

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia
Departamento de Química e Farmácia



Utilização de fitoterapia no tratamento e/ou prevenção da Doença de Parkinson

Márcia Romeira dos Santos

Faro, 30 de Setembro de 2014

**Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia
Departamento de Química e Farmácia**

Utilização de fitoterapia no tratamento e/ou prevenção da Doença de Parkinson

Monografia

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Orientando:

Márcia Romeira dos Santos

Orientador:

Prof^ª Dr^ª Maria da Graça Costa Miguel

Faro, 30 de Setembro de 2014

Utilização de fitoterapia no tratamento e/ou prevenção da Doença de Parkinson

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyright Márcia Santos.

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos:

À Profª Drª Maria da Graça Costa Miguel, por ter aceitado, apesar de um pouco tarde, o meu convite para ser a minha orientadora deste trabalho, pois não poderia ter tido uma melhor orientação, sem sombra de dúvidas. Por toda a ajuda que me deu e pelas palavras de força e de incentivo sempre que precisei e ainda por ser Diretora deste grande Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade do Algarve.

À Profª Drª Isabel Ramalhinho por toda a disponibilidade para com todos os alunos em esclarecer as nossas dúvidas, aconselhar-nos da melhor maneira e tentar fazer de nós os melhores profissionais possível.

Aos restantes professores que passaram por toda a minha vida mas sobretudo aos que tive o prazer de me cruzar nesta instituição, dado que sempre deram o seu melhor contributo nas suas áreas de atuação, dando-nos uma formação sólida para o futuro.

Por fim, mas não menos importante, aos meus pais e restante família, pois sem eles nunca teria sido possível seguir este caminho e chegar onde cheguei. Por toda a força, por todas as palavras e por toda a ajuda, sobretudo nos meus momentos de desespero, que foram alguns. E obviamente, aos meus amigos, que são os melhores do Mundo e sempre tiveram igualmente uma palavra de apoio no momento certo e nunca me deixaram desistir deste sonho.

Epígrafe:

“Education is the most powerful weapon which you can use to change the world.”

Nelson Mandela (1918-2013), Nobel da Paz em 1993, líder, advogado e presidente da África do Sul

Índice

Lista de Abreviaturas	viii
Índice de Tabelas	xi
Índice de Figuras	xii
1. Resumo/Abstract	xiii
2. Introdução	1
3. Fisiopatologia da Doença de Parkinson	2
4. Etiologia da Doença de Parkinson	3
5. Sintomas	9
5.1- Sintomas Motores	9
5.2- Sintomas Sensitivos	10
5.3- Sintomas Disautonómicos	10
5.4- Sintomas Psiquiátricos	10
5.5- Outros Sintomas	11
6. Progressão da Doença Consoante os Diferentes Estágios	12
6.1- Estágios 1 e 2	12
6.2- Estágios 3 e 4	13
6.3- Estágios 5 e 6	13
7. Diagnóstico Clínico da Doença de Parkinson	14
8. Tratamento Farmacológico na Doença de Parkinson	16
8.1- Levodopa	17
8.2- Inibidores da MAO B	23
8.3- Anticolinérgicos	25
8.4- Agonistas da Dopamina	26
8.4.1- Efeitos Adversos dos Agonistas da Dopamina	28
8.5- Inibidores da COMT	29
8.6- Amantadina	31
9. Modificações genéticas a nível neuronal/Transplante celular na doença de Parkinson	31
10. Fitoterapia na Doença de Parkinson	35
10.1- Utilização da Fitoterapia como Monoterapia	35
10.2- Utilização da Fitoterapia como Terapia Adjuvante	35

10.3- Efeitos Adversos	35
11. Classificação química dos compostos naturais com atividade anti-Parkinson	36
11.1- Estilbenoides	36
11.2- Flavonoides	37
11.2.1- Quercetina	39
11.3- Catecóis	40
11.4- Fenilpropanoides e linhanos	40
11.5- Glicosídeos Feniletanoides	40
11.6- Terpenos	41
11.7- Alcalóides (Nicotina)	42
11.8- Ácido Fítico	44
11.9- Sulforafano	45
12. Produtos à base de Plantas Utilizados na Doença de Parkinson	46
12.1- <i>Acanthopanax</i>	46
12.2- <i>Alpinia</i>	47
12.3- <i>Astragalus</i>	47
12.4- <i>Camellia</i>	47
12.5- <i>Cannabis sativa</i>	49
12.6- <i>Cassia</i>	52
12.7- <i>Chrysanthemum</i>	52
12.8- <i>Cistanche</i>	52
12.9- <i>Cuscuta</i>	53
12.10- <i>Fraxinus</i>	53
12.11- <i>Gastrodia</i>	53
12.12- Gengibre	54
12.13- <i>Ginkgo</i>	54
12.14- <i>Ginseng</i>	54
12.15- <i>Gynostemma</i>	55
12.16- <i>Hypericum</i>	56
12.17- <i>Ligusticum</i>	56
12.18- <i>Mucuna pruriens</i> L. (DC)	56
12.19- <i>Paeonia</i>	59
12.20- <i>Panax</i>	59

12.21- Pimenta	60
12.22- <i>Poligala</i>	61
12.23- <i>Polygonum</i>	61
12.24- <i>Psoralea</i>	62
12.25- <i>Pueraria</i>	62
12.26- <i>Rhodiola</i>	63
12.27- <i>Salvia</i>	63
12.28- <i>Scutellaria</i>	63
12.29- <i>Tripterygium</i>	64
13. Patentes que contêm formulações com misturas de extratos	64
13.1- Ayahuasca	66
14. Outros Compostos Utilizados para o Tratamento da Doença de Parkinson	68
14.1- L- ergotioneino	68
14.2- Toxina Botulínica	69
15. Outros Efeitos Estudados nas Plantas	69
16. Conclusões Finais	70
17. Referências Bibliográficas	72

Lista de Abreviaturas

- 2-AG- 2-Araquidonil Glicerol
5-HT- 5-Hidroxitriptamina
5-HT 2B- Recetor 2B 5-Hidroxitriptamina
6-OHDA- 6-Hydroxydopamine
AADC- Aminoácido Descarboxilase
ATP- Adenosine triphosphate
ATP13A2- ATPase do tipo 13A2
AUC- Area Under the Curve
Bcl-2- B-Cell Lymphoma 2
Bcl-xl- B-Cell Lymphoma-extra large
BDNF- *Brain-derived Neurotrophic Factor*
CA1- Neurónios piramidais do hipocampo
CB1- *Recetor Canabinoide tipo 1*
CB2- *Recetor Canabinoide tipo 2*
COMT- Catechol-O-metiltransferase
COX- Cicloxigenase
DAT- Dopamine Active Transporter
DATATOP- Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism
DMT- *N,N*-Dimethyltryptamine
DMT1- Divalent Metal Transporter 1
DNA- Deoxyribonucleic Acid
ESC- *Embryonic Stem Cell*
FDOPA-PET- ¹⁸F-dihydroxyphenylalanine - positron emission tomography
GBA- Glucocerebrosidase
GDNF- Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor
GSH- Glutathione
hESC- *Human Embryonic Stem Cell*
hiNs- Interspecific hybrid *cell* lines
hiNSCs- Human Induced Neural Stem Cells
hiPSCs- Human Induced Pluripotent Stem Cells
IFN- γ - Interferão-gama
IMAO-A – Inibidor da Monoamino oxidase A

iNOS- *Inducible Nitric Oxide Synthase*

IP6- Ácido *mio*-inositol Hexafitórico (ácido fítico)

JNK- (c-Jun N-terminal Kinases)

LPS- Lipopolissacáridos

LRRK-2- *Leucine-rich repeat Kinase 2*

MAO – Monoamino Oxidase

MAO B – Monoamino Oxidase B

MEF2- Myocyte Enhancer Factor-2

MEF2CA- Myocyte Enhancer Factor 2ca

MES23.5- Dopaminergic Cell Line

MG132- -(Benziloxicarbonil)leucinilleucinilleucinal

MPP⁺- 1-methyl-4-phenylpyridinium

MPTP- 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

nAChRs- Nicotinic Acetylcholine Receptors

Nfr2- Nuclear Factor-like 2

NMDA- N-Metil-D-Aspartato

NGF- Nerve Growth Factor

Nurr1- Nuclear Receptor Related 1 Protein

PARK2- Proteína do Parkinson 2

PARK7- Proteína do Parkinson 7

PC12- Pheochromocytoma *Cells*

PET- *Positron Emission Tomography*

PI3K/Akt- Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase/ protein kinase B

PINK1- PTEN Induced Putative Kinase 1

REM- Rapid Eye Movement

SH-SY5Y- Linhagem Celular de Neuroblastoma

SK-N-SH- Células de Neuroblastoma

SIRT1- NAD-dependent Deacetylase Sirtuin-1

SNC- Sistema Nervoso Central

STRIDE-PD- STalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation for People with Parkinson's Disease

TH - Tirosina-hidroxilase

TRPV1- Transient Receptor Potential Vanilloid Receptor

TSG- *2,3,4',5-tetrahydroxystilbene-2-O-β-d-glucoside*

UK- United Kingdom

Índice de Tabelas

Tabela 4.1- Proteínas associadas ao aparecimento da doença de Parkinson e respetivas patologias associadas

Tabela 5.4.1 - Tratamento na doença de Parkinson consoante certos sintomas (psiquiátricos e autonómicos)

Tabela 12.5.1- Efeito da utilização de Cannabis sativa nos sintomas gerais da doença de Parkinson

Tabela 12.5.2- Efeito da utilização de Cannabis sativa nos tremores característicos da doença de Parkinson

Tabela 12.5.3- Efeito da utilização de Cannabis sativa na bradicinesia característica da doença de Parkinson

Tabela 12.5.4- Efeito da utilização de Cannabis sativa na rigidez característica da doença de Parkinson

Tabela 13.1- Efeitos terapêuticos das diversas plantas estudadas na Doença de Parkinson

Índice de Figuras

Figura 6.3.1 - Alterações interneurais causadas pela doença de Parkinson

Figura 11.1- Estruturas exemplificativas pertencentes aos diferentes grupos de compostos

1. Resumo/Abstract

A doença de Parkinson é uma doença neuro-degenerativa, crónica e progressiva associada a um défice da função motora. Esta doença caracteriza-se por rigidez muscular, tremor em repouso, bradicinesia, instabilidade postural e, nalguns casos, perturbações psiquiátricas e cognitivas (Verbaan et al., 2007).

