: espasticidade; babinski; hiperreflexia (você leu certo).

ELA – patogênese

Degeneração da ponta anterior (segundo neurônio motor) + feixe piramidal (primeiro neurônio).
Isso dá o nome da doença.

ELA – clínica

Segundo neurônio motor

- Amiotrofia.
- Miofasciculações.
- Prejuízo na mastigação e deglutição.
- Prejuízo nos movimentos da face e língua: os pares cranianos também tem segundo neurônio motor; pode haver envolvimento do segundo neurônio motor do hipoglosso (miofasciculações da língua).

Primeiro neurônio motor (visto mais no exame físico)

- Espasticidade.
- Hiperreflexia.
- Babinski.

Doença irreversível, em 3-5 anos, o paciente já apresenta envolvimento de musculatura respiratória.

ELA – Tratamento

Riluzola (100mg/dia)

Prolonga a vida apenas em meses a vida.

Síndrome de Guillain-Barré

O segundo neurônio motor envia uma fibra que vai inervar um músculo e fazer com que ele mexa.

A SGB é uma polineuropatia: podemos comprometer tanto o nervo periférico motor (segundo neurônio motor; a parte motora do nervo periférico); como o nervo periférico sensitivo. Ambos tem bainha de mielina. Na SGB há uma resposta inflamatória aguda contra o nervo periférico: tanto o componente motor quanto sensitivo.

É uma doença do segundo neurônio motor.

- Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda.
- Poliradiculoneurite.

Doença desmielinizante, auto-imune, das raízes e nervos periféricos.

Há manifestações motoras: arreflexia motora; paralisia flácida.

Infecção?

70% dos pacientes com SGB apresentam uma história recente de infecção.

No momento do DX, todos os pacientes devem estar apiréticos.

Enterocolite por *Campylobacter jejuni*.

Mononucleose infecciosa (EBV).

Mycoplasma pneumoniae.

Infecção pelo HIV.

Duas condições não infecciosas

- Doença de Hodgkin.
- Imunização para influenza.

Manifestações clínicas

- **Paraplegia flácida arreflexa ascendente**

Paralisia flácida arreflexa (segundo neurônio motor).

Paraparesia ou paraplegia ascendente arreflexa.

- **Parestesias**

Parestesias acompanhando a perda de força.

- **Diplegia facial**

50% dos casos apresentam envolvimento facial.

Acomete o segundo neurônio motor do VII par.

- **Fraqueza bulbar**

Acometimento do segundo neurônio motor do glossofaríngeo; do vago; do hipoglosso.

Dificuldade para deglutir; para mobilizar secreção.

Má notícia...

Com freqüência esse indivíduo é admitido na UTI.

A paralisia ascendente em muitos doentes pode comprometer a musculatura respiratória. O paciente pode começar a hipoventilar: gasometria mostra retenção de CO₂... o cidadão deve ser entubado imediatamente.

O paciente pode ter disautonomia... o cara faz picos hipertensivos... 230-240 de PAS.

Boa notícia...

Doença reversível em 85% dos casos.

15% ficam com sequelas motoras discretas.

Os pacientes morrem quando são mal conduzidos.

Laboratório

Líquor

Solicite rapidamente um líquido na hipótese diagnóstico

Dissociação albumino-citológica

Proteína aumentada com celularidade normal.

Celularidade no líquido normal = até 4 células.

Se for SGB relacionado ao HIV, o número de células pode estar aumentado.

Tratamento

São 2 tratamentos muito caros.

Deve ser feito sempre nas primeiras 2 semanas de instalação do quadro neurológico.

Senão, não adianta mais.

➤ Imunoglobina IV

5 dias.

Caro; pode dar meningite asséptica.

➤ Plasmaférese

Pouco feito... se não tiver imunoglobulina.

Miastenia gravis

Mais comum em mulheres de 30-50 anos.

Fraqueza muscular não relacionada com inflamação muscular ou doença neurológica.

Acontece na placa motora: a junção neuro-muscular (nervo periférico com o músculo inervado) possui um espaço chamado de fenda sináptica. Embaixo do neurônio existe uma região muscular especializada chamada de placa motora. É cheia de receptores de de ACh. O neurônio despolarizado lança na fenda ACh. A ACh se liga no receptor e gera um potencial de ação. Se for suficiente passa da placa motora para as fibras musculares e o músculo contrai.

Na MG, o paciente possui anticorpos contra receptores de ACh na placa motora. Há bloqueio do receptor... internaliza o receptor e destrói o receptor.

Quem tem miastenia gravis apresenta um menor número de receptores de ACh disponíveis.

O cidadão começa a contração muscular bem, mas não tem força para mantê-la.

➤ Doença auto-imune, anticorpo anti-receptor de ACh (placa motora)

O timo está envolvido em 75% dos casos.

