

NOVAS ABORDAGENS FARMACOTERAPÊUTICAS PARA A DOENÇA DE PARKINSON

Ana Suellen Gonzaga ¹
Fernanda Maria Lessa Carvalho ²
Camille de Oliveira Carvalho ³

RESUMO

Doença de Parkinson (DP) consiste na neurodegeneração progressiva desencadeando o déficit de dopamina. Alguns fármacos que estão disponíveis no mercado, apesar de eficazes, geram efeitos adversos observados no uso prolongado visto que agem de forma inespecífica. O artigo foi desenvolvido a partir da revisão da literatura de trabalhos indexados no Pubmed publicados no período de 2011 e 2016. Os objetivos do presente artigo consistem em analisar os atuais enfoques de pesquisas acerca do desenvolvimento de novas terapias farmacológicas que atuem no processo de modulação e retardo da DP, além de apresentar os mecanismos de ação desses novos fármacos e apontar uma nova abordagem terapêutica para esta doença. Observou-se o uso do GLP-1 (glucagon like-peptide 1), muito útil para a reposição de dopamina, opicapona, que retarda a degradação da COMT (catecol o-metil transferase) e o THC (tetra-hidrocanabinol) que age nos receptores CB-1 e CB-2 com ação antioxidante resultando na restauração das funções motoras. Assim, o estudo traz uma perspectiva de melhorar a qualidade de vida do paciente junto a uma possível descoberta de cura.

Palavras-chave: Parkinson. Terapias. Canabidiol.

1 INTRODUÇÃO

Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio degenerativo e progressivo que ocorre no sistema nervoso central pela supressão de neurônios da região nigra. Nessa região são produzidos neurotransmissores dopamina, responsáveis por auxiliar na execução dos movimentos voluntários do corpo, e tal perda acarreta, sobretudo em problemas motores (SILVA et al, 2015; ISAIAS et al, 2016). Mas sintomas não-motores também são comumente identificados em pacientes da DP (Silva et al, 2015). Depois do Mal de Alzheimer a Doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum do mundo (ISAIS-MILLÁN et al, 2016) e também está associada ao envelhecimento, afetando de 1 a 2% da população acima de 60 anos e em média 4% das pessoas com mais de 80 anos. A tendência é

¹ Graduanda, UCSAL, anas.santos@ucsal.edu.br

² Graduanda, UCSAL, fernanda.carvalho@ucsal.edu.br

³ Graduada, UCSAL, camille.carvalho@ucsal.edu.br

ainda que esse número cresça nos próximos anos dado o aumento da expectativa de vida da população (MARTINEZ-MARTIN et al, 2015).

Doença de Parkinson é usualmente relacionada à manifestação dos sintomas motores, especialmente os tremores, além de rigidez, instabilidade postural e bradicinesia (lentidão progressiva de respostas físicas e psíquicas) também conhecido como distúrbio da marcha. Entretanto há uma ampla gama de frequentes sintomas classificados como não motorizados, tais como hiposmia, distúrbios do sono, complicações na deglutição e gastrointestinais, ansiedade e depressão, dor, disfunção sexual, alucinações e psicoses, transtornos do impulso, comprometimento cognitivo e demência, entre outros (MARTINEZ-MARTIN et al, 2015). Essa segunda categorização tem caráter por vezes mais árduo e debilitante para os pacientes da DP que o grupo dos sintomas motores. Pela condição de doença progressiva e crônica, a intensidade dos sintomas tende a aumentar com o passar dos anos. Por isso é ideal que a identificação da patologia aconteça o mais breve possível, favorecendo as chances tratamento para retardar o avanço da DP (ISAIAS et al, 2016).