Em termos patológicos, na doença de Parkinson há uma perda profunda e seletiva de neurónios dopaminérgicos localizados numa zona do cérebro denominada por *substantia nigra pars compacta* e a presença dos corpos de Lewy que são agregados proteicos compostos principalmente pelas α -sinucleína, ubiquitina e sinfilina-1, entre outras (Abou-Sleiman et al., 2006).

A maioria dos casos de doença de Parkinson não tem causa definida (doença de Parkinson idiopática). Estudos mais recentes têm demonstrado, no entanto, que numa mesma família a probabilidade de surgir a doença de Parkinson duplica ou triplica de uma geração para a seguinte ou que esta pode ocorrer através da predisposição genética de alguns indivíduos ao serem expostos a determinados agentes (neurotoxinas, fármacos, vírus) e ainda por acidente vascular cerebral (Werneck, 2010; Davie, 2008; Dale et al., 2007).

Dado que a doença de Parkinson atualmente não tem cura, os objetivos do tratamento passam por controlar os sintomas da patologia. No que diz respeito ao tratamento farmacológico este passa sobretudo pelo recurso a fármacos classificados como agonistas da dopamina, inibidores da MAO B, agentes anticolinérgicos, inibidores da COMT, amantadina e, por último, a levodopa, sendo esta a terapêutica farmacológica de destaque nesta patologia (Tarsy, 2014).

No que diz respeito ao tratamento e/ou prevenção desta patologia com recurso à fitoterapia (produtos naturais à base de plantas, extratos) há autores que têm descrito a utilidade de recorrer a esta alternativa com o fim de complementar com a terapêutica farmacológica geralmente utilizada nesta patologia. No trabalho proposto irá ser feita uma revisão sobre a terapêutica natural usada na doença de Parkinson, bem como o papel do farmacêutico na doença e na terapêutica.

Palavras-chave: Parkinson, neurónios dopaminérgicos, α -sinucleína, rigidez, tremor, levodopa, fitoterapia

Parkinson's disease is a neurodegenerative, chronic and progressive disease associated to a motor function deficit. This disease is characterized by muscular rigidity, trembling while at rest, bradykinesia, postural instability and, in some situations, cognitive and psychiatric impairments (Verbaan et al., 2007)

Pathologically, in Parkinson's disease there is a deep and selective loss of dopaminergic neurons in an area of the brain that has the designation of *substantia nigra pars compacta* and also the presence of Lewy bodies, which are protein agglomerates with α -synuclein, ubiquitin and synfilin-1, among others, in its constitution (Abou-Sleiman et al., 2006).

Most of Parkinson's disease cases don't have a defined cause (idiopathic Parkinson's disease). However, recent studies demonstrated that in the same family the probability of having Parkinson's disease is twice or three times likely to happen in one generation to another and also that this disease can develop in people who have genetic predisposition due to the exposition to certain agents (neurotoxins, drugs, virus) and also by cerebral vascular accident. (Werneck, 2010; Davie, 2008; Dale et al., 2007).

Since Parkinson's disease doesn't have a cure nowadays, the treatment goals are the attempts to control the disease symptoms. As for pharmacological treatment there are certain groups that can be used, like dopamine agonists, MAO B inhibitors, anticholinergic agents, COMT inhibitors, amantadine and levodopa (this last one is the main one nowadays used for the treatment of this disease) (Tarsy, 2014)

As for the treatment and/or prevention of this disease using phytotherapy (natural products with plants and extracts in its constitution) there are authors that describe the importance of this alternative as a good one to associate with pharmacological therapeutic usually used in this disease. In the present paper there will be a checking about the natural therapeutic usually used in Parkinson's disease and also the pharmacist importance in this disease and its therapy.

Key-words: Parkinson, dopaminergic neurons, α -synuclein, rigidity, trembling, levodopa, phytotherapy

2. Introdução

A doença de Parkinson é uma sinucleinopatia que afeta cerca de 4% da população com mais de 80 anos (Mutch et al., 1986). Esta doença foi, pela primeira vez, documentada por James Parkinson (1755-1824), médico residente em Londres que descreveu em 1817, três de seis casos que pôde observar da agora designada doença de Parkinson, à qual nessa altura, atribuiu a designação de “paralisia agitante”. Mais tarde, em 1864, Vulpian e Charcot decidiram denominá-la na *Gazette Hebdomadaire* como “A doença de Parkinson” (Werneck, 2010).

A doença de Parkinson é atualmente a segunda doença a nível neurodegenerativo com maior incidência no Mundo. Esta aumenta com a idade, sendo que entre os 50 e os 59 anos, a incidência é de 17,4 em 100 000 pessoas e de 93,1 em 100 000 pessoas dos 70 aos 79 anos. A duração média da doença desde o diagnóstico até à morte é de 15 anos e a principal causa de morte, segundo os estudos elaborados, é pneumonia (Lees et al., 2009).

A doença de Parkinson caracteriza-se, entre outros sintomas, por bradicinesia, rigidez, tremores a nível postural e também em repouso. Além disto, também possui vários sintomas a nível mental e sensorial. É de difícil diagnóstico mas verifica-se que os doentes têm uma perda progressiva de neurónios a nível da substância *nigra*, acompanhados por acumulação de uma proteína (α -sinucleína) a nível da medula, tronco e córtex cerebral. Esta doença provoca alterações em vários sistemas de neurotransmissores, entre eles, a nível serotoninérgico, noradrenérgico, colinérgico e especialmente, dopaminérgico (Werneck, 2010).

Nas fases 1 e 2 da doença de Parkinson (iniciais) há uma perda da substância *nigra* no bulbo olfativo e na medula oblongata e os doentes não apresentam sintomas. Conforme a progressão da doença para as fases 3 e 4, verifica-se que as áreas afetadas englobam também as áreas do cérebro localizadas na zona frontal e média a nível basal (Davie, 2008).

A doença caracteriza-se também pela acumulação dos corpos de Lewy. Estes são inclusões proteicas de α -sinucleína agregadas em conjunto com proteínas proteolíticas, estando incluída a ubiquitina, que tem como função detetar as proteínas para destruí-las posteriormente (Davie, 2008).

Em estudos foi demonstrada uma proporcionalidade inversa entre fumar e beber café e o risco de desenvolver doença de Parkinson. Isto porque a cafeína e a nicotina aumentam a libertação da dopamina a nível estriatal. Além disso, no caso da nicotina, a enzima MAO (monoamino oxidase) encontra-se inibida no cérebro dos fumadores, o que é benéfico nesta patologia, dado que a MAO pode aumentar o *stress* oxidativo (Lees et al., 2009).

Mulheres na fase pós-menopausa que não tomem medicação de substituição hormonal e em homens e mulheres que não ingiram ou ingiram muito pouca cafeína, a probabilidade de desenvolvimento da doença aumenta em 25%. Como já referido, isto está relacionado com a capacidade estimulante destas substâncias no processo de libertação de dopamina (Lees et al., 2009).

3. Fisiopatologia da Doença de Parkinson

Foi no ano de 1912 que foram descritos pela primeira vez os corpos de inclusão como sinal de doença de Parkinson, por Friedrich Heinrich Lewy, designando-se por este motivo, corpos de Lewy. Muitas mais descobertas relacionadas se fizeram desde então e, atualmente, sabe-se que estes corpos são agregados constituídos por α -sinucleína e ubiquitina, que se localizam no interior dos neurónios. Apenas em 2007 se esclareceu que estes corpos não causam a doença em si mas sim os seus sintomas (Wakabayashi et al., 2007).

A perda das células anteriormente mencionadas na substância *nigra* foi verificada por Tretiakoff em 1919 e só muito mais tarde, em 1986, é que se estabeleceu, devido aos estudos feitos por Jellinger, que a doença de Parkinson consiste na perda de neurónios a nível da substância *nigra pars compacta*, podendo a perda ser unilateral ou assimétrica, podendo estas perdas ocorrer também no núcleo dorsal do vago, no *locus coeruleus* e no núcleo basal de Meynert. Em 82 a 100% dos casos, os depósitos dos corpos de Lewy encontram-se em vários núcleos aminérgicos localizados em regiões subcorticais e medulares, bem como no córtex cerebral e na cadeia ganglionar simpática (Werneck, 2010).

Atualmente, sabe-se também que não é apenas a perda neuronal a nível do sistema dopaminérgico, a responsável pelo aparecimento sintomático característico desta patologia. Por exemplo, a nível do sistema noradrenérgico, verifica-se que existe

perda de neurónios pigmentados que pode ir de 50 a 80%, havendo também diminuição da função destes. A nível serotoninérgico, por sua vez, observa-se uma perda neuronal a nível do núcleo dorsal, que se estima que seja aproximadamente 57,8%, havendo também perda a este nível no sistema colinérgico, em cerca de 50-60% (Werneck, 2010).

Por fim, no sistema dopaminérgico, a degeneração afeta essencialmente as vias nigroestriatal, mesolímbica e mesocortical, sendo que este mesmo dano nas duas últimas pode ser confirmado se existir 36-55% de perda a nível neuronal, na área tegmental ventral. A nível da substância *nigra*, a perda de neurónios pigmentados ronda os 50 a 85%. Esta perda está interligada com a redução quer de ácido homovanílico como também de dopamina, estando ainda relacionada com a atividade da enzima tirosina-hidroxilase (TH) (Werneck, 2010).

