

Farmacoterapia da doença de parkinson - Uma revisão bibliográfica

Parkinson's disease pharmacotherapy - A literature review

DOI:10.34117/bjdv7n9-429

Recebimento dos originais: 07/08/2021

Aceitação para publicação: 24/09/2021

Thainá Rodrigues de Souza Fialho

Graduada em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador,
E-mail: thaina.fialho@ucsal.edu.br

Milena Araujo Coronato

Graduada em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador,
E-mail: milena.coronato@ucsal.edu.br

Winnie Santos de Sant'Ana

Graduada em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador,
E-mail: winnie.ana@ucsal.edu.br

Thassila Nogueira Pitanga

Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL.
Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e PhD em Patologia Humana pelo Instituto Gonçalo Moniz (Fiocruz-Bahia),
Thassila Nogueira Pitanga, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 – Pituauçu, Salvador – Ba, 41740-090, tel. 71-3206-7875
E-mail: thassila.pitanga@pro.ucsal.br

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença mais comum no mundo, que acomete principalmente a população da faixa etária de 65 anos, considerada idiopática, neurodegenerativa e progressiva. Sensibiliza o sistema nervoso causando a morte de neurônios dopaminérgicos. O tratamento padrão-ouro é a L-DOPA. Entretanto, apresenta uma série de efeitos adversos, justificando seu uso em combinação com protetores da dopa descarboxilase. Com isso, o intuito do artigo é abordar dois novos fármacos para o tratamento da DP, Rasagilina e Opicapona, além de uma análise dos fármacos já utilizados para o tratamento, Selegilina e Levodopa e o seu impacto na vida dos portadores. Esse artigo consiste em uma revisão bibliográfica descritiva que utiliza as bases de dados PubMed e SciELO, sendo artigos escritos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Este trabalho mostrou que os fármacos são primordiais para os portadores da doença, principalmente no que tange a melhora clínica e da qualidade de vida desses pacientes. Embora os fármacos resultem em benefícios significativos, também podem resultar em efeitos adversos. Desta forma, análises e testes devem ser feitos para analisar qual o tratamento farmacológico mais adequado para cada paciente.

Palavras-chave: Drogas, Parkinson, Tratamento, Farmacoterapia.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is the second most common disease in the world, affecting mainly the population aged 65 years, considered idiopathic, neurodegenerative and progressive. It sensitizes the nervous system causing the death of dopaminergic neurons. The gold standard treatment is L-DOPA. However, it has a number of adverse effects, justifying its use in combination with dopa decarboxylase protectors. Thus, the purpose of this article is to approach two new drugs for the treatment of PD, Rasagiline and Opicapone, as well as an analysis of the drugs already used for the treatment, Selegiline and Levodopa and their impact on the lives of the patients. This article consists of a descriptive literature review using the PubMed and SciELO databases, with articles written in Portuguese, English and Spanish. This work showed that drugs are essential for patients with the disease, especially in terms of clinical improvement and quality of life. Although drugs result in significant benefits, they can also result in adverse effects. Thus, analyses and tests should be done to analyze which pharmacological treatment is most appropriate for each patient.

Keywords: Drugs, Parkinson's, Treatment, Pharmacotherapy.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, crônica e progressiva que afeta o sistema nervoso, causando uma diminuição significativa na produção de dopamina na substância negra. A DP ocorre pela morte das células que produzem a dopamina, sendo ela um neurotransmissor que complementa a realização dos movimentos (LI, 2017).

A dopamina é um neurotransmissor muito significativo por controlar as funções motoras, cognitivas, colaborando nas sensações de prazer e motivação. É armazenada em vesículas nos tecidos estriados dos neurônios após ser sintetizada por dopaminérgicos encontrados na substância negra. Na DP, ocorre uma depleção de dopamina do corpo estriado levando a morte celular que ocasiona na diminuição da concentração de transportadores de dopamina, o que justifica a disfunção das funções motoras no córtex e regiões do tronco cerebral dos acometidos (LI, 2017; KALIA E LANG, 2015).

