

# COMPARAÇÃO DO MECANISMO DE AÇÃO ENTRE LEVODOPA E SELEGILINA EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM PARKINSON

Fernanda Freitas Costa <sup>1</sup>  
Giulia Figueiredo Cunha Santos <sup>2</sup>  
Ively Paixão Santos <sup>3</sup>  
Laíle Roberta Souza Souza Costa <sup>4</sup>  
Thassila Nogueira Pitanga <sup>5</sup>

## RESUMO

A Doença de Parkinson é a segunda patologia neurodegenerativa mais recorrente no mundo, tendo um aumento expressivo nas últimas décadas por não possuir cura e se faz necessário tratamento para o retardo da sintomatologia da doença. Novas pesquisas vêm sendo realizadas para descobrir a melhor alternativa para o tratamento, entre elas tem-se a Levodopa e a Selegilina, medicamentos evidenciados neste artigo. Foi feita uma comparação entre os fármacos citados para uma melhor compreensão das vantagens e desvantagens na regressão da Doença de Parkinson. A Levodopa é o primeiro tratamento, sendo o mais efetivo e mais viável, no entanto, os efeitos colaterais surgem com o uso deste fármaco a longo prazo, enquanto que o tratamento com a selegilina reduz a necessidade do uso da levodopa evitando os futuros danos secundários causados por ela e, possui também efeitos colaterais, porém, são menores em comparação com a Levodopa. Diante disso, este estudo foi realizado por meio de consultas de artigos científicos em português e inglês nas bases de dados National Library of Medicine - NIH ou PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), sendo uma revisão literária que teve como objetivo comparar o uso da Levodopa e da Selegilina com a junção desses medicamentos em pacientes diagnosticados com a Doença de Parkinson, justificando-se através de estudos que demonstram as vantagens e desvantagens do uso dos medicamentos abordados, principalmente por comparações entre os efeitos secundários que ambos os medicamentos podem causar. Portanto, ainda são necessários estudos mais aprofundados para compreensão do uso desses fármacos.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson. Tratamento. Levodopa. Selegilina.

## 1. INTRODUÇÃO

---

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL). Email: fernandafreitas.costa@ucsal.edu.br

<sup>2</sup> Graduanda em Biomedicina, UCSAL. Email: giuliafigueiredo.santos@ucsal.edu.br

<sup>3</sup> Graduanda em Biomedicina, UCSAL. Email: laile.costa@ucsal.edu.br

<sup>4</sup> Graduanda em Biomedicina, UCSAL. Email: ively.santos@ucsal.edu.br

<sup>5</sup> Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Email: [thassila.pitanga@pro.ucsal.br](mailto:thassila.pitanga@pro.ucsal.br).

\*Correspondência para: Thassila Nogueira Pitanga, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 - Pituaçu, Salvador - BA, 41740-090, tel. 71-3206-7870

A Doença de Parkinson (DP) é uma patologia neurodegenerativa progressiva, caracterizada por uma alteração do sistema extrapiramidal que provoca a redução dos neurônios dopaminérgicos da substância negra. Essa modificação no sistema neurológico promove características motoras consideradas padrões na doença como: tremores, rigidez muscular e lentidão na execução dos movimentos (VIEIRA; CHACON, 2015).

Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 1% da população mundial com idade superior a 65 anos possui a doença, sendo que, no Brasil, aproximadamente 200 mil pessoas sofrem com a doença de Parkinson. De acordo com a portaria nº 288, de 10 de maio de 2010, apenas na década de 60, surgiu o primeiro tratamento para a DP, dando espaço para novas terapias, como o uso da selegilina (OMS, 2010). A introdução da levodopa no tratamento da DP correspondeu ao maior avanço, tornando-se o padrão ouro da terapia farmacológica para a doença de Parkinson (CEREDA, *et al.*, 2017).