Ainda que o envelhecimento seja o maior fator de risco para a degeneração cerebral (RODRÍGUEZ-NOGALES et al, 2015), os mecanismos moleculares que levam aos danos neuronais não são compreendidos por completo, sendo um grande problema para a comunidade científica e acadêmica e dificultando o desenvolvimento de novas drogas e terapias modificadoras da doença (LINDHOLM et al, 2016). Considera-se a DP como patologia multicausal, ou seja, proveniente de um conjunto de fatores, ambientais e genéticos, que associados a vulnerabilidade neuronal inerente do sistema nervoso estão diretamente relacionados às lesões neuronais características da Doença de Parkinson (SILVA et al, 2015). Do ponto de vista fisiopatológico compreende-se que os neurônios são células altamente exigentes de energia, mas sua obtenção acontece apenas pela via da glicólise, o que implica na dependência de um OXPHOS bastante eficiente. Reações redox que ocorrem para obtenção de energia geram um subtipo reativo de oxigênio (ROS), que atua na sinalização celular e homeostase do organismo. Contudo, valores alterados de ROS podem levar ao chamado ‘estresse oxidativo’ e o cérebro possui tolerância reduzida a isso devido alguns fatores, por exemplo, os altos níveis de substratos oxidáveis, a formação endógena de ROS, níveis baixos de antioxidantes, etc. (GIACHIN et al, 2016).

Apesar das intensas pesquisas e tentativas de desenvolver uma terapia ou droga contra a DP, não há ainda um projeto clinicamente comprovado capaz de mudar o curso da doença, seja protegendo as células dopaminérgicas sobreviventes, seja restaurando células perdidas (LINDHOLM et al, 2016). Contudo desde a década de 60, o tratamento farmacológico para a

Parkinson enfoca nos sintomas motores, priorizando, restabelecer os níveis de dopamina através da administração de agonistas da dopamina. Um precursor da dopamina conhecido como L-DOPA é o padrão ouro dos investimentos terapêuticos, e seu eficiente trabalho é associado ao de substâncias como carbidopa e benserazida, que inibem a degradação periférica. Apesar dos resultados positivos, o uso prolongado do L-DOPA está ligado a efeitos colaterais, como flutuações motoras e discinesias (movimentos involuntários anormais), que acabam por restringir a qualidade de vida dos pacientes (SILVA et al, 2015). Por esta razão o ramo de pesquisas que buscam desenvolver terapias alternativas ganhou impulso e apesar das incógnitas e dos desafios, tem levado otimismo tanto aos médicos quanto aos pacientes (STAYTE; VISSEL, 2014).

O objetivo deste trabalho foi analisar os atuais enfoques de pesquisas científicas acerca do desenvolvimento de novas terapias farmacológicas que atuem no processo de modulação e retardo da doença de Parkinson, com perspectiva de melhorar a qualidade de vida do paciente junto a uma possível descoberta de cura. Nessa revisão serão apresentados três promissores conceitos terapêuticos de fármacos neste domínio, além de uma nova proposta ainda em desenvolvimento.

Trata-se de um artigo de revisão descritiva da literatura. Foi utilizado como base de pesquisas o banco de dados do PubMed e os descritores de assunto parkinson, terapias e canabidiol. Os artigos incluídos foram trabalhos originais, completos, em inglês e publicados no período 2011 a 2016. Artigos em modelos animais foram excluídos.

2 DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

2.1 Terapias Tradicionais

Por muito tempo o levodopa veio sendo utilizado como um tratamento mais eficiente para a Doença de Parkinson. Sua eficiência, como tratamento terapêutico da doença depende da sua bionversão em dopamina no sistema nervoso. Ainda assim, a levodopa sofre rapidamente uma metabolização pelo aromático-descarboxilase periférica de L-amino ácido (AADC) e da catecol-O-metiltransferase (COMT) e apenas 1% da dose oral de levodopa age no sistema nervoso. Em compensação, a levodopa é administrada juntamente com um inibidor da AADC (carbidopa), o que permite uma maior biodisponibilidade, embora cerca de 90% de uma dose de levodopa será convertido pela COMT, a 3-O-metildopa (ROCHA et al, 2013) A COMT (catecol-O-metiltransferase), vai aumentar a velocidade da reação da O-metilação de substratos contendo catecol e gerar um metabolismo de catecóis em seu estado activo ou

tóxico, como as catecolaminas e seus metabólitos (BONIFÁCIO et al, 2015). A COMT está presente em todos os tecidos dos mamíferos, e é uma enzima de maior atividade nos rins, no fígado e no sistema digestório. Os eritrócitos são uma fonte importante nos estudos da COMT (BONIFÁCIO et al, 2015).