A morte dos neurônios dopaminérgicos é a principal relação ao desenvolvimento dos sintomas relatados pelos pacientes da DP, como discinesia, rigidez, bradicinesia, hipotensão ortostática e manifestações psiquiátricas. Acomete em suma a população idosa com prevalência nos homens (1729 por 100.000, > 65 anos) do que nas mulheres (1644 por 100.000), e na média por faixa etária em pessoas com mais de 80 anos de idade. Além de que doenças secundárias geralmente acompanham o perfil clínico do paciente

relacionando-o à demência, com mais de 25% dos casos, ou depressão, com mais de 30% dos casos (CACABELOS, 2017).

Há evidências de que o acúmulo de proteínas chamadas Corpos de Lewy possam ser a causa principal da falência neuronal, porém, pelo pouco conhecimento acerca dessa hipótese e da complexidade da DP, mediações farmacoterápicas e em casos extremos intervenções cirúrgicas, continuam a ser utilizadas como melhor método de tratamento (LI, 2017).

Os tratamentos atuais para a DP consistem em duas linhagens de raciocínio que variam de acordo com o perfil de cada paciente: a alteração da dopamina por outro de mesma função ou a prevenção da destruição da mesma. O levodopa (L-DOPA) é o padrão-ouro utilizado em função da substituição da dopamina pelo seu precursor que irá atuar em todos seus receptores, e como complemento dessa função, a utilização de fármacos que estimulam a atividade do neurotransmissor nos receptores dopaminérgicos que influenciam a liberação da dopamina contida. Outros medicamentos que atuam no tratamento da DP, também são introduzidos para inibição das enzimas que possam levar a destruição da dopamina, como nos tratamentos pela monoaminaoxidase-B (MAOB), principalmente no uso da rasagilina e selegilina ou pela inibição das enzimas da catecol-O-metiltransferase (COMT), como nos recentes estudos aplicados da opicapona (CHÁVEZ-LEÓN; ONTIVEROS-URIBE; CARRILLO-RUIZ, 2013).

Estes inibidores (rasagilina e selegilina) são utilizados para aumentar a concentração de dopamina na sinapse, fazendo com que haja o impedimento da ação da monoaminaoxidase (MAO). A função da MAO é destruir dopamina e outros neurotransmissores, uma vez que foram recuperados no neurônio pré-sináptico. Podem ser utilizadas desde o início do tratamento da Doença de Parkinson, embora sejam recomendadas para estágios mais avançados e nos casos em que o tratamento com L-DOPA ocasiona em flutuações motoras. Selegilina inibe MAO, de forma seletiva e reversível, e apenas inibe MAO-B. Permitindo que o metabolismo de substâncias químicas possa afetar o funcionamento do Sistema Nervoso Central (CHÁVEZ-LEÓN; ONTIVEROS-URIBE; CARRILLO-RUIZ, 2013).

O princípio ativo da opicapona, comercializado como Ongentys, foi aprovado pela Comissão Europeia dos Doentes de Parkinson (EPDA) em junho de 2016 e faz parte da linhagem da inibição de enzimas que possam levar à destruição da dopamina através da COMT. A utilização da opicapona quando usada combinada a inibidores da levodopa, aumenta significativamente os níveis plasmáticos de L-DOPA. Ensaio clínicos

constaram que a utilização da opicapona ocasiona na diminuição do tempo “off” e aumento do tempo “on” sem discinesia aumentada, sendo atrativo para pacientes com a doença de Parkinson e com flutuações motoras (HERNÁNDEZ et al., 2016).

2 DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos em português e inglês selecionados através de busca no banco de dados do PubMed e SciELO e, preferenciando artigos publicados no período entre 2013 e 2017. Para essa pesquisa foram utilizadas as palavras-chave: Medicines. Parkinson’s. Treatment. Pharmacology.