O timo parece ser o responsável/mantenedor dos auto-anticorpos.

➤ Alterações do timo em 75% dos casos

Hiperplasia do timo: 65%.

Timoma: 10%.

Miastenia gravis – Manifestações clínicas

➤ Fraqueza de músculos extraoculares e palpebrais

Queixa-se de diplopia e ptose palpebral.

➤ Fraqueza muscular (proximal e assimétrica)

15% tem doença ocular apenas: quando houver envolvimento ocular exclusivo por pelo menos 3 anos.

85% vão ter doença generalizada: olho; cintura escapular; cintura pélvica.

➤ Reflexos tendinosos normais

MG não altera reflexos profundos!!!

Distingue de SGB.

É importante para prova.

Crise miastênica?

➤ Fraqueza de musculatura respiratória necessitando de assistência ventilatória.

Quando o paciente com miastenia tem uma doença intercorrente, por exemplo, uma pneumonia.

Isto pode descompensar a miastenia e comprometer a musculatura respiratória.

Quando há comprometimento da musculatura respiratória e entra em IR dizemos que há crise miastênica.

MG – Diagnóstico

Teste do edrofônio (2-8 mg IV)

A ACh que sobra na fenda é degradada pela AChterase.

O edrofônio é um inibidor da AChterase... sobra mais ACh... ela vai lá e se liga.

Ele pode melhorar a fraqueza.

É uma droga de vida curta.

O paciente entra com ptose palpebral... administramos... melhora e, logo depois, volta ao normal.

Eletroestimulação (potenciais decrementais)

Aplicamos no nervo periférico um estímulo repetido.

Vão se acabando os receptores para ligação da ACh após estímulos repetidos.

➤ **Anticorpo anti-AChR**

Dosagem desse anticorpo da classe IgG. É o causador da doença.

85% dos casos de miastenia generalizada são +.

50% dos casos de miastenia ocular.

Diagnóstico do timoma

A hiperplasia não aumenta o timo o suficiente para ser visto no exame radiológico.

O timoma aumenta o timo.

Apesar de a maioria dos timomas ser benigna. Se você encontrar um timoma num paciente com MG, devemos proceder a timectomia.

MG – Tratamento

➤ **Medicações anticolinesterásicas**

Piridostigmina oral.

Meia vida longa.

Melhora o paciente.

Com o tempo, começa a falhar como monoterapia (6-10-12 meses).

Esses pacientes devem ser submetidos a uma timectomia (se não forem submetidos antes por causa de um timoma).

A timectomia melhora o controle farmacológico da miastenia.

➤ **Timectomia**

Para melhor controle farmacológico da doença.

O paciente fica muito bem durante alguns anos.

Com o tempo, precisa de mais um tratamento.

➤ **Imunossupressores**

Glicocorticóides

Micofenolato mofetil: anti-linfócito; não atrapalha os outros leucócitos; inibe proliferação exclusiva de linfócitos; demora para fazer efeito (6-12 meses); e antes, devemos prescrever glicocorticóides.

O tratamento é uma escada...

MG – Tratamento da crise miastênica

➤ **Identificar e tratar infecção intercorrente.**

➤ **Cuidados com alguns ATB!!!!**

Alguns ATB atrapalham a transmissão neuromuscular e podem dificultar o desmame do respirador:

Aminoglicosídeos > quinolonas > macrolídeos.

Outras drogas que atrapalham: beta-bloq > procainamida > outros anestésicos locais.

➤ **Imunoglobulina IV ou plasmaférese**

Tratamento definitivo.

Timectomia – indicações

➤ **Timoma**

➤ **Paciente sem timoma; tratado farmacologicamente sem resposta**

É feita sob anestesia geral + bloqueador neuro-muscular.

O anestesista não deve administrar os competitivos: atracúrios; d-curanina.

Administre os despolarizantes: succinilcolina.

Doença de Alzheimer

Doença muito comum.

Causa mais comum de demência no mundo.

Demência: é a perda das funções cognitivas.

Funções cognitivas ou cerebrais superiores: memória (especialmente anterógrada); reconhecimento (do meio; do espaço; da distância); destreza (capacidade de se vestir; abotoar o botão adequadamente; copiar objetos); raciocínio; solução de problemas; linguagem (entender o que é falado e se fazer ser entendido).

Causas de demência secundárias

Todas elas podem ser revertidas (algumas completamente): deficiência de vitamina B12 (antes mesmo de dar anemia megaloblástica); hipotireoidismo; sífilis terciária; complexo demencial relacionado à AIDS; alcoolismo.

Causas de demência primárias

DA.

Fatores de risco

- História familiar.
- Idade avançada

Discretamente mais comum em mulher.

Suspeita

Perda de funções cognitivas de forma lenta (3-7 anos).

No início não há manifestações motoras.