Sendo assim, uma tática interessante para diminuir e até mesmo inibir o metabolismo da levodopa e estender a sua biodisponibilidade no cérebro, é a aplicação de um inibidor da COMT. Atualmente se conhece somente dois inibidores da COMT, o tolcapone e a entacapona. Ambas são utilizadas clinicamente, embora apresentem certas limitações. O uso do inibidor tolcapone necessita de uma monitorização do desempenho hepático, logo, é limitada sua utilização a pacientes que apresentam desequilíbrio no organismo devido a outras opções terapêuticas. Apesar de ser segura, a entacapona se torna limitada, porque sua eficácia necessita de dosagens frequentes (ROCHA et al, 2013). Por conta disto, é necessária uma busca por opções mais eficazes e seguras, de inibidores da COMT (BONIFÁCIO et al, 2015).

Outra droga conhecida e muito utilizada para tratamento da doença de Parkinson é a selegilina, que é um dextral composto isolado a partir de deprenilo phcnylisopropyl-N-methylproinyismine (E-250). Estudos indicam que a E-250 é um inibidor não reversível da MAO-B. Além disso, ensaios clínicos apontam que a selegilina possui efeito terapêutico através do aumento da concentração de dopamina na fenda sináptica e diminuição da atividade de lactato desidrogenase. Os mecanismos prováveis são: a recaptação de dopamina inibida pela anfetamina (metabólito da selegilina) na fenda sináptica; inibição da atividade da MAO-B e redução da degradação de síntese e aquisição exógena de dopamina fisiológica; e aumento da produção de dopamina por meio da promoção da síntese de TH (tirosina-hidroxilase, enzima que catalisa a formação de levodopa). A selegilina também poderia estimular a expressão do gene e a síntese de proteínas do fator de crescimento nervoso como o fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) e o fator ciliar neurotrófico (CNTF) em astrócitos. A selegilina pode promover também a síntese de proteína ácida fibrilar glial (GFAP) em astrócitos e expressar o RNAm no receptor do fator de crescimento. O CNTF e o bFGF têm comprovado melhora no nível de enzimas antioxidantes, regulação de Ca^{2+} intracelular e redução a neurotoxicidade dos aminoácidos excitatórios. Foi analisado que com o aumento da dosagem, o efeito neuroprotetor também aumenta levando a crer que selegilina protege os neurônios dos danos tóxicos no LCR dos pacientes com DP (KONG et al, 2015).

2.2 Novos tratamentos farmacêuticos

2.2.1 Opicapone

O Opicapone, fabricado pela empresa farmacêutica BIAL-Portela & C^a, SA (S. Mamede Coronado, Portugal) é uma nova droga desenvolvida para fornecer alta potencialidade inibitória da COMT e prevenir a ação tóxica nas células (KISS et al,2010).

Opicapone (2,5-dicloro-3- [5- (3,4-di-hidroxi-5-nitrofenil] -1,2,4-oxadiazol-3-il) -4,6-dimetilpiridina 1-óxido, apresentando-se com o nome de BIA 9-1067). O Opicapone foi configurado como um similar ao 1,2,4-oxadiazole hidrofílico com sua parte de N-óxido de piridina, localizado na posição 3 para disponibilizar uma potência maior de inibição da COMT, além de prevenir que ocorra a toxicidade celular (KISS et al,2010). É constituído por uma estrutura de excelente afinidade de se ligar, (PALMA et al, 2012), que se traduz em uma constante de velocidade de dissociação lenta e uma duração mais prolongada no organismo (BONIFÁCIO et al,2012).