Segundo os estudos de Braak et al. (2003), a doença inicia-se no plexo autonómico gástrico de Meissner e também nas terminações neurais olfatórias e a partir destes locais progride depois para o tronco cerebral, com maior incidência a nível do mesencéfalo, nos núcleos glossofaríngeos, nos núcleos dorsais do vago, na área intermédia e no núcleo olfatório. A partir daí, as zonas de propagação incluem a zona dos núcleos da rafe, passando pela zona compacta da substância *nigra* e por fim atingindo as áreas prosencefálicas a nível do mesocórtex temporal e as áreas de associação do neocórtex, terminando nas áreas pré-motora e motora (Braak et al., 2003). Esta temática será discutida com maior atenção numa outra secção da monografia.

4. Etiologia da Doença de Parkinson

Atualmente considera-se que a doença de Parkinson é de natureza idiopática, apesar de doentes que possuam parentes de primeiro grau com doença de Parkinson têm duas a três vezes mais possibilidades de desenvolver a doença. Há autores que defendem, ainda, que a principal causa é o contacto de indivíduos com agentes tóxicos e que possuam pré-disposição para esta doença (Werneck, 2010).

A abordagem que sugere que a doença é hereditária começou ainda no século XIX, quando Gowers verificou que cerca de 15% dos doentes que eram doentes de Parkinson apresentavam casos de familiares na mesma situação ou com sintomas da doença. Já mais tarde Mjönes (1950) sugeriu que esta doença seria autossómica

dominante (60% de penetração), ao estudar casos dentro da mesma família (Werneck, 2010).

Muitos outros testes tendo como alvo a confirmação de tais ilações foram levados a cabo e atualmente ainda não existem muitos genes que se confirmem como causadores da doença de Parkinson hereditária. Apesar disto, é fulcral referir que existe elevada concordância entre pares heterozigóticos e monozigóticos quando a doença é diagnosticada depois dos 50 anos. Outros estudos, com FDOPA-PET (¹⁸F-dihydroxyphenylalanine - positron emission tomography) demonstraram também que gémeos monozigóticos com a forma latente da doença apresentam maior perda a nível dopaminérgico, quando comparados a gémeos heterozigóticos, o que apoia a causa hereditária da doença (Werneck, 2010).

Os estudos feitos ao longo dos anos apontam para sete genes que podem estar associados ao aparecimento da doença de Parkinson, sendo eles, *LRRK-2* (Leucine-Rich Repeat Kinase 2), *Parkin*, *PINK1* (PTEN-induced putative kinase 1), cuja função não se encontra bem estabelecida, *DJ-1*, *ATP13A2* (ATPase do tipo 13A2), *GBA* (glucocerebrosidase) e α -sinucleína (Lees et al. 2009).

Existem até à data seis mutações patogénicas identificadas em *LRRK-2*, que consiste numa cinase que codifica a proteína dardarina. A mais comum destas mutações é Gly2019Ser (substituição no codão 2019 de uma glicina por uma serina) (Gilkes et al., 2005), que tem uma frequência de 1% nos casos de doença de Parkinson esporádica e 4% no caso dos doentes com doença de Parkinson hereditária. Esta mutação é assim bastante comum: um terço dos doentes diagnosticados com doença de Parkinson na população dos árabes do Norte de África, constituindo também 28% dos casos na população de judeus Ashkenazi, estando também presente na população Portuguesa. Esta mutação apresenta-se com os sinais característicos da doença de Parkinson idiopática, no entanto, verifica-se que os doentes têm menos probabilidade de desenvolver demência, além de que o risco de desenvolver a doença de Parkinson com menos de 60 anos é apenas de 28%, aumentando, no entanto, para 74%, aos 79 anos de idade (Lees et al., 2009).

No que diz respeito à α -sinucleína verifica-se a existência de três mutações *missense* (A30P, E46K e A53T), que estão ligadas a formas dominantes de doença de Parkinson. Verificou-se ainda em estudos que esta proteína em nada está associada ao aparecimento da doença na forma esporádica, sendo que as semelhanças descritas nos

seus mecanismos têm apenas que ver com o facto de, no caso da doença esporádica, estar a si associado o aparecimento dos corpos de Lewy, que são na sua maioria constituídos por α -sinucleína (Jankovic et al., 2007).

Pode também surgir o caso de a mutação ser uma multiplicação do gene codificante da α -sinucleína. Nesta situação o fenótipo é também autossómico dominante. Estudos levados a cabo para inferir as alterações em termos fenotípicos, levaram a concluir que no caso de pessoas com duplicação do gene, a doença aparecia perto dos 48 anos, ao passo que pessoas com quatro cópias do gene tinham a doença por volta dos 38 anos, ou seja, quanto maior a expressão em termos de α -sinucleína, mais tendência terá o indivíduo em manifestar a doença numa idade mais jovem (Jankovic et al., 2007).

Quanto a *DJ-1*, *parkin*, *PINK1* e *ATP13A2*, estes sofrem mutações de perda de função maioritariamente, causando parkinsonismo a nível hereditário recessivo, cujo aparecimento surge geralmente com menos de 40 anos (Lees et al., 2009).

As mutações a nível do gene *parkin* são as segundas mais comuns, sendo que as dos outros três genes são bastante raras. No caso de *parkin*, este verifica-se ser responsável por um parkinsonismo recessivo. O doente apresenta os sintomas clássicos mas tem melhores resultados na resposta à terapêutica com levodopa, apresentando também sintomas menos graves relativamente às distonias e aos distúrbios do sono. A nível de alterações patológicas verifica-se, por sua vez, uma perda dos neurónios dopaminérgicos na substância *nigra pars compacta*. Até à atualidade não se encontra bem estabelecido qual o mecanismo responsável por esta perda (Jankovic et al., 2007).

Já nas mutações em *DJ-1*, verificam-se mutações de mudança de local de *splicing*, deleções, mutações *missense* e truncadas, estando ligadas a um parkinsonismo do tipo autossómico recessivo. Ainda pouco se sabe atualmente acerca das funções de *DJ-1*, no entanto, nos estudos elaborados apurou-se que a perda de função ou função reduzida de *DJ-1* desencadeia o aparecimento de doenças relacionadas com o *stress* oxidativo, como por exemplo, a doença de Parkinson, podendo então inferir-se que esta proteína tem capacidades neuroprotetoras (Jankovic et al., 2007).

As mutações em *PINK1*, tal como as anteriores, estão também relacionadas com a forma de parkinsonismo autossómico recessivo. Pouco se sabe acerca da importância de *PINK1*, no entanto, em estudos com neuroblastomas nos quais se colocou estes em contacto com um inibidor proteassómico, MG132, verificou-se que os neuroblastomas

com capacidade de produzir *PINK1* sem ser mutado conseguiram resistir à citotoxicidade com sucesso, ao passo que os neuroblastomas com capacidade de produzir *PINK1* mutado não resistiram a esta mesma toxicidade, sendo que, se pode assim estabelecer que uma mutação em *PINK1* torna os neurónios dopaminérgicos mais suscetíveis a lesões (Jankovic et al, 2007).

Por fim, uma perda de função a nível homozigótico de *GBA* sabe-se atualmente que causa aparecimento de doença de Gaucher, verificando-se que a perda de função a nível heterozigótico favorece o aparecimento da doença de Parkinson. Ainda não se encontra bem estabelecida esta relação, no entanto, verifica-se igualmente que as pessoas que desenvolvem a doença de Gaucher e sobrevivem até à idade adulta, apresentam corpos de Lewy a nível cerebral e consequentemente, doença de Parkinson. Isto faz-se sentir mais na população de judeus Ashkenazi. Nesta população com doença de Parkinson, 30% deve-se a uma mutação do *LRRK-2*, como já mencionado, ou de *GBA*. Já no Reino Unido, verifica-se que 4% dos doentes de Parkinson a apresenta devido à mutação em *GBA* (Lees et al., 2009).

Convém referir que existe alguma especulação acerca de *LRRK-2*, *GBA* e α -sinucleína partilharem a mesma via bioquímica e que a mesma tem bastante importância no processo patogénico. No entanto, ainda não se apurou se esta mesma via está associada a outros mecanismos importantes a nível do corpo humano como a excitotoxicidade do glutamato, o *stress* oxidativo, disfunções a nível da mitocôndria e apoptose, pelo que são necessários mais estudos para se apurar a importância desta via bioquímica e a sua respetiva implicância noutros processos importantes a nível bioquímico (Lees et al., 2009).

Na tabela seguinte, tabela 4.1, encontram-se sumarizadas as informações respeitantes aos sete genes anteriormente referidos (tabela adaptada de Lees et al., 2009).

Tabela 4.1- Proteínas associadas ao aparecimento da doença de Parkinson e respetivas patologias associadas

Proteína	Patologias associadas	Observações
	Parkinsonismo	
<i>Parkin</i>	Degeneração substância nigra	Recessivo
<i>PINK1</i>	–	Recessivo
<i>DJ-1</i>	–	Recessivo
<i>ATP13A2</i>	–	Recessivo

	Doença de Parkinson	
α -sinucleína	Corpos de Lewy	Dominante
<i>LRRK-2</i>	Corpos de Lewy (na maior parte dos casos)	Dominante
<i>GBA</i>	Corpos de Lewy	Mutações dominantes de perda de função aumentam o risco

Os três principais mecanismos que podem causar a doença de Parkinson relacionados com estas mutações incluem assim: 1- alterações mitocondriais; 2- alterações do *stress* oxidativo; 3- falha do sistema proteassoma-ubiquitina (Lees et al., 2009).