O mecanismo de ação básico da levodopa está na capacidade de ser convertida em dopamina dentro do cérebro (FERRAZ, 1999). Existem atualmente vários outros tratamentos para a DP, como a selegilina (MIZUNO, *et al.*, 2019). A selegilina é uma droga que atua inibindo irreversivelmente a enzima monoaminoxidase B (MAO-B) (FERRAZ, 1999). A inibição da MAO impede que a norepinefrina seja recaptada nos neurotransmissores e esteja em maior número na fenda sináptica. Portanto, a redução dos neurônios dopaminérgicos é parte da fisiopatologia da Doença de Parkinson, ademais, a inibição da MAO-B é desejada pois metaboliza principalmente a dopamina (MOORE; ABDOLREZA, 2020).

Ao comparar o mecanismo de ação da levodopa e selegilina, é possível compreender a relação farmacológica da terapêutica adotada com a fisiopatologia do Parkinson. Dessa forma, esse artigo tem como objetivo discorrer sobre o uso do fármaco levodopa em pacientes com Parkinson a respeito do seu mecanismo de ação quando comparado a selegilina, analisando qual a melhor via terapêutica.

## **2 METODOLOGIA**

Este trabalho acadêmico consiste na elaboração de uma revisão narrativa através de consultas de artigos científicos em português e inglês, selecionados nas bases de dados eletrônicas National Library of Medicine - NIH ou PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Como critérios de elegibilidade, foram selecionados artigos publicados nos períodos entre 1999 a 2020. Para realizar esta pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “*Parkinson's disease*”, “*Treatment*”, “*Levodopa*”, “*Selegiline*”, “*mechanism of action*”.

### **3 Fisiopatologia da Doença de Parkinson**

A Doença de Parkinson (DP) é caracterizada como um distúrbio neurológico gradual e seu principal indicador é a morte dos neurônios da camada ventral da parte encorpada pela substância negra e do locus ceruleus. Desse modo, a degeneração causa diminuição da produção de dopamina, produzindo um conjunto de sintomas que são caracterizados principalmente por regressão das ações motoras (GONÇALVES, *et al.*, 2007).

A fisiopatologia da doença fundamenta-se em interação genética-ambiente, colocando em debate que em torno de 5% a 10% dos casos tenham causa genética monogênica (CABREIRA; MASSANO, 2019). O primeiro estágio costuma ser assintomático, e raramente o portador identifica o momento em que notou alguma mudança em si, casualmente são parentes que notam as primeiras mudanças (GONÇALVES, *et al.*, 2007).

Os quadros de afonésia são frequentemente notados em pacientes com DP avançada, principalmente nos idosos. Ademais, uma proporção relevante de casos, evoluem para depressão, que se manifesta nos pacientes por causa da redução de incentivo para praticar atividades físicas. Além disso, podem apresentar sintomas como melancolia, perda de apetite, fadiga, distúrbios do sono, perda da auto-estima e ansiedade (GONÇALVES, *et al.*, 2007).

A DP surge em decorrência da destruição de neurônios que formulam um importante neurotransmissor conhecido como dopamina e da síntese de proteínas. A dopamina é sintetizada no cérebro por ação da monoaminoxidase (MAO) e catecolo-

aminotransferase (COMT) em ácido homovelínico (HVA) e ácido 3,4-dihidrofenilacético. Para a metabolização da dopamina é essencial a ação de 3 coenzimas: a coenzima THFA (ácido tetrahidrofólico) (atua na transformação de L-tirosina para L-dopa), fosfato piridoxal (atua na transformação de L-dopa a dopamina) e NADH (atua na formação de THFA e fosfato piridoxal) (BRANDAO; ARAUJO, 2015).

Essas coenzimas são adquiridas através de vitaminas hidrossolúveis. Após serem sintetizadas, a dopamina age como um importante neurotransmissor ativando os cinco tipos de receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3, D4 e D5) que encontram-se diversificadamente distribuídos pelo Sistema Nervoso Central (SNC) e que são responsáveis por múltiplas ações fisiológicas da dopamina. Os receptores dopaminérgicos D2, D3 e D4 são inibitórios e os receptores D1 e D5 são estimulatórios (BRANDAO; ARAUJO, 2015).