Em homogêneos de cérebro e fígado de ratos administrados opicapone, tolcapone e entacapone por tubo gástrico, opicapone foi demonstrado ter um efeito inibidor da COMT mais forte e mais prolongada do que a comparação da COMT inibidores, tolcapone e entacapone. Uma hora após a administração, a inibição da COMT foi de 99% com opicapone vs 82% com tolcapone e 68% com entacapone. Nove horas depois da administração, a entacapone não mostrou qualquer inibição da COMT e tolcapone efeito inibidor mínimo produziu (16%), ao passo que opicapone continuou a inibir a atividade da COMT pelos 91% (BONIFÁCIO et al, 2012).

Em estudo feito com voluntários saudáveis do sexo masculino, foram administrados cerca de 10mg a 1200 mg de Opicapone, em doses únicas, sendo bem tolerados (NUNES et al, 2012). Opicapone foi bem tolerado. A sua exibição sistêmica acrescentada de forma mais ou menos adequada de acordo com a sua dose, com uma semi-vida final provável de 1,0-1,4 h. Sulfatação foi uma importante via de metabolização. Metabólitos do opicapone restaurados na urina consistem em pouco menos de 3% da dose de opicapone aplicado indicando que a bile é certamente importante para a via de excreção. Máxima inibição S-COMT (E_{max}) mudou de 69,9% a 98,0%, depois da sua última dose de opicapone. O opicapone causado pela inibição da COMT-S demonstrou uma meia-vida de mais de 100 h, que foi livre da dose e muito mais duração do que a exibição do fármaco no plasma. Desse modo, a meia-vida consiste em uma frequente agilidade subjacente putativo que é paralelo junto a essa

permanente de velocidade de dissolução considerada do COMT-opicapone complexo (ROCHA et al, 2013).

Foi se investigado, por meio da medição dos níveis, o efeito do opicapone sobre a farmacocinética da levodopa no organismo e da 3-O-metildopa na corrente sanguínea, através de microdiálise na veia jugular direita de ratos administrados com 12 mg·kg⁻¹ levodopa e 3 mg·kg⁻¹ benserazida em 3 dias seguidos. Opicapone aumentou a biodisponibilidade de levodopa em 1,9 e 1,3 vezes, respectivamente, quando administrado 2 e 24 h antes de levodopa / benserazida, e 3-OMD reduzida biodisponibilidade por 6,3- e 1,6-pregas respectivamente. Levodopa C max valores foram aumentados em 1,6 e 1,4 vezes, respectivamente, quando foi dado opicapone 2 e 24h antes de levodopa/benserazida. (BONIFÁCIO et al, 2015).

Opicapone tem um efeito inibitório prolongado sobre a COMT periférica, que se estende a biodisponibilidade da levodopa, sem induzir toxicidade. Assim, ele apresenta algumas propriedades melhoradas em comparação com os inibidores da COMT atualmente disponíveis (BONIFÁCIO et al,2015).

2.2.2 GLP-1 (glucagon-like peptide 1)

O GLP-1 (glucagon-like peptide 1), a priori foi desenvolvido para o tratamento de diabetes tipo 2 sendo conhecido pelo seu “efeito incretina”, que facilita a liberação de insulina pelo pâncreas nos quadros de hiperglicemia. Entretanto em estudos recentes com pacientes diabéticos observou-se que o GLP-1 miméticos, tais como exendina-4, liraglutido e lixisenatida, podem provocar uma série de outros efeitos fisiológicos no organismo, principalmente anti-inflamatórios e neuroprotetores por conta da similaridade do seu fator de crescimento à insulina. Outra característica é sua facilidade em atravessar a barreira BHE(hematoencefálica), potencializando a proteção no sistema nervoso central visto que há redução das placas p-amilóides que previne a perda de sinapses e falhas na memória, ameniza o estresse oxidativo e a inflamação cerebral crônica (HÖLSCHER, 2014).

