

## Farmacologia clínica da doença de Parkinson

### Clinical pharmacology of Parkinson's disease

DOI:10.34117/bjdv8n9-281

Recebimento dos originais: 30/08/2022

Aceitação para publicação: 29/09/2022

#### **Kaiza Vilarinho da Luz**

Graduada em Medicina pela Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

Instituição: Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

Endereço: Av. Oeste Externa, 2220, São Cristovao, São Luís - Maranhão

E-mail: kaizavilarinho@gmail.com

#### **Jose Songlei da Silva Rocha**

Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

Endereço: R. Quarenta e Nove, 2367, Boa Esperança, Cuiabá - MT, CEP: 78060-900

E-mail: songleirocha@gmail.com

#### **Thainara Hidalgo Fuzetto**

Graduada em Medicina pela União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

Endereço: R. Dr. Eduardo Nielsem, 960, Jardim Novo Aeroporto, São José do Rio Preto - SP, CEP: 15030-070

E-mail: thaifuzetto@yahoo.com.br

#### **Vanessa Maia Campelo**

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Instituição: Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Endereço: Av. Dom Luís, 911, Meireles, Fortaleza - CE, CEP: 60160-230

E-mail: vanessa\_maia1@hotmail.com

#### **Davi Farias Santos**

Graduando em Medicina pela Centro Universitário de Goiatuba (UNICERRADO)

Instituição: Centro Universitário de Goiatuba (UNICERRADO)

Endereço: Rodovia, GO-230, S/N, Jardim Santa Paula, Goiatuba - GO, CEP: 75600-000

E-mail: farias\_davi@hotmail.com

#### **Marco Tulio Moura Basto**

Graduado em Medicina pelo Centro Universitário Governador

Ozanam Coelho (UNIFAGOC)

Instituição: Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC)

Endereço: R. Doutor Adjalme da Silva Botelho, 20, Ubá - MG, CEP: 36506-022

E-mail: marcotuliomoura@hotmail.com

**Gabriel Costa Ferreira Andrade**

Graduado em Medicina pela Universidade Ceuma  
Instituição: Universidade Ceuma  
Endereço: Av. São Luís Rei de França, 50, Turu, São Luís - MA, CEP: 65065-470  
E-mail: gabrielcf.andrade@gmail.com

**Yang Gabriel Santos Silva**

Graduado em Medicina pelo Centro Universitário do Estado do Pará  
Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará  
Endereço: Av. Alm. Barroso, N° 3775, Souza, Belém - PA, CEP: 66613-903  
E-mail: gabriel\_yang01@outlook.com

**Marcos Kozlowski Bechepeche**

Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Goiás - Campus Colemar e Silva  
Instituição: Universidade Federal de Goiás - Campus Colemar e Silva  
Endereço: 5ª Avenida, S/Nº, Qd. 42, Setor Leste Universitário, Goiânia - GO,  
CEP: 74605-010  
E-mail: marcosbeche@hotmail.com

**Deivam São Leão Leite**

Graduado em Medicina pela Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS)  
Instituição: Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS)  
Endereço: Av. Transnordestina, S/N, Feira de Santana, Novo Horizonte – BA,  
CEP: 44036-900  
E-mail: dsleao.farma@gmail.com

**Júlia Constantino Mesquita Sardinha**

Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV)  
Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV)  
Endereço: Fazenda Fontes do Saber, S/N, Rio Verde - GO, CEP: 75901-970  
E-mail: juliamesquitta17@gmail.com

**Rebeca Naoum Lorga**

Graduada em Medicina pelo Centro Unificado de Brasília (CEUB)  
Instituição: Centro Unificado de Brasília (CEUB)  
Endereço: Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075  
E-mail: beckynaoum@gmail.com

**Ana Luzia Coelho Lapa Ayrimoraes Soares**

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Unifacid  
Instituição: Centro Universitário Unifacid  
Endereço: R. Veterinário Bugyja Brito, 1354, Horto, Teresina - PI, CEP: 64052-410  
E-mail: analuzia0111@gmail.com

**Henryque Vasconcelos Von Paumgarten**

Médico pela Universidade Federal do Pará (UFPA)  
Instituição: Universidade Federal do Pará (UFPA)  
Endereço: R. Augusto Corrêa, 01, Guamá, Belém - PA, CEP: 66075-110  
E-mail: henryquevonpaumgarten@gmail.com

**Nicole Pereira Sá**

Graduanda Medicina Centro Universitário do Estado do Pará - Almirante Barroso  
Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará  
Endereço: Av. Alm. Barroso, N° 3775, Souza, Belém - PA, CEP: 66613-903  
E-mail: nicoolesa@hotmail.com

**Nadya Gaspardo Silva**

Graduanda em Farmácia pela Universidade de Araraquara (UNIARA)  
Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)  
Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Centro, Araraquara - SP, CEP: 14801-320  
E-mail: nadyagaspardo@hotmail.com