No que diz respeito às alterações mitocondriais, estudos elaborados em *Drosophila melanogaster* demonstraram que a perda na expressão de *PINK1* ou de *parkin* poderia conduzir a morte celular dos vários músculos associados indiretamente ao voo da mosca. Esta perda de expressão dava origem a fenótipos semelhantes, no entanto, *parkin* verificou-se com capacidade de recuperar as moscas com a deficiência originada pela perda de expressão de *PINK1*, mas não o contrário, o que significa que ambas têm a mesma via, porém *parkin* encontra-se um passo mais abaixo na cadeia reacional. Uma das provas disto é também o facto de *parkin* promover a degradação a nível autofágico da mitocôndria, dependendo para isto de *PINK1* (Winklhofer, 2014).

Neste estudo com *D. melanogaster* verificou-se ainda que as moscas com deficiência em *parkin* tinham uma diminuição do *turnover* de proteínas a nível mitocondrial, indicando isto que aquando de níveis corretos de *parkin* esta é promotora de mitofagia. O mesmo não ocorreu em moscas com perda de expressão de *PINK1*, levando isto uma vez mais a crer na hipótese acima mencionada. O mecanismo da cadeia respiratória necessita ainda de mais estudos elucidativos, no entanto, julga-se estar relacionado com as vesículas associadas à mitocôndria que são responsáveis pelo transporte até aos lisossomas (Winklhofer, 2014).

Quanto às anomalias no *stress* oxidativo, verifica-se que os níveis de glutatona da substância *nigra* em doentes de Parkinson se encontram diminuídos relativamente a indivíduos sem a doença. A glutatona é considerada como uma das enzimas defensoras dos ataques de radicais livres que agem como toxinas internas, concluindo-se assim que, se nestes doentes os níveis de glutatona se encontram diminuídos, pode existir uma anomalia a nível do *stress* oxidativo (Werneck, 2010).

Por fim, respeitante à falha no sistema proteassoma-ubiquitina: O sistema proteassoma-ubiquitina é o principal responsável nas células eucariotas com a função de degradar proteínas que não sejam desejáveis. Sem este sistema a funcionar corretamente, o que ocorre é uma agregação dessas mesmas proteínas indesejáveis, originando-se citotoxicidade e interferindo também com vários processos celulares importantes. O processo de degradação destas proteínas ocorre essencialmente em dois passos, sendo eles a ubiquitinação/desubiquitinação e de seguida, proteólise. No primeiro passo, as células que se pretende degradar são marcadas através de cadeias de poliubiquitina, ocorrendo várias reações dependentes de ATP. Estas são depois encaminhadas para os proteassomas através de um *chaperone*, para que se dê a degradação propriamente dita. Após isto, a cadeia de poliubiquitina é também encaminhada para degradação, originando pequenos fragmentos sob a forma de peptídeos que através das peptidases sofrem um processo de hidrólise, transformando-se em aminoácidos que podem ser utilizados para síntese proteica, reiniciando-se o ciclo. Descrevendo este mecanismo facilmente se consegue entender que este sistema é de fulcral importância para os processos celulares, tendo ainda mais importância a nível cerebral, em que existe elevada utilização de oxigénio e onde uma acumulação de proteínas pode conduzir facilmente à formação de espécies reativas de oxigénio, sendo este o motivo pelo qual o sistema proteassoma-ubiquitina pode estar envolvido na doença de Parkinson (Jankovic et al. 2007).

Existem também vários estudos nos quais se estabelece que o sistema de degradação dos proteassomas pode estar na causa da lise celular característica no desenvolvimento da doença de Parkinson. Acrescenta-se ainda que algumas mutações que envolvem este sistema podem estar na origem de alguns casos de doença de Parkinson com etiologia hereditária (Werneck, 2010).

Por fim, é ainda fulcral destacar, dado todo o conteúdo anteriormente mencionado, que até à data verifica-se que a patogénese e a etiologia da doença de Parkinson não se encontram bem esclarecidas, pois nenhum modelo até a atualidade conseguiu reproduzir todos os efeitos patológicos da doença. No entanto, pôde-se tirar partido da ajuda de vários agentes importantes no estudo da mesma ao longo dos anos, sendo exemplos as neurotoxinas MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6- tetrahidroxipiridina, 6-OHDA (6-hidroxidopamina) e rotenona, que até à data são as que melhor conseguem mimetizar a doença de Parkinson. Assim, verifica-se que o MPTP consegue mimetizar

estes efeitos através da sua conversão a MPP+, conversão esta possível graças à monoaminoxidase B (MAO-B), sendo depois encaminhado para a mitocôndria através do transportador da dopamina, onde se irá acumular e originar radicais livres. Por sua vez, o 6-OHDA também tem um mecanismo semelhante, sendo igualmente transportado pelo transportador da dopamina e originando igualmente radicais livres. Por fim, a rotenona origina a formação de espécies reativas de oxigénio por inibição direta do complexo I. (Li et al., 2013).

Existem também células que podem auxiliar na melhor compreensão da doença de Parkinson, na medida em que possibilitam a avaliação dos resultados das várias terapêuticas utilizadas na mesma bem como os respetivos efeitos secundários, sendo exemplos as células PC12 e as SH-SY5Y (Li et al., 2013).

5. Sintomas

5.1 Sintomas Motores

A nível do sistema motor, os sintomas mais característicos são os tremores. Estes tremores podem ser tanto posturais como em repouso. Estes últimos têm frequência entre 4 e 6 Hz e ocorrem especialmente a nível dos membros superiores. Geralmente, os tremores posturais não ocorrem isoladamente, no entanto, nestes casos, este tipo de tremores são indistinguíveis dos essenciais. Existe também a situação da não presença de tremores, sendo que nestes casos o doente em causa é classificado como acinéptico-rígido (Lees et al., 2009; Werneck, 2010).

Por sua vez, a bradicinesia é também bastante característica, sendo ela a responsável por bastantes dos sintomas da doença de Parkinson, a destacar, a diminuição da frequência em que o doente pestaneja, fala e ainda os movimentos arrastados em marcha acompanhados estes últimos por desequilíbrio a nível postural e hipomímia facial. A rigidez característica também constitui um dos principais sintomas, sendo problemática especialmente a nível da deglutição, ficando o doente bastante comprometido devido a isto, em especial em estados mais avançados desta patologia. Além disso, toda a musculatura estriada encontra-se também comprometida por esta rigidez (Jankovic et al., 2008; Lees et al., 2009; Werneck, 2010).

O diagnóstico para a doença de Parkinson pode ser efetuado através da observação dos sintomas supra-mencionados de forma progressiva, sem nenhuma outra

causa associada. Este fator, associado a uma boa resposta aquando do tratamento com levodopa, constituem bons indicadores de que de facto se está na presença da patologia (Werneck, 2010).

5.2 Sintomas Sensitivos

De entre os sintomas sensitivos é de destacar a dormência e a dor que podem ser tanto a nível local, como generalizados e que estão presentes em cerca de 40% dos doentes (Werneck, 2010).

5.3 Sintomas Disautonómicos

Neste tipo de sintomas é de destacar a obstipação, sendo este o principal e podendo até mesmo muitas das vezes manifestar-se antes dos sintomas motores. De mencionar, ainda, a hipotensão ortostática, a sudorese, a impotência sexual e a sialorreia (Werneck, 2010).

5.4 Sintomas Psiquiátricos

Numa amostra com 139 doentes, Aarsland et al. (1999) verificaram de 61% dos doentes Parkinson apresentavam no mínimo, um sintoma a nível psiquiátrico. A depressão tinha lugar de destaque, sendo que 38,1% dos doentes a apresentaram, seguindo-se as alucinações e a ansiedade com 26,6 e 20,1%, respetivamente, apresentando menores percentagens, a apatia e a agitação, com percentagens bastante semelhantes entre ambas (16,5%, aproximadamente). Com menor percentagem é ainda de referir o comportamento exuberante, a desinibição e a euforia. Curiosamente, verificou-se que esta última coincidia na maioria das vezes com o estágio *on* da doença, ao passo que a depressão geralmente ocorre no estágio *off* (Aarsland et al., 1999).

Nazem et al. (2008) verificaram que em 116 doentes com Parkinson, 28% apresentavam ideação de morte. Destes 116 doentes, 4% chegaram mesmo a tentar suicidar-se. Os mesmos autores verificaram ainda que este tipo de sintomatologia pode surgir alguns anos antes do aparecimento da doença.

Os doentes com doença de Parkinson apresentam também vários distúrbios a nível do sono: insónia, sonhos atípicos, ataques narcolépticos durante o dia e ainda alterações funcionais a nível do sono REM (Rapid Eye Movement), sendo que estes, tal

como no caso da obstipação intestinal podem preceder os sintomas motores (Werneck, 2010).

De entre os sintomas psiquiátricos é ainda crucial destacar a perda cognitiva, estando esta presente desde os estágios iniciais da doença, acabando isto por resultar, com a progressão da mesma, em demência. A demência considera-se relacionada com a depressão, visto que está bem estabelecido que a depressão é mais intensa no caso de doentes cuja função cognitiva se encontra comprometida. Por sua vez, as anteriormente mencionadas constituem um fator de risco para as alucinações, que são geralmente a nível visual, sendo na sua maioria imagens de animais ou pessoas, podendo ainda, apesar de raramente, ser alucinações auditivas, olfativas ou táteis (Aarsland et al. 1999).

Na tabela seguinte (tabela 5.4.1, adaptada de Lees et al., 2009) encontram-se as ações a tomar perante certos sintomas característicos da doença de Parkinson a nível psiquiátrico e autonómico (Lees et al., 2009).