O GLP-1 é um peptídeo, produzido em resposta à ingestão de alimentos por células enteroendócrinas no intestino delgado e que é multifacetado, pois desempenha efeitos específicos relacionados aos seus locais de síntese e excreção (HOLST; BURCELIN; NATHANSON, 2011). Foi observado que o GLP-1 também tem atividade extra-pancreática. Preconiza-se que os agonistas do receptor do GLP-1 apresentam neuroproteção e proporcionam melhorias na função cognitiva e motora em virtude ao reparo a sensibilidade à

insulina do cérebro. Além de produzir efeitos sobre a função mitocondrial, a agregação de proteínas, neuroinflamação, plasticidade sináptica, aprendizagem e memória (ATHAUDA; FOLTYNIE, 2016). GLP1 aumenta a propagação de células estaminais, o crescimento dendrítico e, em contrapartida, diminui a inflamação e a apoptose (FEMMINELLA; EDISON, 2013). Protegem sinapses e funções sinápticas, os neurônios do estresse oxidativo, aumenta a neurogênese, evita a formação de placa bacteriana, além de reduzir a resposta à inflamação crônica da doença de Parkinson e outras doenças degenerativas (HÖLSCHER, 2014). Alguns resultados neuroprotetores também são oriundos dos miméticos do GLP-1, por exemplo, a exendina-4 que mostrou proteção de neurônios dopaminérgicos na massa cinzenta e prevenção de perda de dopamina nos gânglios basais. Assim, o GLP-1 miméticos sugere ser um sucesso como um novo tratamento para doença de Parkinson (HÖLSCHER, 2014).

Os efeitos de GLP-1 são desempenhados pelo GLP-1R (um receptor acoplado à proteína G (GPCR) via transmembrana) apesar de que também é evidente em ilhotas pancreáticas, similarmente é identificado em todo o cérebro, com elevada cobertura no córtex frontal, tálamo, hipotálamo, hipocampo, cerebelo, e massa cinzenta (ALVAREZ et al, 2005; CORK et al, 2015). Evidenciou-se há pouco tempo que células microgliais podem crescer o GLP-1 e a expressão de GLP-1R, como retorno a estímulos inflamatórios, indicando que o GLP-1 endógeno é uma resposta natural para conter estímulos danosos (KAPPE et al, 2012). Presente ao estímulo da subunidade alfa do GPCR, adenil-ciclase ativa induzindo a ampliação no AMPc intracelular, o qual, logo depois, faz a ativação da proteína quinase (PKA) e da fosfoinositida 3-quinase (PI3K), que adiciona um grupo fosfato e estimula uma multiplicidade de sinalização para as vias, que podem ser divididas em dois ramos: (I) a proteína quinase associada ao mitogénio/ extracelular quinase que é ordenada por sinal (MAPK / ERK; igualmente conceituada como Ras-Raf-MEK-ERK); e (II) de PI3K / proteína quinase B (AKT) vias (BAGGIO;DRUCKER, 2007).Um ponto deveras significativo de GLP-1 é a sinalização Akt, que age regulando as fundamentais respostas funcionais da senilidade que está normalizada. A AKT tem a eficácia para adicionar grupo fosfato a uma grande quantidade de proteínas sendo assim têm se a base de mais de 50 substratos, bem como glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK-3B), a proteína de quadro de forkhead O1 (FOXO1), é a mira da rapamicina em mamíferos (mTOR), e é capaz de moldar variados procedimentos celulares que se averiguou serem bloqueados na DP, bem como a sintetização de proteínas, apoptose, a bioformação mitocondrial, e autofagia (ATHAUDA; FOLTYNIE, 2016).

Em resumo a ativação destas vias garante a existência celular inibindo as vias pró-apoptóticas (ATHAUDA; FOLTYNIE, 2016). Um analógo do GLP-1 muito importante

citado no começo do texto é a exendina-4, em um dado estudo apresentado pelo artigo *Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease*, publicado pela Revista *Frontiers in Neurosciense* diz que a exendina-4 foi usada como um tratamento para a diabetes tipo 2 desde 2005, com pouca investigação da sua utilização na doença de Parkinson. Porém em um atual ensaio clínico de Fase II que teve como finalidade mostrar a prova de conceito de exendina-4 sobre a evolução de 45 pacientes com DP moderada. No ensaio duplo-cego, os pacientes receberam uma injeção subcutânea de exendina-4 durante 12 meses e exibiram uma melhor função motora e cognitiva que persistiu durante 2 meses após o tratamento ter parado (AVILES-OLMOS et al, 2013).