**Roni Simão**

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Campus Saúde  
Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Campus Saúde  
Endereço: Farroupilha, Porto Alegre - RS, CEP: 90010-150  
E-mail: ronisimao@gmail.com

**Naiara Patrícia Fagundes Bonardi**

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de São João del-Rei - Campus Centro-Oeste  
Instituição: Universidade Federal de São João del-Rei - Campus Centro-Oeste  
Endereço: R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, Divinópolis - MG, CEP: 35501-296  
E-mail: naiarabonardi@hotmail.com

**Bárbara Noronha de Barcelos Mendonça**

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Uberlândia  
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia  
Endereço: Av. João Naves de Ávila, 2121, Santa Mônica, Uberlândia - MG, CEP: 38408-100  
E-mail: barbaraufu25@gmail.com

**Ana Carla Souza Menezes**

Graduando em Medicina pela Universidade Estadual do Piauí (UESPI) - Campos Torquato Neto  
Instituição: Universidade Estadual do Piauí (UESPI) - Campos Torquato Neto  
Endereço: R. João Cabral, Matinha, Teresina - PI, CEP: 64002-150  
E-mail: anacarla66@hotmail.com

**Edivaldo Bezerra Mendes Filho**

Pós-Graduação em Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco  
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco  
Endereço: Av. Prof Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife - PE, CEP: 50670-901  
E-mail: edivaldobezerramendes@gmail.com

**Laís da Costa Silva**

Médica pela Universidade de Marília (UNIMAR)  
Instituição: Universidade de Marília (UNIMAR)  
Endereço: Av. Higino Muzi Filho, 1001, Mirante, Marília - SP, CEP: 17525-902  
E-mail: laiscostaa9@gmail.com

**Flamaryon Ribeiro Nogueira**

Medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) – Campus Alto  
Instituição: Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) – Campus Alto  
Endereço: Av. Alberto Tôrres, 111, Alto, Teresópolis - RJ, CEP: 25964-004  
E-mail: flamaryon10@hotmail.com

**Albert Machado Tenório**

Médico pelo Centro Universitário de João Pessoa (UNIPE) - Campus Água Fria  
Instituição: Centro Universitário de João Pessoa (UNIPE) - Campus Água Fria  
Endereço: BR-230, Água Fria, João Pessoa - PB, CEP: 58053-000  
E-mail: albertmedicina18@gmail.com

**Janaína Leyner de Andrade Oliveira**

Médica pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH) - Campus Estoril  
Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH) - Campus Estoril  
Endereço: Av. Professor Mário Werneck, 1685, Estoril, Belo Horizonte - MG,  
CEP: 30575-180  
E-mail: janamedxxi@gmail.com

**Sandyla Leite de Sousa**

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Uninovafap  
Instituição: Centro Universitário Uninovafap  
Endereço: R. Vitorino Orthinges Fernandes, 6123, Uruguai, Teresina - PI,  
CEP: 64073-505  
E-mail: sandylla.leite@gmail.com

**Karla Joselly de Souza dos santos**

Fisioterapia pelo Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ)  
Instituição: Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ)  
Endereço: R. Municipalidade, CEP: 66053-180, Belém - PA  
E-mail: karla.joselly1404@gmail.com

**Aline Rizzo Borges**

Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)  
Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)  
Endereço: Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075  
E-mail: aline\_rizzo\_borges@hotmail.com

**Michael Kevin Nascimento Becker**

Médico pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) - Campus  
Campina Grande

Instituição: Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) – Campus  
Campina Grande

Endereço: R. Aprígio Veloso, 882, Universitário, Campina Grande - PB,  
CEP: 58429-900

E-mail: michaelkevinb@gmail.com

**Maria Carolina Almeida Silva Siqueira**

Médica pelo Centro Universitário Facisa (UNIFACISA)

Instituição: Centro Universitário Facisa (UNIFACISA)

Endereço: R. Manoel Cardoso Palhano, 124-152, Itararé, Campina Grande - PB,  
CEP: 58408-326

E-mail: carolina.a.s.siqueira@gmail.com

**Adelcio Machado dos Santos**

Pesquisador e Orientador nos Programas de Pós-Graduação em Desenvolvimento e  
Sociedade e Educação pela Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP)

Instituição: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP)