Tabela 5.4.1 - Tratamento na doença de Parkinson consoante certos sintomas (psiquiátricos e autonómicos)

Sintoma	Tratamento
Insónia	Ajuste na posologia, clonazepam, técnicas de higiene no sono
Depressão	Amitriptilina, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina
Fadiga	Selegelina ou amantadina
Sonolência diurna	Modafilina
Alucinações	Recurso a antipsicóticos (quetiapina, clozapina), ajuste na posologia
Obstipação	Laxantes osmóticos (macrogol)
Incontinência	Estabilizadores anticolinérgicos urinários, desmopressina para casos noturnos, verificação da medicação
Impotência	Sildenafil, vardenafil, tadalafil
Dor	Relaxantes musculares, ajuste na posologia
Hipotensão ortostática	Aumentar o influxo de sal e água, fludrocortisona, midrodina, epinefrina, ajuste na posologia
Salivação	Injeções de toxina botulínica linguais, aplicação sublingual de gotas oculares de 0,5% de atropina
Sudorese	Propranolol, propantelina, aplicação tópica de cremes com alumínio, ajuste na posologia

5.5 Outros Sintomas

De entre os outros sintomas que podem surgir na doença de Parkinson, são de referir a dermatite seborreica e a hiposmia (perda parcial do olfato) (Werneck, 2010).

6. Progressão da Doença Consoante os Diferentes Estágios

As primeiras mudanças a nível patológico iniciam-se nas estruturas olfativas, nomeadamente no núcleo olfatório anterior e no bulbo olfatório, passando ao longo do tempo a atingir as áreas do tubérculo olfatório, do córtex periamigdalóide, piriforme e entorrinal. Após isto, as estruturas a nível olfativo não sofrem mais alterações, sendo que passa a haver envolvimento a nível neocortical. De notar, que este só é expresso após o aparecimento de lesões localizadas no mesocórtex anteromedial temporal e que o envolvimento a nível neocortical só é possível após uma elevada extensão de lesões a nível subcortical, ao ponto de afetar o núcleo magnocelular da parte basal do cérebro. Após isto, passa a afetar o núcleo dorsal motor IX/X, bem como a zona reticular intermediária. Só após este percurso, se verifica então que o neocórtex passa a ser uma parte afetada (Braak et al. 2003).

6.1 Estágios 1 e 2

A importância do estágio 1 e 2 da doença tem que ver principalmente com o facto de possibilitar a comparação dos resultados obtidos dos doentes com sintomas, com os controlos respetivos, em termos de sexo e idade. Além disto, é também importante, dado que permite o estudo inicial da doença quando esta ainda não possui os danos que virá a possuir numa fase mais avançada. Nos resultados obtidos nos estudos nestas fases, verificou-se que na fase inicial existem sintomas não motores em primeiro lugar e só após alguns destes virem a manifestar-se, é que surgem os sintomas motores. Um exemplo disto é a nível olfativo, em que muitos dos doentes começam a notar alterações a nível da sua capacidade olfativa, anos antes da manifestação de sintomas motores, fruto de lesões decorrentes da doença a nível das estruturas olfativas. Como tal, e dado que atualmente é possível recorrer a exames que avaliam a *performance* olfativa, este é um dos pontos a considerar para o diagnóstico da doença de Parkinson (Braak et al. 2003).

Além das alterações a nível olfativo, os sintomas a nível das disfunções autonómicas, verificam-se que ocorrem também antes dos somato-motores. Assim, a nível dos sintomas somato-motores, quando atingidos, estes ocorrem também gradualmente, pela seguinte ordem de deterioração: núcleo gigantocelular reticular; núcleo caudal da rafe; complexo *coeruleus-subcoeruleus*; substância *nigra*; núcleos

específicos do tálamo e de zonas pré-frontais. O primeiro mencionado (núcleo gigantocelular reticular) caracteriza o estágio 2, ao passo que a deterioração da substância *nigra* caracteriza as fases 3 e 4 e por último, as áreas neocorticais e também específicas do tálamo são características dos estágios 5 e 6 (Braak et al. 2003).

Como mencionado anteriormente, a importância dos dois primeiros estágios reside na possibilidade do estudo da doença, quando ainda não estão presentes as deteriorações características em fases mais avançadas, sendo que todo o sistema nigroestriatal se encontra intacto. Para um bom diagnóstico desta fase, o ideal é o estudo dos sintomas do doente a nível olfativo (como já referido), verificando igualmente a presença de disfunções autonómicas (Braak et al. 2003).

6.2 Estágios 3 e 4

A área *pars compacta* da substância *nigra* tem uma composição heterogénea e portanto os constituintes da mesma apresentam diferenças consoante a zona que se encontrem, indicando isto, em última instância, as diferentes suscetibilidades a nível dos neurónios melano-nigrais no desenvolvimento de corpos de Lewis. Muitas das vezes, se se proceder ao seccionamento da substância *nigra* consegue fazer-se uma avaliação em termos do estágio 3. No entanto, é importante ter em linha de conta que as lesões provocadas pela doença de Parkinson não são visíveis em primeira instância na substância *nigra*, pelo que não se pode inferir que uma ausência de corpos de inclusão imunorreativos de sinucleína na zona da substância *nigra* corresponda efetivamente a uma ausência também noutras zonas cerebrais (Braak et al. 2003).

Quanto ao estágio 4, este envolve a presença de alterações a nível do mesocórtex anteromedial temporal, localizado entre o neocórtex e o allocórtex, o qual se encontra bastante desenvolvido na região anteromedial do lobo temporal (Braak et al. 2003).

6.3 Estágios 5 e 6

Quando se atinge as áreas neurocorticais, está-se, como já referido, nos estágios 5 e 6. No primeiro destes estágios, verifica-se que a deterioração avança do mesocórtex temporal para áreas do neocórtex maduro. No estágio 6, por sua vez, verifica-se que áreas sensoriais começam a ser atingidas, bem como zonas motoras. No lobo temporal neste mesmo estágio, o córtex é invadido e várias porções do *gyrus* temporal transversal

são atingidas. Ocorrem também danos a nível de várias estruturas límbicas (formação hipocampo, amígdala, mesocórtex temporal anteromedial) e a área neocortical é atingida em áreas bastante extensas neste estágio, o que colabora para a perda a nível cognitivo sentida por muitos doentes e, numa fase avançada, por todos eles (Braak et al. 2003).

Na figura seguinte, figura 6.3.1 (retirada de Braak et al., 2003), encontram-se as alterações a nível interneuronal causadas pela doença de Parkinson.

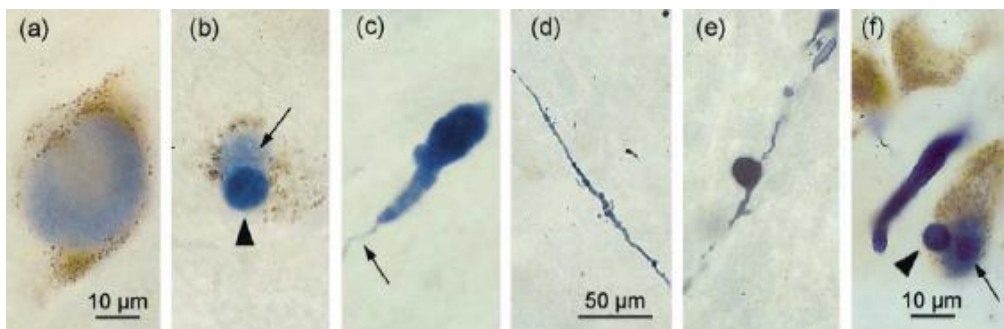


Figura 6.3.1 - Alterações interneurais causadas pela doença de Parkinson; Em (a) verifica-se a presença de um corpo pálido, sendo que em (b) e (f) pode também verificar-se este corpo assinalado pelas setas bem como uma outra alteração assinalada pela cabeça da seta, sendo esta um corpo de Lewy, ambas em células melanizadas da substância nigra. Nas restantes (c), (d) e (e), é possível verificar-se a presença de neurites de Lewy.

7. Diagnóstico Clínico da Doença de Parkinson

Perante tudo o que foi anteriormente mencionado, alguns estudos sugerem que o diagnóstico desta patologia seja feito inicialmente por um profissional de doenças associadas ao movimento, visto que se verificou que quando o diagnóstico era feito apenas por um neurologista, cerca de 25% dos doentes aos quais tinha sido diagnosticada doença de Parkinson, na realidade apresentavam uma outra patologia. Desta forma, foi estabelecido um conjunto de critérios que se encontram descritos abaixo (adaptados de Davie, 2008), agrupados pelo UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Davie, 2008; Lees et al., 2009).

Primeiro passo: Diagnóstico de um sintoma parkinsoniano

Bradicinesia (lentidão no início dos movimentos voluntários com redução progressiva na velocidade e amplitude de ações repetidas) e pelo menos um dos seguintes sintomas: (i) rigidez muscular; (ii) tremores em repouso de 4-6Hz e (iii)

instabilidade postural que não seja causada à primeira vista por disfunção vestibular, cerebelar ou propriocetiva.

Segundo passo: Critérios de exclusão para a doença de Parkinson

- (i) Historial de enfartes repetidamente com progressão de sintomas parkinsonianos
- (ii) Historial de ferimentos a nível cerebral de forma repetida
- (iii) Historial de encefalite definitiva
- (iv) Crises óculo-gíricas
- (v) Tratamento neuroléptico no início dos sintomas
- (vi) Mais que um familiar afetado
- (vii) Remissão constante
- (viii) Apenas características unilaterais após 3 anos
- (ix) Paralisia supranuclear a nível do olhar
- (x) Sinais cerebelares
- (xi) Envolvimento severo autonómico inicial
- (xii) Demência severa inicial com perturbações na memória, linguagem e atividades
- (xiii) Sinal de Babinski
- (xiv) Presença de tumor cerebral
- (xv) Resposta negativa a elevadas doses de levodopa (caso a má absorção esteja excluída)

Terceiro passo (Critérios de suporte para a doença de Parkinson (três ou mais são necessários para o diagnóstico definitivo da doença de Parkinson))

- (i) Iniciação unilateral
- (ii) Tremor em repouso presente
- (iii) Distúrbio progressivo
- (iv) Assimetria persistente afetando principalmente o local de iniciação
- (v) Resposta excelente (70-100%) à levodopa
- (vi) Sintomas severos induzidos pela levodopa
- (vii) Resposta à levodopa por 5 ou mais anos
- (viii) Decurso clínico de 10 ou mais anos.