2.1 FÁRMACOS ANTIGOS E DE USO FREQUENTE NA PRÁTICA CLÍNICA

2.1.1 Levodopa (L-DOPA)

A levodopa apresenta a melhor potência nos cuidados com a Doença de Parkinson, pois consegue atravessar a barreira hematoencefálica, diferente da dopamina. Após a conversão, a deficiência do indivíduo é temporariamente cessada, gerando alívio nos sintomas (CHANG et al., 2017; ANVISA, 2014.). No entanto, por conta do rápido metabolismo, apenas 1% de uma dose oral de levodopa realmente atinge o cérebro, fazendo com que seja necessário o seu uso concomitante com outros fármacos que consigam aumentar a sua biodisponibilidade. A progressão da doença é também uma das causas que fazem seu uso se tornar menos eficaz, sendo necessárias doses maiores para alcançar o mesmo efeito, aumentando o risco de efeitos colaterais indesejáveis, tais como discinesia e uma degeneração neural prematura (AQUINO; FOX, 2015; ROCHA et al., 2013).

As complicações geradas pela terapia da levodopa são acarretadas pelo uso contínuo como as flutuações motoras, e exacerbado como a discinesia de L-DOPA. Estima-se que 40% dos pacientes com DP que recebem tratamento com levodopa desenvolvam flutuações motoras após 4-6 anos de tratamento devido a combinação da progressão da DP com o tratamento dopaminérgico (ELKOUZI et al., 2019). Na tentativa de reverter esses efeitos estão sendo avaliados outros medicamentos, como agonista de dopamina, inibidores de monoaminaoxidase (MAO) e catecol-O-metiltransferase (COMT), para ser gerido ao início da doença ou junto ao L-DOPA nos estágios mais avançados (CACABELOS, 2017).

2.1.2 Selegilina

Criado por Joseph Knoll na década de 1960, registrado em mais de 60 países para tratar a Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, transtorno depressivo e como medicamento antienvhecimento. Conseguiu seu lugar na pesquisa e na terapia com o primeiro inibidor seletivo da monoaminaoxidase do tipo B (MAO-B) atuando como um substrato de "suicídio" para a enzima, pois é convertido pela MAO a uma fração ativa que combina irreversivelmente com o local ativo e/ou o cofator essencial da FAD (cofator flavina-adenosina-dinucleotideo) da enzima. A selegilina possui maior afinidade para o tipo B, servindo como inibidor seletivo da MAO-B se for administrada nas doses certas (GULATI; NAGAICH; SARAF, 2014).

A selegilina é usada em pacientes com estágios iniciais para o tratamento da DP, pois seu uso retarda a necessidade de introdução de levodopa e permite otimizar o manejo das complicações motoras relacionadas com o levodopa, que são as flutuações e discinesias frequentemente acometidas nos pacientes em estágios mais avançados (MARCONI, 2014; CEREDA et al., 2017).

O fármaco tem como função retardar o catabolismo da dopamina, possibilitando uma concentração de dopamina livre na célula. O fármaco pode ser utilizado adjunto ao levodopa ou isoladamente. Quando manipulado no princípio da Doença de Parkinson ele tem a capacidade de conter a progressão dos sintomas. Para aqueles pacientes cujos sintomas ainda estão na fase inicial sem evolução, a selegilina seria o fármaco mais ideal (MARCONI, 2014).

A introdução de selegilina em pacientes com a DP que apresenta depressão como sintomas adversos tem uma resposta positiva como tratamento, entretanto, ao ser aplicado uma pequena dose não apresenta grandes repercussões, sendo assim, para ocasionar melhoras significativas, a dose precisa ser maior. Apesar de todo seu benefício, apresenta efeitos colaterais como náuseas, insônia, boca seca, vômito e discinesias acometendo alguns dos pacientes que utilizam o fármaco como tratamento (FINBERG; RABEY, 2016).