Endereço: Rua Victor Baptista Adami, 800, Centro, Caçador - SC, CEP: 89500-000

E-mail: adelciomachado@gmail.com

**RESUMO**

As patologias neurodegenerativas cursam com depleção progressiva e irreversível dos neurônios existentes em regiões específicas do cérebro. A Doença de Parkinson (DP) é um protótipo, na qual o extravio neuronal do hipocampo e do córtex resulta em déficit de memória e disfunção cognitiva. O seguinte artigo objetivou descrever de modo narrativo as considerações clínicas da doença de Parkinson que justifiquem a ação farmacológica dos fármacos empregados em sua terapêutica. Atualmente, a intervenção farmacológica e a cirúrgica não são capazes de reverter o quadro clínico, mas evitam a progressão da morbimortalidade da DP. O tratamento é individual, baseado na reação específica, o quadro clínico, resposta farmacológica e aspectos socioeconômicos, ocupacionais e emocionais. A finalidade se baseia em perpetuar a autonomia e funcionalidade, o máximo de tempo possível. A escolha dos fármacos mais apropriados para cada paciente e o início do tratamento e o acompanhamento ao longo da evolução são etapas difíceis. Devido a cronicidade, o tratamento deve continuar por toda a vida, considerando que os fármacos e suas doses mudam com o tempo, o surgimento de efeitos adversos.

**Palavras-chave:** patologia neurodegenerativa, Parkinson, farmacologia.

**ABSTRACT**

Neurodegenerative pathologies progress with progressive and irreversible depletion of neurons in specific regions of the brain. Parkinson's Disease (PD) is a prototype, in which neuronal misplacement from the hippocampus and cortex results in memory deficits and cognitive dysfunction. The following article aimed to describe in a narrative way the clinical considerations of Parkinson's disease that justify the pharmacological action of the drugs used in its therapy. Currently, pharmacological and surgical interventions are not capable of reversing the clinical picture, but they prevent the progression of PD morbidity and mortality. The treatment is individual, based on the specific reaction, the

clinical picture, pharmacological response and socioeconomic, occupational and emotional aspects. The purpose is based on perpetuating autonomy and functionality for as long as possible. Choosing the most appropriate drugs for each patient and initiating treatment and monitoring throughout evolution are difficult steps. Due to chronicity, treatment must continue for life, considering that drugs and their doses change with time, the emergence of adverse effects.

**Keywords:** neurodegenerative pathology, Parkinson, pharmacology.

## 1 INTRODUÇÃO

As patologias neurodegenerativas caracterizam-se pela depleção progressiva e irreversível dos neurônios existentes em regiões específicas do cérebro. A Doença de Parkinson (DP) é uma dos diversos protótipos, nas quais o extravio neuronal do hipocampo e do córtex resulta em déficit de memória e disfunção cognitiva (KATZUNG, 2017).

A característica marcante das doenças neurodegenerativas é a intensa especificidade dos eventos patológicos para determinados tipos de neurônios. Na DP ocorre extenso extermínio dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, seguida de surgimento de inclusões intracelulares denominadas corpúsculos de Lewy, enquanto os neurônios do córtex e demais regiões cerebrais são poupados (WHALEN, 2016).

O Parkinsonismo é uma síndrome clínica constituída por quatro apresentações clássicas, as quais são a bradicinesia, rigidez muscular, tremor em repouso e o desequilíbrio postural resultando em distúrbios da marcha e quedas (KATZUNG, 2017).

O déficit terapêutico faz com que a DP evolua em cerca de 5-10 anos para um estado de rigidez e acinesia, e a perda da independência do paciente. O óbito pode ser produto das implicações da imobilidade, exemplificada pela pneumonia por aspiração ou embolia pulmonar. O tratamento através de fármacos beneficiou de modo expressivo o prognóstico clínico dos pacientes com a DP (KATZUNG, 2017).

O seguinte artigo objetivou descrever de modo narrativo considerações clínicas da doença de Parkinson que justifiquem a ação farmacológica dos fármacos empregados em sua terapêutica.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo qualitativo de revisão narrativa, elaborado para abordar sobre a farmacologia clínica da Doença de Parkinson. É composta por uma análise ampla

da literatura, e com uma metodologia rigorosa e replicável ao nível de reprodução de dados e questões quantitativas para resoluções específicas. Ressaltando, que esta opção é fundamental para a aquisição e atualização do conhecimento sobre a temática específica, evidenciando novas ideias, métodos e subtemas na literatura escolhida. Por ser uma análise bibliográfica a respeito da intervenção farmacológica na doença de Parkinson, foram recuperados artigos indexados nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Periódicos Capes, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), MEDLINE, Google Acadêmico, LILACS, Sociedade Brasileira de Neurologia, Cochrane Library, American Thoracic Society, Centro de Informação de Recursos Educacionais (ERIC) durante o mês de junho de 2022, tendo como período de referência os últimos 5 anos. Foram empregados os termos de indexação ou descritores patologia neurodegenerativa, fármacos, doença de Parkinson, isolados e de forma combinada. O critério utilizado para inclusão das publicações era ter as expressões utilizadas nas buscas no título ou palavras-chave, ou ter explícito no resumo que o texto se relaciona à Doença de Parkinson e a farmacologia desta. Os artigos descartados não apresentavam o critério de inclusão estabelecido e/ou apresentavam duplicidade, ou seja, publicações recuperadas em mais de uma das bases de dados.