A acetilcolina é um neurotransmissor sintetizado a partir de acetil-CoA e colina. Atua na contração muscular através de receptores específicos denominados muscarínicos (m1, m2, m3, m4 e m5) nos quais os receptores m1, m3 e m5 são estimulatórios e os receptores m2 e m4 são inibitórios. A DP manifesta-se em casos que o efeito da dopamina é inferior a acetilcolina, uma vez que, o lapso de dopamina tem como consequência um aumento da atividade da acetilcolina, ocasionando um desequilíbrio entre estes neurotransmissores e ativando o processo de contração muscular (BRANDAO; ARAUJO, 2015).

### **3.1 Desenvolvimento da doença de Parkinson**

A incapacidade produzida pelos sintomas motores da doença caracteriza-se pelos principais sinais da doença, que são: presença de tremor em repouso (sobretudo das mãos), rigidez muscular, bradicinesias (lentidão dos movimentos) e dificuldade em iniciar movimentos voluntários, além de instabilidade postural por perda de reflexos posturais (GONÇALVES, *et al.*, 2007).

O reconhecimento da doença de Parkinson é determinado com a aparição dos dois principais sintomas: tremor em repouso e bradicinesia. Todavia, os exames de imagem e clínicos do paciente são essenciais para diagnosticar a doença.

A DP incide em todo o mundo, afetando pessoas de ambos os sexos, independente de raça ou classe social. Predomina em pessoas idosas, entre os 50 e 70 anos de idade, todavia, em raros casos, pode acontecer com indivíduos mais jovens. A Doença de Parkinson é universal de prevalência muito alta: no mundo inteiro são mais de dez milhões de pacientes. No Brasil, o número de portadores deve beirar os trezentos mil indivíduos (GONÇALVES, *et al.*, 2007).

Para entender melhor as áreas cerebrais afetadas, a evolução da DP pode ser subdividida em duas fases: pré-sintomática e sintomática somando no final seis estágios. (SOUZA, *et al.*, 2011). A fase pré-sintomática aborda os estágios 1 e 2 e tem como indicador o surgimento de inclusões citoplasmáticas denominadas corpúsculos de Lewy nas células que formam o núcleo motor dorsal do nervo vago e o núcleo olfativo anterior do tronco cerebral inferior de pacientes assintomáticos. A partir do 3º estágio os corpúsculos de Lewy são encontrados na substância negra, sendo que neste estágio se iniciam os primeiros sintomas motores característicos da doença (BRANDAO; ARAUJO, 2015).

As mudanças comportamentais estão associadas à maioria dos distúrbios do movimento. Os distúrbios neuropsiquiátricos são frequentes na DP e podem ser mais debilitantes que o próprio quadro motor que caracteriza a doença. A depressão é o distúrbio neuropsiquiátrico mais comum da DP (BRANDAO; ARAUJO, 2015).

A progressão da doença varia entre os pacientes e, aqueles que manifestam o tremor como sintoma inicial, tendem a apresentar um prognóstico mais favorável. O início da doença em idade avançada pode ser associado à rápida progressão e quadros de danos cognitivos. A DP diminui a expectativa de vida, que pode ser prolongada com o uso terapêutico da Levodopa e outros medicamentos (AZEVEDO; CARDOSO, 2009).

### **3.2 Levodopa**

O surgimento da levodopa no final da década de 60, foi classificado como revolucionário no tratamento da doença de Parkinson (primeira doença degenerativa tratada com reposição de neurotransmissores) sendo resultado do experimento da droga em pacientes seriamente comprometidos, com a capacidade motora reduzida, acamados ou que usavam cadeira de rodas para locomoção e a observação da recuperação da mobilidade após o início do tratamento com a nova droga (FERRAZ, 1999).