Perda gradual das funções cognitivas

Geralmente segue uma ordem.

- Déficit de memória anterógrada

Não confunda com o déficit comum do envelhecimento.

- Perda do senso geográfico

O cidadão não consegue voltar para casa.

- Apraxia ideomotora

Apraxia = perda da dextresa.

Ideomotora = não é capaz de repetir gestos; não consegue fazer gestos solicitados verbalmente.

- Apraxia construcional

O cidadão se veste inadequadamente: cada meia de uma cor; não abotoa direito a camisa.

Incapaz de comer sozinho.

Não copia objetos adequadamente.

- Afasia (anomia)

Afasia = distúrbio da linguagem.

Anomia: o paciente não consegue dar nome às coisas.

- Acalculia

Não consegue fazer cálculos.

- Anosognosia

Paciente nega a presença dos seus sintomas.

- Apatia ou agressividade / hipersexualidade
- Acentuação do déficit cognitivo.
- Não deambula mais...

Por não comer mais fica dependente de gastrostomia...

8-10 anos morrem de complicações: EP; processos infecciosos urinários e pulmonares.

DA – Regiões mais atingidas...

Ninguém sabe o que deflagra a doença.

Um dos eventos mais precoces é a depleção da acetilcolina no cérebro.

A ACh é uma dos neurotransmissores do SNC.

- Hipocampo
- Córtex temporal/perietal
- Neurônios contendo Ach no núcleo basal de Meynert (no córtex frontal)

DA – histopatologia

A depleção de ACh é o início da alteração fisiopatológica.

Os neurônios entram em total degeneração com o tempo.

A degeneração neuronal na histopatologia mostra:

- Acúmulo de placas neuríticas (ricas em proteínas amilóide Abeta + Apo apoE4) no interstício.

A DA é uma amiloidose cerebral extrema...

- Acúmulo de proteína tau hiperfosforilada no citoplasma neuronal (novelo neurofibrilares): a tau ligada ao fósforo não consegue se ligar aos microtúbulos e se deposita.

DA – Suspeita

Paciente idoso com déficit cognitivo gradual.

Solicite neuroimagem – RNM

O DX é fechado pela anatomia patológica...

RNM de idoso sem DA: atrofia cortical (proeminência de sulcos corticais).

RNM de idoso com DA: atrofia cortical + atrofia do hipocampo.

Solicite exames funcionais – PET

Tomografia por emissão de pósitrons.

As regiões degeneradas pela DA apresentam baixo metabolismo (captam pouca desoxi-fluor-glicose).

DA – Tratamento

Até hoje não existe droga que impeça o processo neurodegenerativo.

As drogas usadas tentam aumentar a ACh no cérebro: anticolinesterásicos centrais.

➤ Anticolinesterásicos centrais

Donepezil (5-10 mg/dia em 1 tomada)

Alguns apresentam melhora da função cognitiva muito discreta.

A grande vantagem da droga é estabilizar a perda da função cognitiva: geralmente nos primeiros 3 anos de administração; o cara para de perder por 3 anos; depois volta a perder novamente.

Rivastigmina

Galantamina

➤ Inibidores dos receptores do glutamato

Memantina (20 mg/dia em 2 tomadas)

Parece que o glutamato é tóxico para neurônios de doente com DA (para os nossos neurônios não é tóxico).

Em DA avançada pode ser associada aos anti-AChterásicos.

DA – TRH

TRH diminui chance de DA?

TRH com E + P aumenta a probabilidade de DA

DA – Vitamina E

Não é benéfica.

Os trabalhos preconizam 1000 12/12h.

Doses altas são cardiopélicas.

Ginkgo biloba

Não.

Dá disfunção plaquetária.

Só é útil em algumas doenças da otorrino.

Medicações anti-psicóticas para DA

Atípicos: risperidona e olanzapina.

Doença de Parkinson

É uma doença do sistema extra-piramidal.

Sistema extra-piramidal: quando vamos pegar um objeto em cima da mesa modulamos o objeto para que ele seja preciso. É uma modulação involuntária.

Sistema extra-piramidal: faz movimento automáticos; passagem de marchas do carro.

Sistema extra-piramidal: controle do tônus muscular.

Possui comunicações com o sistema piramidal é o envolvido.

Acomete > 55-60 anos.

Discretamente mais comum em homens.

Parece que o uso de cafeína e tabagismo protege contra o Parkinson.

Sistema extra-piramidal

Composto de 3 elementos: córtex pré-motor frontal (nada haver com giro pré-central) + núcleos da base + substância negra (pars compacta no mesencéfalo).

Cérebro = telencéfalo (substância cinzenta periférica com núcleos + substância branca com fibras mielinizada + núcleos de neurônios/os núcleos da base) + diencéfalo (tálamo e hipotálamo).