Também foram excluídas dissertações e teses. Após terem sido restauradas as informações-alvo, foi conduzida, inicialmente, a leitura dos títulos e resumos, junto de intensa exclusão de publicações nessa etapa. Posteriormente, foi feita a leitura completa dos 31 textos. Como eixos de análise, buscou-se inicialmente classificar os estudos quanto às particularidades da amostragem, agrupando aqueles cujas amostras são referentes a fisiopatologia e a associação com as manifestações clínicas, critérios diagnósticos e aqueles cujas amostras são sobre a terapêutica e os impactos que a doença gera além do âmbito da saúde. A partir daí, prosseguiu-se com a análise da fundamentação teórica dos estudos, bem como a observação dos caracteres gerais dos artigos, tais como ano de publicação e língua, seguido de seus objetivos. Por fim, realizou-se a apreciação da metodologia aplicada, resultados obtidos e discussão.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A terapêutica da doença de Parkinson objetiva controlar as sintomatologias motoras e não motoras, devido à nenhuma intervenção por fármacos ou cirúrgica barrar evidentemente a evolução patológica. O tratamento deve ser restrito a cada paciente, justificado pela reação específica, o quadro clínico, resposta farmacológica e aspectos

socioeconômicos, ocupacionais e emocionais que não podem ser negligenciados. A finalidade se baseia em perpetuar a autonomia e funcionalidade, o máximo de tempo possível (KATZUNG, 2017).

Nos estágios iniciais da doença de Parkinson a intervenção farmacológica não é obrigatória e a maioria dos portadores podem ser controlados durante determinados períodos por exercícios e modificações no estilo de vida (SPAGNOL, 2020).

#### **4 LEVODOPA E CARBIDOPA**

A dopamina não é capaz de penetrar a Barreira Hematoencefálica (BHE), e se aplicada na circulação periférica, não oferece nenhuma melhora no prognóstico do parkinsonismo (KATZUNG, 2017).

A levodopa é um precursor metabólico da dopamina, denominado (3,4-dihidroxifenil)-L-alanina, a qual passa ativamente pelo cérebro, pelo transportador de L-aminoácido, onde é descarboxilada a dopamina. Através da normalização da neurotransmissão dopaminérgica no neostriado, elevando a fabricação de dopamina nos neurônios ainda ativos da substância negra. Isoladamente é considerado o fármaco mais eficiente (SPAGNOL, 2020).

O fármaco é considerado o mais eficaz. Sendo este a primeira opção nos pacientes acima de 70 anos ou que possuem alguma disfunção cognitiva, e tem menos risco de causar efeitos adversos psiquiátricos.

No começo patológico, a quantidade de neurônios dopaminérgicos residual na substância negra, cerca de 20% do normal é conveniente para a conversão da levodopa à dopamina. Determinando, que neste caso a reação à levodopa é satisfatória. No adveio, com a evolução da doença a contagem de neurônios declina, e poucas células estão aptas a se converter a levodopa exógena à dopamina, acarretando em flutuações no controle motor. Além do mais, a irresponsividade a levodopa seria a perda dos terminais nervosos nigroestriados dopaminérgicos ou a algum evento patológico associado de modo direto os receptores dopaminérgicos estriatais (KATZUNG, 2017).

A exponenciação da dose e frequência da ampliação podem amenizar o ocorrido. Mas, cerca de 75% dos pacientes manifestam complicações, causando a descontinuação por achados de discinesia, toxicidade, movimentos involuntários anômalos e exarcebados (SPAGNOL, 2020).

A levodopa urge ser administrada simultaneamente com a carbidopa, um inibidor da dopamina-descarboxilase, reduzindo a biotransformação da levodopa na periferia,

elevando a disponibilidade de levodopa no SNC. Esta associação evita os efeitos adversos como náusea, êmese, arritmias cardíacas e hipotensão. Ademais, a carbidopa reduz a dose de levodopa necessária em 4 a 5 vezes, ao elevar significativamente a fração da levodopa administrada que não é metalizada e persiste disponível para passar pela barreira hematoencefálica e amenizar a incidência dos efeitos colaterais GIs (SPAGNOL, 2020).

A dose diária de 75 mg de carbidopa é capaz de barrar adversidades. Justificando, o preparo da relação de 25/100, composta por 25 mg de carbidopa e 100 mg de levodopa, garantindo que os esquemas posológicos de três ou mais comprimidos diários reduzam a descarboxilase (KATZUNG, 2017).