THC – UMA NOVA ALTERNATIVA TERAPEUTICA PARA DOENÇA DE PARKINSON?

Nas últimas décadas observou-se um empenho gradual quanto ao estudo do sistema endocanabinóide, com foco nas suas possíveis propriedades terapêuticas. A partir do isolamento da Cannabis ativa, Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (THC), verificou-se a existência de um complexo de neurotransmissão atípica que conduz a emissão de outros neurotransmissores, sendo ativo também na resposta inflamatória. Compostos canabinóides são chamados fitocanabinóides quando extraídos da planta Cannabis e quando obtidos artificialmente são chamados de canabinóides sintéticos. Há também uma produção endógena nos mamíferos de uma substância similar, que são os endocanabinóides (SAITO et al, 2012).

O Δ^9 - THC possui estrutura de carbono 21- tri-cíclico, sem azoto e com dois centros quirais em trans-configuração, é o óleo viscoso volátil altamente lipossolúvel, logo pouco hidrossolúvel, e seu pKa é de 10,6. O Δ^9 -THC é armazenado em solventes orgânicos básicos ou em frasco de vidro escuro, pois, por conta de seu metabolismo de ácidos monocarboxílicos, no contato com ar, luz e calor decompõem-se facilmente (SHARMA; MURTHY; BHARATH, 2012).

O sistema endocanabinóides é abundantemente encontrado no SNC (cérebro e medula espinhal). Através de estudos foram encontrados receptores canabinóide com alta-afinidade eletrosseletiva acoplado à proteína G (SAITO et al, 2012). Estes podem ser do tipo CB-1 ou CB-2. Receptores CB-1 estão principalmente no cerebelo, hipocampo, gânglios basais, medula espinhal, córtex de associação e os nervos periféricos, incluindo pré-sináptico simpático terminais nervosos, mas não constam no tálamo ou tronco cerebral (KOPPEL et al, 2014). Em nível celular eles são encontrados nos terminais de neurônios centrais e periféricos, onde geralmente controlam a liberação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios.

(SAITO et al, 2012). Já os receptores CB-2 estão localizados na periferia, inclusive no tecido linfático. Em baixas concentrações podem ser encontrados em algumas regiões do cérebro, além da substância cinzenta periaquedutal (KOPPEL et al, 2014).

No caso da Doença de Parkinson, cujo estresse oxidativo e neuroinflamação são características neurodegenerativas relevantes, o sistema endocanabinoide pode ter ação terapêutica, pois, sendo um CB-1 antagonista, auxilia na ativação das funções motoras bem como antioxidante, bloqueando a produção de ROS (SAITO et al, 2012; COSKUN; BOLKENT, 2016).

Segundo o artigo “Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders”, publicado pela Academia Americana de Neurologia, a ativação por meio de proteínas de membrana G-acopladas provoca respostas fisiológicas esperadas a partir destas regiões, incluindo a sensação de bem-estar ou psicose (dependendo da dose de THC), perturbações da memória e de processamento cognitivo, abrandou função locomotora, bem como antinociceptivo, antiemético, anti-espasticidade, e efeitos de promoção do sono. Em relação à disfunção urinária e aos tremores, observou-se que o THC é ineficiente. A ativação dos receptores inibe a adenilato ciclase, a conversão de adenosina-monofosfato cíclico de adenosina trifosfato, e inibe a libertação de vários neurotransmissores, incluindo acetilcolina, dopamina e glutamato, quando a excitação neuronal está presente (KOPPEL et al, 2014).