A levodopa é um precursor imediato da dopamina capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. É administrada via oral, absorvida pelo tubo gastrointestinal onde é biotransformada pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase em dopamina e pela catecol-O-metiltransferase – COMT (convertida em 3-O-metildopa), antes de alcançar o sistema nervoso central, sendo transportada para o cérebro pelos sistemas de transporte ativo utilizados por outros aminoácidos de cadeia leve, devido a isso é possível perceber frequentes efeitos secundários, tais como: náuseas, vômitos, perda do apetite, ritmo cardíaco acelerado (BRAVO; NASSIF, 2006; FERRAZ, 1999; PEREIRA, 2010).

Assim, a escolha terapêutica é a reposição de dopamina com levodopa combinada a um inibidor da dopa-descarboxilase (carbidopa) que não penetra na barreira hemato-encefálica, permitindo que uma maior concentração de levodopa chegue ao cérebro por meio da inibição da conversão periférica da levodopa em dopamina, por conseguinte, reduzindo a dosagem da droga que o paciente precisa ingerir e os efeitos colaterais (BRAVO; NASSIF, 2006; CARDOSO, 1995).

### **3.3.1 Vantagens e desvantagens**

O uso da levodopa é uma das formas para se restaurar essa neurotransmissão e, sendo ainda a mais efetiva e viável de todos os tratamentos, mesmo existindo novas alternativas terapêuticas. Estudos mostraram que o seu uso prolongado pode acarretar em problemas de flutuações do rendimento motor e discinesias. Apesar do impacto inicial positivo, alguns problemas surgiram com a levodopa sendo a intolerância gastrointestinal um dos principais efeitos colaterais mais observados, além de alterações psiquiátricas e hipotensão ortostática. No entanto, ao incorporar

inibidores da dopa-descarboxilase periférica aos comprimidos de levodopa as complicações associadas a essa terapêutica reduziram (CACABELOS, 2017; FERRAZ, 1999).

Além disso, estudos revelaram que a administração contínua de levodopa a níveis plasmáticos é capaz de restaurar melhor a dopamina cerebral de maneira fisiológica e evitar complicações motoras, em comparação às doses administradas via oral com meia vida plasmática variando de 1 a 2 horas (OLANOW; STOCCHI, 2017; PEREIRA, 2010).

### **3.4. Selegilina**

A selegilina foi aprovada pela FDA (Food and Drug Administration ou Administração de Alimentos e Medicamentos, em português) como um tratamento auxiliar no tratamento de pacientes com doença de Parkinson sendo utilizada como adjuvante à levodopa para doença de Parkinson inicial (JIANG, *et al.*, 2020; MOORE; ABDOLREZA, 2020).

Atuando como inibidora irreversível da enzima monoaminoxidase B (MAO-B), uma enzima com distribuição generalizada no cérebro, o metabolismo cerebral da DA acontece após a liberação na sinapse e recaptação pelo neurônio pré-sináptico, sendo degradada pela MAO-B. Essa especificidade da MAO-B permite que a utilização da selegilina não esteja associada ao efeito hipertensor e taquicárdico (cheese effect - “Efeito Queijo”) que costuma ser observado com a utilização dos inibidores não-seletivos da MAO (FERRAZ, 1999).

A selegilina é rapidamente absorvida pelo sistema gastrointestinal, com vida média longa e capaz de promover a produção de dopamina. O seu processo de metabolização ocorre principalmente no fígado para formar desmetilselegilina e metanfetaminas, que são posteriormente metabolizadas em anfetaminas. Estudos mostram que o fármaco em questão, alivia a disfunção motora em pacientes com DP bloqueando o metabolismo de dopamina no cérebro e aumentando a dopamina a nível extracelular, quando combinada com a levodopa, outro fármaco utilizado no tratamento da DP, diminui a dosagem necessária de levodopa e por consequência a diminuição dos efeitos adversos (GERLACH; YODIM, 1996; JIANG, *et al.*, 2020).