Recomenda-se o jejum para a rápida absorção no intestino delgado pelo sistema transportador dos aminoácidos aromáticos, de preferência cerca de 30 minutos antecedentes a uma refeição, devido a interferência no transporte de levodopa ao SNC. Os níveis circulantes deste alcança o auge pós 2 horas do uso oral. A taxa e a amplitude da absorção da levodopa varia conforme a rapidez do esvaziamento gástrico, do pH do suco gástrico e extensão a qual o fármaco é submetido as enzimas degradativas existentes na mucosa estomacal e intestinal Ressaltando que conta com uma meia-vida muito curta, em torno de 2 horas, gerando flutuação nos níveis plasmáticos, acarretando em flutuações na resposta motora, associada a com os níveis de levodopa no plasma ou a oscilação do fenômeno “liga-desliga”, a qual ocorrem efeitos benéficos, acompanhados de discinesias incapacitantes ou nenhum efeito farmacológico (KATZUNG, 2017).

As intercorrências da levodopa mais comuns são a influência sobre alucinações e confusão, com foco no grupo geriátrico ou com déficit cognitivo antecedente. A descarboxilação periférica da levodopa e a desprendimento da de dopamina na circulação podem impulsionar os receptores dopaminérgicos vasculares e suscitar hipotensão ortostática (SPAGNOL, 2020).

A opção para evitar essas implicações são o a empregação de antipsicóticos “atípicos”, evitando -se os convencionais, em função de gerar piora do parkinsonismo, por meio de sua intervenção no receptor D2 de dopamina, apesar de sua alta eficácia na regulação da psicose induzida pela levodopa. Os fármacos atípicos mais bem aceitos por pacientes em fases crônicas da DP são clozapina e a quetiapina (SPAGNOL, 2020).

A descontinuação abrupta da terapêutica com a levodopa ou demais substâncias dopaminérgicos pode promover a síndrome neuroléptica maligna, marcada por confusão, rigidez e hipertermia (KATZUNG, 2017).

## 5 SELEGINA

A selegina atrasa a introdução da levodopa por um período em torno de 9 meses, estratégia conhecida como “preservação da levodopa” Ressaltando que pelo seu efeito suave, não possui efeito neuroprotetor. Este deve ser empregado alternativamente mediante o diagnóstico da DP e em pacientes abaixo dos 50 anos de idade, pois são mais propensos a desenvolver flutuações na resposta terapêutica e discinesias

Existem uma dupla de isoenzimas da MAO, a qual oxidam as catecolaminas: MAO-A e MAO-B. O tipo B predomina no estriado e é encarregada pelo metabolismo oxidativo da DA neural. Os inibidores seletivos da MAO-B são eficazes na terapêutica da DP, a qual são a selegina e a rasagilina. Através da inativação seletiva da MAO-B, pela inibição irreversível da enzima geram efeitos benéficos modestos nos sintomas da DP. A base dessa competência corresponde a inibição da decomposição da DA no estriado (KATZUNG, 2017).

Classificada como deprenila, reduz de modo seletivo a monoaminoxidase (MAO) tipo B, a qual metaboliza a dopamina em baixa dose ou media. Esta exponencia a concentração de dopamina cerebral, reduzindo a metabolização dopaminérgica neural. A dosagem usual é de 5 mg no desjejum e no almoço, resultando em escassos efeitos adversos quando aplicado isolado. Se a selegina é aplicada com levodopa, potencializa o efeito dopaminérgico, ameniza significativamente a dose usual e promove para as discinesias e alucinações induzidas pelo agente dopaminérgico (SPAGNOL, 2020).

A aplicação da levodopa com inibidores específicos da MAO amplifica as ações da levodopa e pode promover crises hipertensivas altamente fatais e hiper-reflexia. Recomenda-se que os inibidores específicos da MAO obrigatoriamente sejam suspensos no mínimo por 14 dias anteriores a adoção da levodopa. Com exceção, da selegina e rasagilina, pois são inibidores MAO específicos do subtipo B (KATZUNG, 2017).

A selegina geralmente é bem tolerada nos pacientes jovens com DP nos estágios iniciais ou na forma leve. A evolução patológica ou o déficit cognitivo concomitante, a selegina pode exarcebar os efeitos motores e cognitivos adversos da levodopa. Os produto metabólico da selegina é a anfetamina e metanfetamina, que podem culminar em ansiedade, insônia e demais efeitos indesejados (SPAGNOL, 2020).

A rasagilina não produz metabólitos incômodos da anfetamina. A terapêutica com esta droga nos estágios iniciais é satisfatória. A associação com rasagilina ameniza significativamente o quadro sintomatológico de “desligamento” atribuído a levodopa nos portadores de DP avançada (WHALEN, 2016).

## **6 INIBIDORES DA CATECOL-O-METILTRANSFERASE (COMT)**

O sítio de ação favorito dos inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) é na circulação periférica. A metilação da levodopa pela COMT, resulta em 3-O-metildopa, é uma via menor na sua biotransformação. Esses fármacos bloqueiam a O-metilação da levodopa (L-DOPA) e elevam a fração do fármaco disponível para liberação neural (SPAGNOL, 2020).