O Δ^9 -THC é metabolizado no fígado pelo complexo de enzimas do citocromo P450 (CYP) e gera o composto ativo 11-hidroxi psicoativa Δ^9 -Tetra hidrocanabinol (11-OH-THC). A continuação dessa oxidação resulta no composto inativo 11-nor-9-carboxi- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THCCOOH). As taxas médias de depuração plasmática relataram valores de $11.8 \pm 3L / \text{hora}$ para as mulheres e $14,9 \pm 3,7L / \text{hora}$ para os homens. Ele é de rápida absorção nos pulmões, quando inalado, atingindo altas concentrações séricas em pouco tempo, sendo identificados indícios de THC no plasma segundos após a primeira tragada e concentração máxima atingida dentro de 3-10 minutos. Esta concentração diminui rapidamente para 1-4 ng / mL no prazo de 3-4 horas. Apesar de a biodisponibilidade da droga depender de alguns fatores, valor médio para usuários regulares é de 23-27% e para usuários ocasionais 10-14%. Sua excreção é principalmente pela via urinária na forma de um conjugado de ácido glucurônico (SHARMA; MURTHY; BHARATH, 2012).

Por possuir uma composição química particular e seu uso ser muito associado com efeitos psicoativos, os pesquisadores ainda enfrentam muitos desafios quanto ao estudo do THC e não é possível confirmar ou negar os efeitos positivos deste princípio ativo. O objetivo

agora é compreender melhor os mecanismos do fármaco para assim produzir medicamentos com cada vez menos efeitos adversos, e desta forma ajudar milhões de pessoas com Parkinson pelo mundo (KOPPEL et al, 2014).

3 CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Parkinson é um distúrbio degenerativo que acomete principalmente pessoas em idade sênior caracterizada pelos seus sintomas motores (tremor, rigidez e bradicinesia) e não-motores (demência, depressão, disfunção sexual, etc.). Quanto mais cedo diagnosticado o paciente com DP, maiores as chances de uma interferência terapêutica que produza efeitos benéficos.

Embora já existam terapias eficazes para amenizar os efeitos da DP, como levodopa, selegilina, entre outros, percebeu-se a necessidade da busca de novas estratégias terapêuticas que consigam melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Apesar de algumas ainda estarem em fase experimental, tem-se observado um progresso quanto ao resultado positivo do uso dessas drogas que poderão retardar, bloquear ou até mesmo tratar os pacientes com DP.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, E.A. et al. The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. **Journal of Neurochemistry**, Inglaterra, v. 92, n. 4, p. 798-806, fev. 2005.

ATHAUDA, D; FOLTYNIE, T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. **Drug discovery today**, Inglaterra, v.21, n. 5, p. 802-18, fev. 2016.

AVILES-OLMOS, I. et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson disease. **The Journal of clinical investigation**, Estados Unidos, v. 123, n. 6, p. 2730-6, jun. 2013.

BAGGIO, L. L.; DRUCKER, D. J. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. **Gastroenterology**, Estados Unidos, v. 132, n.6, p. 2131-2157, mai. 2007.

BONIFÁCIO, M. J. et al. Opicapone: characterization of a novel peripheral long-acting catechol-O-methyltransferase inhibitor. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 18, n. 2, p. 125, jan. 2012.

BONIFÁCIO, M. J. et al. Pharmacological profile of opicapone, a third generation nitrocatechol catechol-O-methyl transferase inhibitor, in the rat; **British journal of clinical pharmacology**, Inglaterra, v. 172, n. 7, p. 1739–52abr. 2015.

CORK, S. C. A. et al. Distribution and characterisation of Glucagon-like peptide-1 receptor expressing cells in the mouse brain. **Molecular Metabolism**, Inglaterra, v. 4, n 10, p. 718-31, out. 2015.

COSKUN, Z. M.; BOLKENT, S. Evaluation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol metabolites and oxidative stress in type 2 diabetic rats. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**. Iran, v. 19, n. 2, p. 154-58, fev. 2016.

FEMMINELLA, G; EDISON, P. Evaluation of neuroprotective effect of glucagon-like peptide 1 analogs using neuroimaging. **Alzheimer & dementia: the journal of the Alzheimer's Association**, Estados Unidos, v. 10, n. 1, p. 55–61, fev. 2014.

GIACHIN, G. et al. Dynamics of human mitochondrial complex i assembly: implications for neurodegenerative diseases. **Frontiers in Molecular Biosciences**, Suíça, v. 3, artigo 43, ago. 2016.