Além dos sintomas supra-mencionados, existem também outros importantes a destacar: a redução na expressão facial, modificação na ortografia e ainda a perda do

balanço de um dos lados do corpo, sendo também comum, a já referida perda a nível gustativo e olfativo como um dos sintomas iniciais da doença. Numa fase mais tardia, surge ainda o salivar devido aos problemas de deglutição que vão surgindo, a hipofonia e ainda problemas a nível postural (Davie, 2008; Lees et al. 2009).

A terapêutica no início da doença depende de vários fatores, como por exemplo, a presença de outras possíveis patologias que o doente em causa apresente, a idade do doente, o seu estado em termos cognitivos, sendo também importante a opinião do doente. Após o início do tratamento escolhido, deve depois avaliar-se se se verificou uma melhoria dos sintomas após o mesmo, bem como avaliar se o doente consegue levar uma vida independente, sendo capaz de executar as suas atividades diárias, verificando ainda se os efeitos secundários associados à terapêutica são graves ou não (Davie, 2008).

8. Tratamento Farmacológico na Doença de Parkinson

Apesar de cada doente dever ser tratado de forma individualizada, nesta temática existem algumas ilações no que diz respeito ao tratamento farmacológico que podem ser em geral adotadas para todos os doentes. São elas as seguintes:

- A levodopa é o fármaco de eleição para o tratamento da doença de Parkinson quando esta se torna sintomática, sendo assim utilizada em primeira linha. Deve ainda ser introduzida sempre que se verifique que o doente não está a responder da forma desejada ao tratamento dos sintomas com outros fármacos antiparkinsónicos, nomeadamente no caso de acinésias (Tarsy, 2014).

- Os agonistas da dopamina podem ser utilizados em associação com outros fármacos ou substâncias e também em monoterapia, aquando de uma fase inicial da doença. Estes fármacos atrasam em geral o início do tratamento com recurso à levodopa e verificam-se ineficazes em pacientes que não têm resposta terapêutica a esta (Tarsy, 2014).

- Os inibidores da MAO, como a rasagilina e a selegilina são em geral ineficazes como monoterapia, porém podem ser utilizados numa fase inicial da patologia (Tarsy, 2014).

- Os fármacos anticolinérgicos só devem ser utilizados em doentes com menos de 70 anos, não devendo ser utilizados por doentes sem tremores e que apresentem demência. Fora estas situações, constituem o grupo de fármacos mais eficazes em

termos de monoterapia para os casos de doentes com tremor e que não apresentem bradicinesia (Tarsy, 2014).

8.1 Levodopa

O tratamento sintomático da doença de Parkinson com levodopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina) teve início no final dos anos 60, no entanto, é ainda o tratamento mais eficaz. No final dos anos 50, verificou-se que após o tratamento com anti-psicóticos antagonistas da dopamina, os doentes que se encontravam a fazer esta terapêutica demonstravam sinais de Parkinson. Paralelamente a esta situação, um estudo com ratinhos mostrou que o tratamento dos mesmos com reserpina provocava, como efeito secundário, lentidão de movimentos. A administração de levodopa a estes animais diminuía este efeito. Com estes dados, chegou-se à conclusão que, de facto, a doença de Parkinson estaria relacionada com falta de dopamina, pelo que faria todo o sentido que esta patologia fosse tratada por um precursor da mesma (levodopa), recorrendo-se a este tratamento para a doença de Parkinson a partir de 1967 (Gracies e Olanow, 2002). No entanto, acabou por se verificar que, apesar de serem inegáveis os efeitos benéficos da levodopa na doença de Parkinson, visto que esta melhorava a mobilidade e aumentava a esperança de vida nestes doentes, esta acarretava também importantes efeitos adversos, os quais se veio a saber que eram consequentes da passagem da levodopa a dopamina, através de uma descarboxilação. É de frisar que se considerou a utilização do precursor levodopa e não diretamente do seu produto ativo (dopamina) devido ao facto de esta última não possuir capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, não conseguindo assim, desta forma, exercer os seus efeitos no sistema nervoso central (SNC) (Gracies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

Assim, a levodopa é administrada oralmente, sendo absorvida a nível intestinal pelo mesmo sistema de transporte ativo que aminoácidos neutros. Por este facto, podem ocorrer interferências na absorção da levodopa por competição da absorção com os aminoácidos (ex: fenilalanina e lisina) presentes em alimentos ricos em proteínas. A absorção da levodopa no SNC ocorre também por transporte ativo mediado pelo sistema de transporte ativo de aminoácidos neutros. Tal como na absorção ao nível intestinal, também no SNC alguns aminoácidos presentes nos alimentos podem interferir na absorção da levodopa (Gracies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

A levodopa é metabolizada no fígado, na mucosa intestinal e gástrica pela aminoácido descarboxilase (AADC) e pela catecol-*O*-metil transferase (COMT). Da metabolização resultante, a dopamina plasmática vai de seguida ativar os quimio-receptores da dopamina na área *postrema* de controlo emético. A ativação destes receptores causava náuseas e vômitos a cerca de 50% dos doentes (Gracies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

De forma a contornar este efeito adverso que afetava uma percentagem considerável dos doentes, passou-se a administrar a levodopa concomitantemente com um inibidor da aminoácido descarboxilase (por exemplo, a carbidopa ou a benserazida).

Esta associação faz com que, não só por um lado, se evite este efeito adverso, como já mencionado, como também permite que seja necessária uma menor dose de levodopa, por aumento da sua biodisponibilidade. Apesar desta situação, como supra-mencionado, a COMT também é responsável pela metabolização da levodopa, pelo que, aquando da administração concomitante da levodopa com um inibidor da descarboxilase, verificou-se que cerca que 90% da levodopa se encontrava a ser metabolizada pela COMT, pelo que também surgiu a necessidade de recorrer a formulações que associassem a levodopa aos inibidores da COMT (Montes et al., 2012; Tarsy, 2014).

No SNC, a dopamina formada a partir da levodopa nas terminações dopaminérgicas é, de seguida, transportada para vesículas e lançada num canal dependente de voltagem, deslocando-se depois para os receptores pós-sinápticos de dopamina e tendo a sua ação terminada através de um rápido sistema de recaptação a nível pré-sináptico. Quanto à sua degradação, esta é feita quer intracelular como extracelularmente pela COMT (originando ácido homovalínico) ou pela monoaminooxidase (MAO). A MAO subtipo A atua a nível intracelular e a B a nível extracelular (Gracies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

Existem também diferentes receptores da dopamina (família D1 e D2) e cinco subtipos (D1 a D5). São receptores do tipo acoplados da proteína G. A família D1 forma um acoplamento positivo que resulta na formação de adenilato ciclase e os D2 quando ativados inibem esta e têm ainda afinidade para agentes neurolépticos. Verifica-se que diferentes proteínas e diferentes genes têm as suas preferências em termos das subfamílias, estimulando-os também em diferentes graus, causando por este motivo diferentes efeitos aquando da ativação da cascata de sinalização. Atualmente ainda não

se sabe o papel de cada uma destas subfamílias de forma precisa (Gracies e Olanow, 2002).

Como já anteriormente referido, a levodopa é atualmente a substância mais eficaz para o tratamento da doença de Parkinson no que diz respeito ao principal sintoma causado pela mesma, que são as alterações motoras. Além disto, verifica-se ainda que os doentes em tratamento com a levodopa apresentam melhorias a nível da ansiedade e do humor, também possíveis sintomas decorrentes da doença (Tarsy, 2014).

Por vezes, mesmo com a administração concomitante de um agente inibidor da descarboxilase ou da COMT com a levodopa, podem ocorrer os efeitos adversos dos vômitos e náuseas, sobretudo numa fase inicial do tratamento. Desta forma, é muito importante que se inicie o tratamento com levodopa numa dose mais baixa e ir aumentando gradualmente. Caso isto não traga melhorias, pode recorrer-se aos antagonistas da dopamina (domperidona, por exemplo), antes da administração da levodopa (Gracies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

Verifica-se que numa fase inicial do tratamento o efeito da levodopa é de longa duração, chegando mesmo a exceder a semi-vida plasmática da mesma, no entanto, com o passar do tempo, dado que se está na presença de uma doença neurodegenerativa, estes efeitos deixam de ser de tão longa duração. A duração do efeito da levodopa está relacionada com a capacidade das extremidades pré-sinápticas de armazenarem e regulararem o lançamento da dopamina, capacidade essa que acaba por diminuir com o progresso da doença, resultando conseqüentemente numa menor duração do efeito da levodopa. Os doentes de Parkinson entram assim numa fase chamada *on* e *off*, em que no *on* as suas capacidades motoras estão normalizadas e no *off* surgem os tremores característicos e a discinesia. Com o decorrer desta situação, verifica-se que no pico plasmático da fase *on*, o doente começa a adquirir a discinesia, no entanto, isto também pode ocorrer numa fase mais terminal do período *on* (discinesia disfásica) (Gracies e Olanow, 2002; Jann, 2011).