A administrava por via oral, desvia a maior parte para conversão em DA pela descarboxilase dos aminoácidos L-aromáticos, gerando náuseas e hipotensão. A adição de um inibidor de AADC, incluindo a carbidopa, amenizando a síntese de DA, simultaneamente eleva a fração de levodopa, posteriormente metilada pela COMT. Os coibidores de CMT obstruem essa transformação periférica da levodopa em 3-O-metil-DOPA, elevando a meia-vida plasmática do fármaco, junto da fração que cada quantia atinge o sistema nervoso central (KATZUNG, 2017).

A tocalpona e entacapona são os principais representantes dos inibidores de COMT. Estes amenizam significativamente o quadro sintomatológico de “esgotamento” dos acometidos, usuários de levodopa/carbidopa. A dupla é distinta nos aspectos farmacocinéticos e adversidades, a tocalpona possui atuação extensa e age por redução central e periférica da COMT. A entacapona é breve, perfurando por volta de 2 horas e reduz principalmente a COMT periférica. As implicações deste dessas drogas são equivalentes a associação da levodopa junto da carbidopa e compreende náuseas, hipotensão ortostática, sonhos vívidos, confusão e alucinações. Destacando que á tolcapona possui um relevante efeito adverso, a hepatotoxicidade, na qual a bula possui um alerta indicando sobre a insuficiência hepática fulminante nos usuários desta substância. Por conseguinte, a tocalpona deve ser reservada somente para os pacientes com ausência de êxito terapêutico, ressaltando a importância da monitorização cautelosa da função hepática (WHALEN, 2016).

## **7 AGONISTAS DE RECEPTORES DE DOPAMINA**

Está é a classe dos elementos antiparkinsonianos, para o tratamento inicial dos pacientes mais jovens, com a finalidade de diminuir complicações motoras, abordando a bromocriptina, um derivado do ergot, e os não derivados, o ropinirol, pramipexol, rotigotina e o mais atual, apomorfina. Esses atuam diretamente sobre os receptores de dopamina, e não urgem por conversão enzimática em um metabólito ativo, atua diretamente sobre os receptores de dopamina pós-sinápticos, não contam com metabólito

tóxico e não competem com demais substâncias para sua mobilização ativa no sangue, possuem duração de ação mais extensa, se equiparada a levodopa, principalmente em episódios de flutuação. Alguns relatos afirmam os agonistas dos receptores de DA podem alterar a evolução da DP devido à menor liberação endógena de DA e também a precisão de doses de levodopa exógena, determinando menor origem de radicais livres. Por conseguinte, um desfecho com menos chances de desenvolver discinesias e flutuações motoras (SPAGNOL, 2020).

O ropinirol e pramipexol são dois agonistas dos receptores de DA aplicados por via oral e aplicados no tratamento da DP. Estes atuam seletivamente nos receptores da classe D2 (especificamente, D2 e D3) e fraca ou inexistente nos receptores da classe D1. A dupla é muito bem absorvida pela ingestão oral e possuem ação clínica que atenuam o quadro clínico da DP, em especial nos fenômenos de oscilação. Ademais, o ropinirol é acessível na forma de liberação prolongada para uso em dosagem única diária, mais cômodo e menor índice de efeitos adversos devido as doses intermitentes (WHALEN, 2016).

Os agonistas dos receptores de DA mencionados, podem gerar alucinações ou confusão semelhante à levodopa, junto de náuseas e hipotensão ortostática. Sendo indicado que se inicie em doses baixas e elevação das dosagens com o decorrer do tempo (SPAGNOL, 2020).

Os fármacos bromocriptina, pramipexol e ropinirol são eficazes em portadores de Parkinson associada a flutuações motoras e discinesias, mas se mostram inativos em irresponsivos a aplicação de levodopa (DANIQUE, 2017).

A bromocriptina, pergolida, lisurida e cabergolina são derivados do esporão de centeio. Devido a isso, esses podem gerar eritrodermia inflamatória, mas é considerado raro e regride com a cessação terapêutica. Os efeitos mais alarmantes são a fibrose retroperitoneal, pleural e pericárdica. Além do mais, cerca de um terço dos pacientes tratados com pergolida podem manifestar valvopatia cardíaca fibrótica restritiva, identificada pela ecocardiografia.