2.2 NOVOS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

2.2.1 Rasagilina

A rasagilina surgiu 15 anos após a criação da selegilina para substituí-la. É um medicamento estimulador dos receptores da dopamina, levando uma melhora nas implicações causadas pelo uso do tratamento do levodopa. A rasagilina é um inibidor

de monoaminaoxidase-B (MAO-B), que tem como função a metabolização de monoaminas, sendo a dopamina uma delas. É necessário saber o nível de agravo da Doença de Parkinson dos pacientes, já que o tratamento só estabelece uma eficácia enquanto à presença de dopamina, sendo assim, apresenta uma resposta satisfatória durante os primeiros estágios (CHANG et al., 2017).

Um dos estudos realizados tinha como o intuito saber a eficácia da rasagilina e selegilina como complemento à levodopa na DP. O estudo utilizou 85 pacientes para cada fármaco e 170 pacientes como grupo controle. Como resultado compreendeu-se que o uso de inibidores de MAO-B por um longo período pode levar a uma redução da necessidade do uso de levodopa e nos movimentos incontroláveis, mas não foi possível detectar variações nos resultados entre selegilina e rasagilina, então concluíram que os dois fármacos apresentam uma eficácia semelhante ou até mesmo igual no controle dos sintomas da Doença de Parkinson (CEREDA et al., 2017).

Os pacientes que apresentam a Doença de Parkinson podem vir a ter fadigas, porém, foi constatado que fazer exercícios foi descartado auxílio desse sintoma, entretanto ainda não foi determinado qual seria o melhor fármaco para reduzir ou dirimir o fato. A rasagilina foi determinada como a melhor resposta comparada com o levodopa para o tratamento da fadiga (ELBERS et al., 2015).

2.2.2 Opicapona

A opicapona é um inibidor da COMT de terceira geração que leva a destruição de enzimas que possam eliminar a dopamina do indivíduo já diagnosticado com a DP, melhorando a biodisponibilidade de L-DOPA. Comercializado com o nome de Ongentys, foi aprovado em 2016 pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) que emitiu uma resposta positiva sobre o fármaco, autorizando a sua comercialização, desde então, faz parte do tratamento de pacientes na combinação de medicamentos com inibidores da levodopa. O benefício desse fármaco foi constatado através de ensaio clínico de estudo randomizado, multicentro, duplo-cego e controlado com placebo, com administração diferenciada em quatro grupos de pacientes com a doença de Parkinson. Foi observado nos resultados uma diminuição da ocorrência de fenômenos “OFF” através dos comportamentos registrados pelas flutuações motoras nos períodos “ON/OFF” ao longo do estudo (HERNÁNDEZ, 2016).

A administração de L-DOPA com inibidores de COMT leva ao aumento da liberação do mesmo para o cérebro reduzindo os níveis de 3-O-metil-levodopa, sendo

esse inibidor da COMT um forte competidor no receptor com a L-DOPA no transportador da barreira hematoencefálica. Uma das grandes referências para inibidores de COMT é a entacapona e tolcapone, porém com seus altos níveis de toxicidade hepática (aumento das transaminases), justificam os grandes estudos no desenvolvimento de novos inibidores da COMT com maior eficácia e segurança aos pacientes, como o desenvolvimento de sucesso da opicapona (LEWITT et al., 2013).

No caso da opicapona, foi realizado um estudo com 35 pacientes com DP flutuante, ou seja, que lembra como se o paciente estivesse dançando, a administração de levodopa com opicapona que resultou com essa análise exploratória uma redução dose-dependente no tempo “OFF” regrado. No final, foi constatado que 50 mg de opicapona reduziu significativamente o tempo descontínuo e aumento no tempo de funcionamento sem interferir no agravamento da discinesia, além do resultado não ter sido inferior a entacapona, referência como inibidor da COMT. Os eventos adversos que acompanham a utilização desse fármaco são mais comuns entre insônia, tontura e discinesia (LEWITT et al., 2013).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As estratégias farmacoterápias para a DP é baseada na experiência clínica e médica. Essa estratégia enfatiza a importância de melhorar o déficit dopaminérgico e de revisar constantemente os medicamentos administrados aos pacientes. As atuais opções de tratamento para a DP limitam-se às medidas sintomáticas com predominância em medicamentos dopaminérgicos. Embora resultem em benefícios significativos, também resultam em efeitos adversos preocupantes para a qualidade de vida dos pacientes em qualquer estágio da doença. Portanto, a introdução de novos medicamentos e tratamentos inseridos de maneira direcionada e fisiológica precisam ser estudados já que variam de acordo com o perfil de cada paciente para desacelerar a neurodegeneração ou substituir as funções neuronais perdidas pelo curso da doença. Faz-se necessário, portanto, mais estudos sobre as novas estratégias terapêuticas acerca de novas drogas com propriedades significativas para modificar o declínio da DP.