Esses três elementos vivem em harmonia.

Os neurônios da substância negra emitem axônios e formam fibras ou tractos chamados de tracto Nigro-estriatal: vai da substância negra até o estriado (putame + caudado). A substância negra inibe o estriado permanentemente por meio da dopamina. A substância negra joga dopamina em cima do corpo estriado através das fibras nigro-estriatais e o mantém inibido. A ACh é apenas o neurotransmissor do estriado.

As manifestações motoras do Parkinson são justificadas por diminuição da dopamina no corpo estriado.

Os neurônios da substância negra vão sendo degenerados: quando > 60% estão degenerados não há dopamina suficiente para inibir o estriado.

É uma doença degenerativa.

Corpúsculos de Lewi (alfa-sinucleína)

São encontrados nos neurônios que degeneraram na substância negra.

DP – Manifestações clínicas

➤ **Tremor em repouso**

No início é de extremidades e unilateral.

Pode ser de dois tipos: pronacção-supinação; contar dinheiro.

Após 6-12 meses: o tremor poder ser proximal.

Depois de 1 ano, geralmente passa para o outro lado.

➤ **Bradicinesia**

O paciente não consegue se virar na cama.

Isso prejudica o sono.

Não consegue se levantar da cadeira.

O cidadão é lento.

➤ **Rigidez muscular em "roda denteada"**

Quando fazemos um movimento passivo de uma articulação do paciente sem DP: notamos uma rigidez.

No paciente com DP: quando o tremor vem conseguimos fazer o movimento mais facilmente.

Isso acontece várias vezes: como uma roda denteada.

Vencemos a resistência a cada tremor.

➤ **Instabilidade postural**

O paciente quando chamado vira o corpo inteiro.

Do contrário, cai.

➤ **Marcha Parkinsoniana**

O paciente arrasta os pés.

Não movimenta os braços durante a deambulação: mantém preso ao corpo em semi-flexão.

Inclina o corpo para frente.

➤ **Hipofonia**

Bradicinesia de musculaturas da fala.

➤ **Micrografia**

Letra pequena.

➤ **Perda da destreza manual**

Não abotoa direito a camisa, por exemplo (não por demência).

➤ **Sialorréia e Hipotensão postural**

Por algum grau de disautonomia, sem causa.

➤ **Depressão / Demência**

A perda dos neurônios ricos em dopamina justificam as manifestações motoras.

Mas ninguém justifica o quadro depressivo/demência.

É a demência dos corpúsculos de Lewi.

Desconfie que o paciente com DP está entrando em demência quando houver alucinações visuais: curiosamente ele não tem alterações tão grandes de memória.

DP – Tratamento

A estratégia inicial é aumentar o teor de dopamina no SNC... manter o corpo estriado inibido.

Existem drogas que são agonistas da dopamina: semelhantes à dopamina e agem em seus receptores.

Existem drogas que vão se transformar em dopamina ao chegar ao SNC: levodopa.

Por que a levodopa vem sempre associada à carbidopa?

Existem dopa-carboxilases periféricas... destroem a levodopa e impedem que ela chegue ao SNC.

O inibidor da dopa-carboxilases periféricas é a carbidopa.

A levodopa é uma das drogas mais eficazes, porém é cheia de efeitos colaterais:

- Liga-desliga: num determinado momento de evolução do tratamento ela perde o efeito antes da próxima dose da droga; ela faz efeito nas primeiras 4 horas; antes da outra dose que seria administrada na sexta hora.
 - Discinesias: o paciente faz movimentos coréicos.
- Muita gente prefere controlar o doente inicialmente (primeiros dois anos) com agonista dopaminérgico.

Algoritmo

- Agonista dopaminérgico (Pramipexol; Ropinirole)

Com o tempo essas drogas não controlam a DP.

- Acrescentar L-dopa/carbidopa

Melhora importante do tremor; bradicinesia; instabilidade postural.

Depois de 3 anos inicia o fenômeno de liga-desliga ou a doença fica sem controle.

- Aumentar L-dopa / carbidopa

Nesse momento, podemos lançar mão de uma droga mais eficaz para controlar tremores.

- Acrescentar

- Tremor: anticolinérgico (Triexfenidil; Akineton?? LEMBRA O neurotransmissor do estriado é a ACh);
- Discinesias: amantadina (droga estranha; ninguém sabe o mecanismo direito).

- Faz de novo liga-desliga ou fica sem controle

- Acrescentar

- Inibidores da COMT (entacapone) ou
- Inibidores da MAO-B (Rasigilina; Seligilina)

Drogas que inibem a degradação da dopamina no SNC.

IMAO-B são considerados drogas neuroprotetores (pode se entupir de vinho e queijo; o problema é com IMAO-A).

Obs

Alguns já começam com L-dopa/carbidopa.