Os agonistas não ergolínicos pramipexol e ropinirol são os mais comuns. Podem desencadear sonolência diurna exarcebada e edemaciação dos tornozelos. Ataques de sono de modo abrupto podem ocorrer e causar vários transtornos no cotidiano do portador. Um efeito marcante dos agonistas da dopamina é a dificuldade em regular a impulsividade, caracterizado por vícios em jogos, hipersexualidade, ingestão alimentar compulsiva, generosidade excessiva em contribuições caritativas

Os agonistas dopaminérgicos são contraindicados para portadores de histórico de patologias psicóticas ou infarto do miocárdio recente, ou com ulceração péptica ativa (KATZUNG, 2017).

A apomorfina se trata de um agonista dopaminérgico injetável utilizado em agravos e avanços da implicação, para complementar medicações orais. Esse fármaco possui alta afinidade pelos receptores D4, média com os receptores D2, D3 e D5 e os adrenérgicos alfa<sup>1</sup>D, alfa<sup>2</sup>B, alfa<sup>2</sup>C; baixa afinidade pelos receptores D1 (SPAGNOL, 2020).

A Food and Drug Administration (FDA) admitiu a apomorfina como “restauração” para tratar de modo contínuo e agudo das ocorrências de oscilações aos que apresentam reações flutuantes ao tratamento dopaminérgico. Os efeitos adversos graves restringem o uso clínico destes, sendo reservados só mediante outras intervenções como uso de agonistas orais da dopamina ou inibidores da COMT não geram êxito terapêutico. Abordando o prolongamento do QT, reações no sítio da administração intravenosa e desencadeamento do uso crônico, baseado em aplicações em espaços de tempo cada vez mais frequentes e em um menor espaço de tempo, culminando em alucinações, discinesias e postura atípica (WHALEN, 2016).

Este urge ser administrado junto de agentes antiméticos antes e pós tratamento, devido à este ser muito emetogênico. Recomenda-se o uso de trimetobenzamida oral na dose de 300 mg 3 vezes/dia. A trimetobenzamida oral na dose de 300 mg diária deve ser administrada três dias anteriores ao uso da apomorfina e preservada no mínimo no decorrer dos 2 meses iniciais. É contra-indicado o uso com antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub>, como a ondansetrona, devido casos de hipotensão profunda e perda de consciência (SPAGNOL, 2020).

## **8 AMANTADINA**

Se trata de um antiviral, utilizado na terapêutica da gripe (influenza). De modo incidental, foi explorada uma nova ação antiparkinsoniana. Por meio da ação indireta suave em vários neurotransmissores associados ao parkinsonismo, abordando a alta liberação de dopamina, bloqueio de receptores colinérgicos e inibição do receptor glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Novas evidências afirmam que a ação nos receptores NMDA é a ação primária nos níveis terapêuticos. Efeitos adversos causam intranquilidade, confusão, agitação, alucinações e doses excessivas causam psicose tóxica

aguda. Ademais, são possíveis a hipotensão ortostática, retenção urinária, edema periférico e boca seca (SPAGNOL, 2020).

Em comparação a levodopa, possui menos eficácia e maior facilidade na tolerância orgânica, é com isso menos efeitos adversos. Mas, não é isenta de efeitos indesejáveis como o livedo reticular, que são manchas avermelhadas na pele ao redor dos joelhos, mesmo que seja inofensivo, também podem ocorrer edema dos tornozelos e alucinações visuais

Geralmente, a interrupção cronifica os sinais de parkinsonismo, evidenciando a utilidade do fármaco. A dosagem costuma ser de 100 mg 2 vezes diárias, no advém aumentos podem ser feitos. Logo, o uso da amantadina não se limita a tratar a sintomatologia parkinsoniana inicial e postergar o uso da levodopa e dos agonistas da dopamina, esta também atenua a gravidade das discinesias induzidas pela levodopa, provavelmente pelo meio de ação antilutamatérgico

## 9 FÁRMACOS ANTIMUSCARINICOS

Esta classe também denominada por anticolinérgicos é usualmente limitada para auxiliar na terapêutica antiparkinsoniana, devido a eficácia inferior a levodopa. Os fármacos abordam a benzotropina, triexifenidil, prociclidina e biperideno, além do anti-histamínico cloridrato de difenidramina, sendo que apesar da similaridade, os pacientes podem reagir de modo mais favorável a um destes do que outros. O impedimento da transmissão colinérgica gera efeitos parecidos com a elevação dopaminérgica, devido ao auxílio no ajuste do desequilíbrio na relação entre dopamina e ACh, gerando eficácia na terapêutica do tremor. Estas substâncias causam efeitos frequentes, especialmente na idade que é mais comum a DP, como déficit de memória, redução da memória a curto prazo, variações de humor, xerostomia, obstipação e distúrbios visuais clássicos dos bloqueadores muscarínicos. Ademais, estes influem na peristalse do trato gastrointestinal e são contraindicados em portadores de glaucoma, hiperplasia de próstata ou estenose pilórica. Outra abordagem é tratar os efeitos adversos periféricos com antídotos adequados. O colírio de pilocarpina pode alterar dilatação pupilar, a qual gera o borramento visual e pode ter eficácia em acometidos por glaucoma. A autodisciplina atenua o ressecamento labial, distúrbios urinários e constipação intestinal (KATZUNG, 2017).