Desta forma, um dos grandes desafios passa por uma dosagem adequada para o doente, de forma a que este, por um lado beneficie dos efeitos anti-parkinsonicos da levodopa e por outro, não tenha muitas discinesias, o que se torna complicado, visto que são dois conceitos discordantes, isto é, se por um lado a dose de levodopa é a necessária para cobrir o efeito anti-parkinsoniano, isso irá causar no doente movimentos involuntários, mas se por outro lado, a dose for baixa, não conseguirá exercer o efeito

necessário para o doente. Assim, rapidamente conclui-se que esta doença por ser degenerativa, em algum ponto a terapêutica deixará de conseguir cobrir o efeito desejado para o doente, sendo que nessa altura entra em consideração a cirurgia (Gracies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

Outros efeitos secundários descritos decorrentes do tratamento com levodopa podem ser alucinações (que podem ir desde alucinações benignas, mas por outro lado podem chegar também à demência característica da doença de Alzheimer, especialmente nos doentes com mais de 70 anos), sedação (diretamente relacionada com a dose), confusão, entre outros. Para se contornar as alucinações e também os estados de confusão ocasionais, deve-se, em primeiro lugar, tratar outras possíveis causas além da medicação com levodopa que possam estar a contribuir para estes efeitos secundários (infecções, possíveis lesões a nível cerebral) e eliminar medicação do doente que tenha efeitos a nível cognitivo e/ou cause delírio, sendo exemplos os agonistas da dopamina, a selegilina, amantadina, anticolinérgicos, entre outros (Jann, 2011; Tarsy, 2014) Após este processo, deve diminuir-se a dose de levodopa a ser administrada para o mínimo possível necessário para controlar a mobilidade. Deve depois considerar-se a inserção na terapêutica de um agente neuroléptico atípico, por exemplo, a clozapina, iniciando uma dosagem baixa entre 12,5 e 25 mg, aumentando gradualmente até se atingir a dosagem necessária para o doente. Apesar dos seus efeitos benéficos para as alucinações, é fulcral atentar que a clozapina tem a si associados riscos a nível hematológico, pelo que é necessária monitorização ao fazer esta terapêutica (Gracies e Olanow, 2002).

Há estudos que mostram que a levodopa pode ter capacidade de acelerar a degeneração a nível neuronal por formação de espécies oxidantes. A levodopa ao ser oxidada pela MAO forma peróxidos, os quais podem formar o radical citotóxico hidroxilo. De salientar que estes estudos não se aplicam para neurónios dopaminérgicos de indivíduos ou animais que não apresentem a doença, no entanto, isto é passível de acontecer num doente de Parkinson, pelo facto do SNC destes doentes estar em constante estado de *stress* oxidativo, no entanto, estes estudos não são absolutamente conclusivos, pelo que, devido a isto, continua a recorrer-se à terapêutica com levodopa (Gracies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

Os problemas com a terapêutica de levodopa em cerca de 50% dos doentes têm início após 5 anos de tratamento com a mesma. Relativamente aos custos associados,

verifica-se que quando o tratamento destes doentes é iniciado com um inibidor da MAO-B ou com um agonista da dopamina os custos são menores, visto que a levodopa tem a si associados efeitos secundários importantes e que podem levar à hospitalização, situação que se ocorrer acaba por ter muito mais custos económicos a si adjacentes (Garcies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

Um estudo demonstrou que quando a terapêutica é iniciada com um agonista da dopamina, a resagilina, os custos são reduzidos em 18%, bem como atrasa em cerca de 10% a discinesias e a utilização de levodopa em 25%. Contudo, acerca deste último ponto ainda existem opiniões bastante divididas. Em termos comparativos entre resagilina e pramipexol, os resultados da primeira foram mais satisfatórios relativamente ao pramipexol, pois verifica-se que aumentam a qualidade de vida dos doentes em cerca de 5% (Montes et al., 2012).

Jann (2011) apresentou vários estudos num artigo, cujos resultados são apresentados de seguida.

No primeiro estudo foi avaliada a terapêutica levodopa-carbidopa em várias doses diárias distintas, comparando com um placebo. O estudo teve a duração de 40 semanas e participaram 361 doentes. Verificou-se que os doentes que faziam esta terapêutica, quando comparados com os doentes placebo, aumentaram os seus efeitos secundários em termos motores, relação proporcional à dosagem. Os doentes com maior dosagem (600 mg de levodopa e 150 mg de carbidopa) tiveram mais efeitos secundários, nomeadamente maior discinesia, náuseas, hipertonia, infeções, entre outros, do que os doentes que faziam uma menor dosagem ou placebo (Jann, 2011).

Num outro estudo “Diminuição da discinesia com terapêutica com Stalevo®” foi comparada a levodopa-carbidopa tendo adicionado concomitantemente no tratamento entacapona (Inibidor da COMT) num dos grupos do estudo, e sem entacapona, no outro, e que como já referido, tem como objetivo aumentar a semi-vida da levodopa, evitando ao mesmo tempo os seus efeitos secundários aquando utilizada isoladamente. Verificou-se que no grupo ao qual se adicionou entacapona à terapêutica com levodopa-carbidopa, a incidência das discinesias foi maior, ao passo que o tempo até que estas ocorressem comparativamente ao grupo que não recorreu ao entacapona foi menor. Verificou-se também que a incidência de enfarte do miocárdio foi maior neste grupo que no grupo sem entacapona (1,9% Vs. 0%). Tal estudo permitiu assim concluir que não é desejável

a adição deste fármaco à terapêutica levodopa-carbidopa, apesar dos seus efeitos benéficos no tempo de semi-vida da levodopa (Jann, 2011).

Num outro estudo foi feita a comparação da terapêutica com levodopa e da terapêutica com agonistas da dopamina, neste caso comparação entre levodopa e benserazida com ropinirole, durante 5 anos. Nem todos os doentes conseguiram participar no estudo até ao fim, devido aos efeitos secundários decorrentes deste tipo de terapêutica, pelo que foram tratados os dados de apenas 47% dos doentes cujo tratamento foi feito com ropinirole e 51% dos doentes a serem tratados com levodopa e benserazida. Verificou-se que os efeitos motores foram sentidos por maior número de pessoas no grupo com tratamento de levodopa e benserazida. No entanto, no caso do ropinirole verificou-se que o tempo de discinesia foi mais longo e que a função dopaminérgica ficou mais prejudicada com este tipo de terapêutica (Jann, 2011).

Na revisão feita por Cochrane comparou-se a utilização dos agonistas da dopamina com a levodopa numa fase inicial do tratamento dos doentes com Parkinson. O estudo demonstrou que estes doentes tinham menor probabilidade de desenvolver as discinesias e as flutuações motoras, no entanto, é mais facilmente levada ao abandono este tipo de terapêutica devido a outros efeitos adversos, sendo exemplos, obstipação, alucinações, edema, náuseas, entre outros (Jann, 2011).

Utilizou-se num dos estudos a selegilina como o inibidor da MAO-B a ser estudado isoladamente e ainda concomitantemente com tocoferol, comparando estes ainda com um grupo placebo em indivíduos com doença de Parkinson há menos de 5 anos. No que diz respeito ao tocoferol este não trouxe grandes benefícios comparativamente a selegilina nem ao ser administrado isoladamente. Por sua vez, a selegilina diminuiu o tempo da levodopa para manifestar os seus efeitos secundários característicos, o que não é um resultado satisfatório, no entanto, diminuiu os efeitos a nível motor em cerca de 50% dos doentes, sendo ainda que 75% dos doentes obtiveram benefícios a nível dos efeitos secundários a nível mental (Jann, 2011).

Num outro teste foi estudado como inibidor da MAO-B, a rasagilina comparativamente ao grupo placebo. Neste estudo, os doentes podiam ainda recorrer a outro tipo de terapêutica para a doença de Parkinson, o grupo dos anticolinérgicos. Esta verificou-se que também, tal como a selegilina, provocou uma melhoria nos efeitos secundários a nível motor, no entanto, não teve benefícios significativos em termos de

atrasar a terapêutica a introduzir com outros agentes terapêuticos para esta doença (Jann, 2011).

No que diz respeito às formulações comerciais mais comuns de levodopa destacam-se o Sinemet® que existe nas dosagens de 10/100, 25/100 e 25/250 mg de carbidopa e levodopa, respetivamente. Existe também uma formulação (Parcopa®) que consiste igualmente em carbidopa e levodopa com a diferença que tem libertação imediata, apresentando-se na forma orodispersível. Existe ainda em certos países, a combinação de levodopa com outro inibidor da descarboxilase (benserazida), patenteados como Madopar® ou Prolopa®, nas dosagens de 12,5/50, 25/50 e 50/200 mg (Tarsy, 2014).

Verifica-se, através dos estudos elaborados ao longo dos anos que as complicações a nível motor características da doença de Parkinson têm uma proporcionalidade direta com dosagens de levodopa mais elevadas e idade mais jovem. No estudo DATATOP foi assim apurado que a levodopa quando administrada numa dose mais baixa só passados cinco anos é que surgiram os efeitos a nível motor, ao passo que, numa dosagem mais elevada estes demoraram apenas dois anos a surgir e ocorreram em 30% dos doentes. Por sua vez, em vários estudos entre populações mais jovens (40 a 59 anos) e mais envelhecidas (mais de 70 anos), verificou-se que as discinesias nos mais jovens tiveram maior incidência, concretamente 50% para 16%, sendo este último valor, o obtido para a população com mais de 70 anos. Nos estudos de STRIDE-PD, o mesmo tipo de resultados foi também obtido (Tarsy, 2014).

8.2 Inibidores da MAO-B

Existem dois tipos distintos de inibidores da MAO (monoaminoxidase): A e B. Ao passo que o tipo A se encontra principalmente no intestino, a MAO-B é expressa na sua maioria a nível do SNC (Montes et al., 2012).

A selegilina é um dos inibidores da MAO-B, classificada como inibidor irreversível. Foi o primeiro fármaco a ser utilizado para o tratamento da doença de Parkinson que conseguiu inibir o efeito secundário relacionado com o queijo em doentes a fazer fármacos IMAO-A, tendo estes uma pressão arterial aumentada com a inclusão de queijo na alimentação. Com a selegilina, era evitado esse efeito. Além disto, este fármaco também aumenta alguns fatores de crescimento, destacando-se o GDNF

(Glial cell-Derived Neurotrophic Factor) e a BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), podendo colaborar desta forma para diminuir ou mesmo parar a perda neuronal a nível do SNC (Montes et al., 2012).