Alguns estudos demonstraram que em pacientes com DP avançada ao fazerem uso da selegilina combinada a levodopa, os fármacos apresentaram benefícios antiparkinsonianos suavizando as flutuações motoras, além disso foi demonstrado que essa combinação permite uma redução da levodopa por 30% a 40%, reafirmando o estudo de (Birkmayer *et al.*, 1975), apresentou no primeiro ensaio clínico já realizado onde foi constatado que a selegilina potencializa a levodopa em pacientes com DP (GERLACH; YODIM, 1996; BIRKMAYER *et al.*, 1975).

### **3.4.1. Vantagens e desvantagens**

Estudos indicam que o tratamento com selegilina a longo prazo reduz tanto a necessidade da utilização da levodopa, como os movimentos musculares involuntários descontrolados (discinesia) causados pela doença de Parkinson, isso é possível devido a propriedade inibidora da MAO-B pelo uso da selegilina, que impede a recaptção da dopamina na membrana pré-sináptica mantendo os níveis de dopamina sináptica estriatal relativamente estáveis, ou seja, os níveis de dopamina adequados no corpo estriado do neurônio garantem a diminuição de movimentos involuntários decorrentes da DP, uma vez que, essa parte do neurônio é responsável pelo controle da motricidade. Em contrapartida, o tratamento com selegilina pode vir acompanhado de alguns efeitos adversos como, hipotensão, tontura e acinesia, perda da capacidade de produzir impulsos involuntários (JIANG, *et al.*, 2020).

## **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A Doença de Parkinson é uma patologia neurodegenerativa progressiva, caracterizada por apresentar uma alteração do sistema extrapiramidal que causa a redução dos neurônios dopaminérgicos da substância negra. Ademais, por ser uma doença ainda sem cura, porém com tratamento, a eficácia de medicações está sempre em discussão. Duas dessas medicações foram comparadas nesta revisão narrativa,



acerca da melhor alternativa para o tratamento da Doença de Parkinson, sendo elas: Levodopa e Selegilina.

Esse trabalho possibilitou o estudo aprofundado do mecanismo de ação e da eficácia dos medicamentos quando comparados entre si, além de comparar os impactos positivos e negativos no organismo humano quando adotados como tratamento. Todo esse trabalho sugere que o tratamento com selegilina a longo prazo reduz a necessidade da utilização da levodopa.

## REFERÊNCIAS

BIRKMAYER W, RIEDERER P, YODIM MBH, et al. The potentiation of the antiakinetik effect after L-dopa treatment by an inhibitor of MAO-B, deprenyl. **J Neural Transm** 1975;36:303- 326. <https://doi.org/10.1007/BF01253131>

BRANDAO, R.S., ARAUJO, G., COIMBRA, J; Doença de Parkinson - Suas características Fisiopatológicas Sob as Perspectivas dos Profissionais da Área da Saúde. **Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa**, 2015. Disponível em: <link> [http://nipromove.hospedagemdesites.ws/anais\\_simposio/arquivos\\_up/documentos/artigos/6d4e8edcce78666091ae0a216d6acbc6.pdf](http://nipromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio/arquivos_up/documentos/artigos/6d4e8edcce78666091ae0a216d6acbc6.pdf). Acesso em: 13 may 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Portaria nº 288, de 10 de maio de 2010. Regulamenta o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Parkinson. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 11 de maio de 2020, p. 107. Disponível em: <link> [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0228\\_10\\_05\\_2010.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0228_10_05_2010.html). Acesso em: 13 may 2021.

BRAVO, Patrício Andres Fuentes; NASSIF, Melissa Calegaro. DOENÇA DE PARKINSON: TERAPÊUTICA ATUAL E AVANÇADA. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, [S.l.], v. 18, n. 9/10, p. 25-29, jan. 2013. ISSN 2318-9312. Disponível em: <link> <http://www.farmaceuticos.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/12/inf25a29.pdf>. Acesso em: 13 may 2021.