O tremor típico da DP em um paciente idoso, quando não responde a aplicação de fármacos dopaminérgicos, o uso de anticolinérgicos são necessários, sendo escolhidos os

menos potentes como a amitriptilina, difenidramina, orfenadrina ou ciclobenzaprina. A difenidramina e a amitriptilina têm efeito sonífero, sendo empregados como hipnóticos

## 10 PARKINSONISMO INDUZIDO POR FÁRMACOS

Também conhecido como parkinsonismo secundário, é uma condição em que a utilização de drogas que interferem direta ou indiretamente no sistema dopaminérgico (SPAGNOL, 2020).

A reserpina e o fármaco associado a tetrabenazina geram perda das monoaminas biogênicas a partir dos sítios de armazenamento. O haloperidol, metoclopramida e as fenotiazinas impedem os receptores de dopamina. Conseqüentemente, esses podem resultar em uma síndrome parkinsoniana, normalmente ao longo de três meses pós uso (WHALEN, 2016).

A implicação de modo geral é simétrica, com tremor irrelevante, embora não seja obrigatório. A sintomatologia é associada a hiperdosagem e possui resolução pós semanas ou meses da interrupção do fármaco. Situações que exijam terapêutica, é preferível a aplicação de agentes antimuscarínicos. A levodopa não oferece vantagem se as drogas neurolépticos são perpetuados e, potencialmente pode exarcebar distúrbios mentais para o qual foram indicados os antipsicóticos (ABE, 2017).

## 11 CONCLUSÃO

Diante das informações existentes na literatura e a análise de dados deste artigo pode se elucidar que a DP avança com evolução progressiva. Estão disponíveis vários fármacos, a qual devem ser administrados conforme vários fatores individuais. A levodopa é muito favorável nos estágios iniciais, mas no decorrer da doença perde sua eficácia e o uso prolongado se torna complicado devido aos efeitos colaterais graves. A restauração dopaminérgica nas fases iniciais demonstra ser mais eficaz no alívio sintomático do parkinsonismo e evitar a morbimortalidade. Alternativamente, os pacientes mais maduros, podem excluir o agonista de dopamina, seguido da aplicação de carbidopa e levodopa, considerado o mais eficaz para os distúrbios motores do parkinsonismo. O parkinsonismo grave e complicações a longo prazo da terapia com levodopa, como o fenômeno de liga-desliga, uma prova terapêutica com um inibidor da COMT ou rosagilina se mostra muito satisfatória.

É imprescindível novos estudos e pesquisas que possibilitem evidenciar a razão da irresponsividade de alguns pacientes a terapia farmacológica, a implantação de

fármacos que não causem tantos efeitos adversos e maior disseminação de drogas que possam induzir ao parkinsonismo.

## REFERÊNCIAS

- ABE, K. Focused Ultrasound Treatment, Present and Future. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, v.57, n.8, p. 386-391, 2017.
- ABREIRA, V & MASSANO, J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. *Acta Med Port*, v.32, n. 10: 661-670, 2019.
- CARVALHO, L. do C. A importância e o manejo adequado dos diuréticos na clínica médica: uma abordagem farmacológica. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v.11, n.9, p. e49811932229, 2022.
- CARVALHO, L. do C. et al. O perfil clínico do paciente com meningite bacteriana: uma abordagem neurológica. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, n. 2, e9685, 2022.
- DANIQUE, L. M. et al. Physical therapy and occupational therapy in Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, Nijmegen, v.127, n.10, p. 930-943, 2017.
- HILAL-DANDAN, R. BRUNTON, L. *Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman*, 2nd edição, Grupo A, 2015.
- JUNIOR, H. C. A doença de Parkinson e os parkinsonismos atípicos: a importância da ressonância magnética como potencial biomarcador. *Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por imagem*, v.50, n. 4, V-VI, 2017.
- SILVA, T. P. & CARVALHO, R. A. Doença de Parkinson: O tratamento terapêutico ocupacional na perspectiva dos profissionais e dos idosos. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional*, v. 27, n. 2, p. 331-344, 2019.
- SPAGNOL, G. P. et al. Principais condutas terapêuticas da farmacologia, fitoterapia e neurocirurgia utilizadas na doença de Parkinson: Uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, v.3, n.5, p. 12535-12553, 2020.
- KATZUNG, B. G & TREVOR, A. J. *Farmacologia básica e clinica*, 13th edição, Grupo A, 2017.
- WHALEN, K, FINKELL, R & PANAVELIL, T. A. *Farmacologia Ilustrada*, 6th edição, Grupo A, 2016.