REFERÊNCIAS

AQUINO, Camila Catherine; FOX, Susan H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Movement Disorders*, [s.l.], v. 30, n. 1, p.80-89, 8 dez. 2014. Wiley-Blackwell. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26125>.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada-RDC nº 140, de 29 de maio de 2003. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6451902015&pIdAnexo=2753664

CACABELOS, Ramón. et al. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *International Journal Of Molecular Sciences*, [s.l.], v. 18, n. 3, p.551, 4 mar. 2017. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18030551>.

CHANG, Ying. et al. Efficacy of rasagiline for the treatment of Parkinson's disease: an updated meta-analysis. *Annals Of Medicine*, [s.l.], v. 49, n. 5, p.421-434, 15 mar. 2017. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2017.1293285>.

CHÁVEZ-LEÓN, Enrique; ONTIVEROS-URIBE, Martha Patricia; CARRILLO-RUIZ, José Damián. La enfermedad de Parkinson: neurología para psiquiatras: Parkinson's disease: neurological bases for psychiatrists. *Salud Mental, México*, v. 36, n. 4, 25 abr. 2013.

CEREDA, Emanuele. et al. Efficacy of rasagiline and selegiline in Parkinson's disease: a head-to-head 3-year retrospective case-control study. *Journal Of Neurology*, [s.l.], v. 264, n. 6, p.1254-1263, 26 maio 2017. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-017-8523-y>.

ELKOUZI, A. et al. Emerging therapies in Parkinson disease — repurposed drugs and new approaches. *Nature Reviews Neurology*. [s.l.] v.15, n. 4, p. 204-223, abr. 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41582-019-0155-7>.

FINBERG, John P. M. et al. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology. *Frontiers In Pharmacology*, [s.l.], v. 7, 18 out. 2016. Frontiers Media SA. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2016.00340>.

GULATI, Neha. et al. Fabrication and in vitro characterization of polymeric nanoparticles for Parkinson's therapy: a novel approach. *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, [s.l.], v. 50, n. 4, p.869-876, dez. 2014. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1984-82502014000400022>.

HERNÁNDEZ R., Aparicio et al. Possitive assessment of drugs: March, April and May 2017. *Sanidad Militar*, [s.l.], v. 73, n. 3, p.162-172, jun/set. 2017. SciELO. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4321/s1887-85712017000300005>.

KALIA, Lorraine V; LANG, Anthony E. Parkinson's disease. *The Lancet*. [s.l.] v. 386, n. 9996, p. 896-912, ago. 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).

LEWITT, Peter A. et al. Double-blind study of the actively transported levodopa prodrug XP21279 in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, [s.l.], v. 29, n. 1, p.75-82, 13 dez. 2013. Wiley-Blackwell. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25742>.

LI, Bao-dong. et al. Adverse effects produced by different drugs used in the treatment of Parkinson's disease: A mixed treatment comparison. *Cns Neuroscience & Therapeutics*, [s.l.], v. 23, n. 10, p.827-842, 4 set. 2017. Wiley-Blackwell. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12727>.

MARCONI, S; ZWINGERS, T. Comparative efficacy of selegiline versus rasagiline in the treatment of early Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol*, [s.l.] v.18, n. 13, p.1879-1882, Sci 2014. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/article/7559>.

ROCHA, José F. et al. Opicapone: a short lived and very long acting novelcatechol-O-methyltransferase inhibitor following multiple dose administration in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*. jan. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3853535/pdf/bcp0076-0763.pdf>