HÖLSCHER, C. Central effects of GLP-1: new opportunities for treatments of neurodegenerative diseases. **The Journal of endocrinology**, Inglaterra, v. 221, n. 1, p 31-41, abr. 2014.

HOLST, J. J.; BURCELIN, R.; NATHANSON, E. Neuroprotective properties of GLP-1: theoretical and practical applications. **Current medical research and opinion**, Inglaterra, v. 27, n. 3, p. 547-58, jan. 2011.

ISAIAS, I. U. et al. Neuromelanin imaging and dopaminergic loss in Parkinson's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, Suíça, v. 8, artigo 196, ago. 2016.

ISAIS-MILLÁN, S. et al. Prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) no tratados. *Gaceta Médica de México*, México, v. 3, artigo 152, p. 357-63, mai./jun. 2016.

KAPPE, C. et al. GLP-1 secretion by microglial cells and decreased CNS expression in obesity. **Journal of Neuroinflammation**, Inglaterra, v. 9 n. 276, dez. 2012.

KISS, L. E. et al. Discovery of a long-acting, peripherally selective inhibitor of catechol-O-methyltransferase. **Journal of Medicinal Chemistry**, Estados Unidos, v. 53, n. 8, p. 3396–3411, abr. 2010.

KONG, P. et al. Neuroprotection of MAO-B inhibitor and dopamine agonist in Parkinson disease. **International journal of clinical and experimental medicine**, Estados Unidos, v. 8, n. 1, p. 431-9, jan. 2015.

KOPPEL, B. S. et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. **Neurology**, Estados Unidos, v. 82, n. 17, p. 1556–1563, abr. 2014.

LINDHOLM, D. et al. Current disease modifying approaches to treat Parkinson's disease. **Cellular and Molecular Life Sciences**, Suíça, v. 73, n. 7, p. 1365 – 79, abr. 2016.

MARTINEZ-MARTÍN, P. et al. Parkinson symptoms and health related quality of life as predictors of costs: a longitudinal observational study with linear mixed model analysis. **Public Library of Science one**, Estados Unidos, v. 10, n. 12, dez. 2015.

NUNES, T. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel COMT inhibitor, during first administration to healthy male subjects. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 18, n. 2, p. 125, jan. 2012.

PALMA, P. N. et al. Computation of the binding affinities of catechol-O- methyltransferase inhibitors: multisubstate relative free energy calculations. **Journal of Medicinal Chemistry**, Estados Unidos, v. 33, n. 9, p. 970–86, abr. 2012.

ROCHA, J. F. et al. Opicapone: a short lived and very long acting novel catechol-O- methyltransferase inhibitor following multiple dose administration in healthy subjects. **British journal of clinical pharmacology**, Inglaterra, v. 76, n. 5, p. 763–75, nov. 2013.

RODRÍGUEZ-NOGALES, C. et al. Brain aging and Parkinson's disease: New therapeutic approaches using drug delivery systems. **Maturitas**, Irlanda, v. 84, p. 25-31, fev. 2016.

SAITO, V. M.; REZENDE, R.M.; TEIXEIRA, A.L. Cannabinoid Modulation of Neuroinflammatory Disorders. **Current Neuropharmacology**, Emirados Árabes Unidos, v. 10, n. 2, p. 159-166, jun. 2012

SHARMA, P.; MURTHY, P.; BHARATH, M. M. Chemistry, Metabolism, and Toxicology of Cannabis: Clinical Implications. **Iranian Journal of Psychiatry**, Iran, v. 7, n. 4, p. 149-156. 2012

SILVA, J. et al. Pharmacological alternatives for the treatment of neurodegenerative disorders: wasp and bee venoms and their components as new neuroactive tools. **Toxins**, Suíça, v. 7, n. 8, p. 3179-209, ago. 2015.

STAYTE, S.; VISSEL, B. Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease. **Frontiers in Neuroscience**, Suíça, v. 8, artigo 113, ago. 2014