

FARMACOTERAPIA DA DOENÇA DE PARKINSON - Uma Revisão Bibliográfica

Thainá Rodrigues de Souza Fialho¹

Milena Araujo Coronato²

Winnie Santos de Sant'Ana³

Thassila Nogueira Pitanga^{4*}

RESUMO

Introdução. A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença mais comum no mundo. 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. **Metodologia.** Esse artigo consiste em uma revisão narrativa da literatura que utiliza artigos científicos disponibilizados nas plataformas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) ou PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), sendo artigos escritos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. **Resultados.** 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. **Considerações finais.** Desta forma, análises e testes devem ser feitos para analisar qual o tratamento farmacológico mais adequado para cada paciente.

Palavras-chaves: Doença de Parkinson. Farmacoterapia convencional. Rasagilina. Opicapona.

¹Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL), thaina.fialho@ucsal.edu.br

² Graduada em Biomedicina, UCSAL, milena.coronato@ucsal.edu.br

³ Graduanda em Biomedicina, UCSAL, winnie.ana@ucsal.edu.br

⁴ 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.pitanga@pro.ucsal.br

*Correspondência para: Thassila Nogueira Pitanga, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 – Pituaçu, Salvador – Ba, 41740-090, tel. 71-3206-7875

1. INTRODUÇÃO

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

A dopamina é um neurotransmissor que atua principalmente no controle das funções motoras, cognitivas, sensações de prazer e motivação. É armazenada em vesículas dos neurônios da substância negra, a qual apresenta forte conexão com o corpo estriado através das vias nigro-estriatal e estriato-nigral. 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 com DP, como discinesia, rigidez, bradicinesia, hipotensão ortostática e manifestações psiquiátricas. É uma doença que acomete predominantemente a população idosa com prevalência maior nos homens (1729 por 100.000, > 65 anos) do que nas mulheres (1644 por 100.000), e entre pessoas com mais de 80 anos de idade. Além disso, algumas patologias secundárias, que geralmente acompanham o perfil clínico do paciente, agravam ainda mais a doença, como a demência, com mais de 25% dos casos, e/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, a Farmacoterapia e, em casos extremos, intervenções cirúrgicas, continuam a ser utilizadas como melhor método de tratamento (LI, 2017).

Os tratamentos farmacológicos 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. A levodopa (L-DOPA) é o padrão-ouro utilizado em função da substituição da dopamina pelo seu precursor. Esse pró-fármaco, ao sofrer descarboxilação pela DOPA descarboxilase, gera dopamina, a qual repõe a dopamina endógena em declínio, no SNC. Para isso, a Levodopa precisa ser administrada combinada com inibidores da DOPA decarboxilase (ex: carbidopa), o que permite um aumento da meia vida da dopamina central (MAO; MODI, 2016).

Outros medicamentos que atuam no tratamento da DP também são administrados a fim de inibir enzimas que possam acelerar o metabolismo da dopamina, como nos tratamentos por inibidores da monoaminaoxidase-B (iMAO-B), principalmente rasagilina e selegilina, ou pela inibição da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT), com os fármacos entacapona, tolcapona e, mais recentemente, 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 MAO. Sua função é metabolizar a dopamina e outros neurotransmissores, uma vez que foram recuperados no neurônio pré-sináptico. Podem ser utilizadas desde o início do tratamento da DP, embora sejam recomendadas para estágios mais avançados e nos casos em que o tratamento com L-DOPA resulte em flutuações motoras. A selegilina inibe a MAO-B de forma seletiva e reversível, permitindo que o metabolismo de substâncias químicas possa afetar o funcionamento do SNC (CHÁVEZ-LEÓN; ONTIVEROS-URIBE; CARRILLO-RUIZ, 2013).

O princípio ativo da opicapona, comercializado como *Ongentys*, foi aprovado pela Comissão Europeia de Doença de Parkinson (EPDA), em junho de 2016, e atua inibindo a COMT, enzima metabolizadora de catecolaminas (ex: dopamina). A utilização da opicapona, quando usada combinada a inibidores da levodopa, aumenta significativamente os níveis plasmáticos de L-DOPA. Ensaios 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 DP e com flutuações motoras (HERNÁNDEZ *et al.*, 2016).

Esse artigo consiste em uma revisão narrativa da literatura baseada em uma bibliografia especializada através de consulta a artigos científicos em português e inglês selecionados a partir das bases de dados eletrônicas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) ou PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), e preferenciando artigos publicados no período entre 2013 e 2017. Para essa pesquisa foram utilizadas as palavras-chave *Medicines, Parkinson's, Treatment* e *Pharmacology*.

2. DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

2.1 Fármacos tradicionais e de uso frequente na prática clínica

2.1.1 Levodopa (L-DOPA)

A levodopa consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), diferente da dopamina, levando a uma melhora nas concentrações centrais de 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, como a carbidopa (MAO; MODI, 2016).

A progressão da doença é também uma das causas que fazem seu uso tornar-se menos eficaz. Com o avanço da neurodegeneração, são necessárias doses cada vez 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

Criada por Joseph Knoll na década de 1960, a Selegilina foi registrada 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 como o primeiro inibidor seletivo da MAO do tipo B (MAO-B). Esse fármaco atua 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. Além disso, 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 metabolismo da dopamina, possibilitando um aumento da sua meia-vida e 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 clínicas, o

que justifica o aumento da sua dose. 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 agonista dos receptores de dopamina, levando a uma melhora nas implicações causadas pelo uso do fármaco levodopa. A rasagilina é um inibidor de MAO-B, que tem como função a metabolização de monoaminas, sendo a dopamina uma delas. É necessário saber o nível de agravo da doença, já que o tratamento só estabelece uma eficácia enquanto há 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 agravo á 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 farmacoterapêuticas para a Doença de Parkinson é baseada na experiência clínica e médica. Essa estratégia enfatiza a importância de melhorar a deficiência dopaminérgica 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 que interferem na via dopaminérgica central. Embora o tratamento farmacológico resulte em benefícios significativos, os efeitos adversos acabam interferindo na qualidade de vida dos pacientes em qualquer estágio da doença. Portanto, a introdução de novos medicamentos, e outras formas de tratamento, inseridos de maneira direcionada e mais específica a cada quadro clínico, precisa ser bem investigada já que variam de acordo com o perfil de cada paciente. O intuito dessa busca por novos fármacos abrange uma necessidade eminente em doenças neurodegenerativas: retardar a degradação neural ou substituir as funções neuronais perdidas no 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.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada- **RDC nº 140**, de 29 de maio de 2003.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

KALIA, Lorraine V; LANG, Anthony E. Parkinson's disease. **The Lancet**. [s.l.] v. 386, n. 9996, p. 896-912, ago. 2015.

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.

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.

MAO, Z. L.; MODI, N. B. Dose-Response Analysis of the Effect of Carbidopa-Levodopa Extended-Release Capsules (IPX066) in Levodopa-Naive Patients with Parkinson Disease. **J Clin Pharmacol.**, v. 56, n. 8, p. 974-82, 2016.

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.

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.