CABREIRA V, MASSANO J. Doença de Parkinson: revisão clínica e atualização; **Acta Med Port**, v. 32, n. 10, p. 661–670, 2019. <https://doi.org/10.20344/amp.11978>

CACABELOS, R; Doença de Parkinson: From Pathogenesis to Pharmacogenomics; **Jornal internacional de ciências moleculares**, 18 (3), 551, 2017. <https://doi.org/10.3390/ijms18030551>

CARDOSO, Francisco. Tratamento da doença de Parkinson. **Arq. Neuro-Psiquiatr**; São Paulo, v. 53, n. 1, pág. 1-10, março de 1995. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1995000100001>

CEREDA, Emanuele; CILIA, Roberto; CANESI, Margherita; TESEI, Silvana; MARIANI, Claudio Bruno; ZECCHINELLI, Anna Lena; PEZZOLI, Gianni. 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. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-017-8523-y>.

FERRAZ, H. B. Tratamento da Doença de Parkinson. Revista Neurociências, v. 7, n. 1, p. 06-12, 30 abr, 1999. [DOI: 10.34024/rnc.1999.v7.8966](https://doi.org/10.34024/rnc.1999.v7.8966)

GERLACH M, YODIM MB, RIEDERER P; Pharmacology of selegiline; **Neurology**; 1996. [doi: 10.1212/wnl.47.6\\_suppl.3.137s](https://doi.org/10.1212/wnl.47.6_suppl.3.137s). PMID: 8959982.

GONCALVES, Lucia Hisako Takase; ALVAREZ, Angela Maria; ARRUDA, Micheli Coral. Pacientes portadores da doença de Parkinson: significado de suas vivências. **Acta paul. enferm**; São Paulo , v. 20, n. 1, p. 62-68, Mar, 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-21002007000100011>

JIANG, DQ., Li, MX., JIANG, LL. *et al.* Comparação da terapia combinada de selegilina e levodopa versus monoterapia com levodopa no tratamento da doença de Parkinson: uma meta-análise. **Aging Clin Exp Res**, v. 32, p. 769–779, 2020. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01232-4>

MIZUNO, Yoshikuni; HATTORI, Nobutaka; KONDO, Tomoyoshi; NOMOTO, Masahiro; ORIGASA, Hideki; TAKAHASHI, Ryosuke; YAMAMOTO, Mitsutoshi; YANAGISAWA, Nobuo. Long-Term Selegiline Monotherapy for the Treatment of Early Parkinson Disease. **Clinical Neuropharmacology**, [S.L.], v. 42, n. 4, p. 123-130, 1 maio 2019. <http://dx.doi.org/10.1097/wnf.0000000000000343>.

MOORE JJ, SAADABADI A. Selegiline. 2020 Aug 29. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30252350. Disponível em: <link> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526094/>. Acesso em: 13 may 2021.

OLANOW, CW, & STOCCHI, F; Levodopa: um novo olhar sobre um velho amigo; **Movement Disorders**, 33 (6), 859–866, 2017. [doi: 10.1002/mds.27216](https://doi.org/10.1002/mds.27216).

PEREIRA, Rúbia Lazzaretti; Desenvolvimento e controle de qualidade de forma farmacêutica pó para inalação contendo levodopa; **Porto Alegre: UFRGS**, 2010. Disponível em: <link> <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/132911>. Acesso em: 13 may 2021.

SOUZA, Cheylla. *et al*; A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor: Uma Revisão de Literatura ; **Rev Neurocienc**, v. 19, n. 4, p. 718-723, 2011. <https://doi.org/10.34024/rnc.2011.v19.8330>

VIEIRA, R., and CHACON, L. A doença de Parkinson. E: Movimentos da hesitação: deslizamentos do dizer em sujeitos com doença de Parkinson [online]. São Paulo: Editora UNESP; **São Paulo: Cultura Acadêmica**, 2015, pp. 17-41. ISBN 978-85-7983-664-0. <https://doi.org/10.7476/9788579836640>