Atualmente a selegilina é utilizada como adjuvante da terapêutica com levodopa, por prolongar a duração do tempo *on* nos doentes com doença numa fase avançada, sendo, no entanto, o seu principal uso nos doentes numa fase inicial, visto que estudos indicam que é uma substância com características neuroprotetoras. O metabolito originado a partir da selegilina (desmetil selegilina) liga-se à gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase e impede a translocação desta para o núcleo. Se esta fosse para o núcleo, ocorreria apoptose, pelo que, ao estar comprovado que na doença de Parkinson a morte celular ocorre através de um processo de apoptose, desta forma, fica evitada esta situação (Jann, 2011; Tarsy, 2014).

Numa revisão feita em 2012 utilizando selegilina *vs.* placebo para o tratamento da doença de Parkinson numa fase inicial, em 2514 doentes, verificou-se que houve uma melhoria dos sintomas da doença de Parkinson com a utilização de selegilina. Num outro estudo em que se comparou a administração de selegilina e levodopa com placebo e levodopa, verificou-se que durante sete anos houve melhores resultados no tratamento da doença no primeiro caso relativamente ao segundo caso. No entanto, apesar de tais resultados são ainda necessários muitos mais estudos na área dos inibidores da MAO B para se conseguir chegar a mais conclusões (Tarsy, 2014).

No que diz respeito aos efeitos secundários, verifica-se que a selegilina causa muitas das vezes estados de confusão nos doentes de faixas etárias mais avançadas, estando portanto o seu uso nestas situações, limitado. Além disto, pelo facto da selegilina aumentar os efeitos da levodopa através do seu mecanismo de desacelerar o metabolismo oxidativo, isto acarreta também um aumento nos efeitos secundários causados pela levodopa e já descritos, como a discinesia e a toxicidade a nível psiquiátrico (Tarsy, 2014).

Verificou-se ainda num estudo com duração de 5 anos que nos doentes a fazer levodopa + selegilina, a mortalidade foi maior quando comparada aos doentes cujo tratamento envolvia levodopa e carbidopa. Estes dados precisam, contudo, de ser confirmados por mais estudos acerca desta temática (Jann, 2011; Tarsy, 2014).

A rasagilina é também um inibidor da MAO-B, classificado como inibidor seletivo. Em estudos com animais, está demonstrado que a rasagilina possui efeitos neuroprotetores. Este fármaco ativa genes anti-apópticos (Montes et al., 2012).

8.3 Anti-colinérgicos

Os fármacos anticolinérgicos sintéticos começaram a ser utilizados para o tratamento da doença de Parkinson nos anos 40, no entanto, por volta de 1860 eram já utilizados com este fim extratos de *Atropa belladonna* e *Hyoscyamus niger*, os quais contêm escopolamina e hiosciamina (agentes anticolinérgicos). Até à descoberta da levodopa por volta dos anos 60, os anticolinérgicos eram utilizados como tratamento de primeira linha para esta patologia, tendo começado depois a cair em desuso. No entanto, ainda podem ser utilizados em certos casos pontuais, especialmente para o tratamento dos tremores característicos da patologia (Gracies e Olanow, 2002).

Os principais fármacos deste grupo com utilização na atualidade são a benztropina, o biperideno, o trihexifenidil (agente mais utilizado), a prociclidina e a orfenadrina (Gracies e Olanow, 2002).

Está bem estabelecido que os agentes colinérgicos pioram os sintomas de Parkinson ao passo que os anticolinérgicos melhoram. Isto ocorre devido ao facto de os agentes colinérgicos bloquearem a recaptção da dopamina nos terminais dopaminérgicos pré-sinápticos e a ativação dos recetores dopaminérgicos regula a libertação da acetilcolina (Montes, 2012) Os anticolinérgicos têm a sua utilização principalmente em casos em que os tremores são o principal sintoma dos doentes e antes de uma introdução da levodopa na terapêutica, a fim de tentar atrasar um pouco o início da terapêutica com levodopa. No entanto, é necessário atentar a certos efeitos secundários graves desencadeados por este tipo de fármacos, destacando-se as perturbações na memória, alucinações, sedação, confusão, entre outros, havendo ainda como menos comuns, obstipação, xerostomia, disúria, taquicardia, visão turva, entre outros, devendo ainda ser evitada esta terapêutica para doentes que apresentem glaucoma de ângulo estreito e hipertrofia da próstata, devido ao facto de causarem a retenção urinária. Pode ainda ocorrer discinesia causada pela levodopa, quando administrados concomitantemente. Assim, se por alguma razão, for necessário suspender a terapêutica com os anticolinérgicos, isto deve ser feito, tal como na restante

terapêutica, de forma gradual, para que os sintomas de Parkinson não fiquem exacerbados (Gracies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

Atualmente a terapêutica com anticolinérgicos não é muito utilizada nos doentes de Parkinson, visto que existem outros compostos com resultados bastante satisfatórios no controlo dos tremores e que, simultaneamente, não têm tantos efeitos secundários (Tarsy, 2014).

8.4 Agonistas da dopamina

De entre este grupo distinguem-se dois subgrupos: os ergolínicos e os não ergolínicos. Os primeiros são, como a designação sugere, derivados dos alcalóides ergólicos e de entre os mesmos (ergólicos) encontram-se atualmente aprovados pela FDA a bromocriptina e a lisurida (na Europa). Os não ergólicos por sua vez incluem, entre outros, o pramipexole, o ropirinole, a rotigotina e a apomorfina. A pergolida faz também parte do grupo dos alcalóides ergólicos, no entanto, foi retirada nos Estados Unidos dado a ter um importante efeito secundário associado (problemas a nível das válvulas cardíacas (Tarsy, 2014).

Os agonistas da dopamina utilizam-se desde os anos 70 para o tratamento da doença de Parkinson, como adjuvantes do tratamento com levodopa. Estes fármacos como a designação sugere, atuam diretamente nos recetores dopaminérgicos e têm algumas vantagens quando comparados ao tratamento com levodopa. Não têm de ser convertidos enzimaticamente, o que faz com que não seja necessário que os neurónios nigroestriatais estejam intactos. Pelo facto de não terem este metabolismo oxidativo, também são vantajosos pela questão de não se gerarem radicais livres, havendo estudos que indicam que estes fármacos têm capacidades protetoras dos neurónios dopaminérgicos. Apresentam também vantagens relativamente à levodopa por poderem ser sintetizados para ter efeitos especificamente em certos recetores da dopamina, originando respostas seletivas, algo que não acontece com a levodopa. Verifica-se ainda que face a esta última, os agonistas da dopamina apresentam maior tempo de semi-vida e também maior duração na sua ação. Os agonistas da dopamina, sendo os principais a bromocriptina, o pramipexole e o ropinirole, estimulam os receptores D2 da dopamina (que pensa-se ser os que produzem os efeitos da terapêutica anti-Parkinson). A apomorfina e a dopamina estimulam os receptores D2 e também os D1. Alguns estudos demonstrarem que há uma potenciação dos efeitos a nível motor quando estes dois tipos

de recetores são estimulados em simultâneo (Gracies e Olanow, 2002; Montes, 2012). Apesar de serem agonistas em larga escala dos receptores D2, verifica-se que a bromocriptina é um antagonista do receptor D1 em pequena escala. No que diz respeito aos tempos de semi-vida, estes encontram-se entre as 6 e as 15 h, destacando-se bastante dos valores de semi-vida da levodopa, que são de 60 a 90 minutos (Montes, 2012).

Aquando da sua descoberta, os agonistas da dopamina eram apenas utilizados como tratamento adjuvante da levodopa numa fase avançada da doença, visto que era benéfico para as flutuações motoras características do tratamento com levodopa, reduzindo ainda as discinesias e outros sintomas característicos da doença de Parkinson. Há estudos ainda que indicam que a apomorfina administrada de forma continuada pode ser benéfica para estes doentes em fase avançada, no entanto, isso na prática acaba por não ser viável, visto que a apomorfina apenas pode ser administrada por via parentérica, o que provoca úlceras cutâneas. Além disso, conforme a progressão da doença, os efeitos nas flutuações motoras deixam de ser tão eficazes com o recurso aos agonistas da dopamina, pelo que esta acaba por não ser uma alternativa viável, tendo de se recorrer a outras (Gracies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

Estes agonistas da dopamina não estavam a ser usados no tratamento inicial da doença, apesar de haver alguns estudos que demonstram efeitos benéficos na redução dos sintomas de Parkinson e também na diminuição do risco de desenvolver problemas motores quando comparado à levodopa. Só mais tarde esta opção começou a ser explorada (Tarsy, 2014).

Assim num estudo que envolveu a participação de 5247 doentes puderam retirar-se algumas conclusões importantes. Neste estudo comparou-se a utilização de agonistas da dopamina (com e sem levodopa) com levodopa, verificando-se que no primeiro grupo houve menos casos de distonia, discinesia e flutuações a nível motor, quando comparativamente com o grupo ao qual foi administrada apenas levodopa (Tarsy, 2014).

Nesse mesmo estudo procedeu-se à verificação da incidência da discinesia durante cinco anos comparando o ropinirole (com e sem levodopa) com apenas levodopa, obtendo-se uma incidência de discinesia de 20% no primeiro caso e 45% no segundo. Num estudo semelhante, mas no qual se utilizou pramipexole ao invés de ropinirole, verificou-se também a mesma ordem de diferença entre o pramipexole quando comparado com a levodopa (o pramipexole teve menos 22% de incidência que a levodopa). Apesar disto, verificou-se que os doentes aos quais foi administrada

levodopa exibiram menos efeitos secundários a nível de sonolência e edemas nas pernas (efeitos secundários do pramipexole), além de que exibiram melhores resultados em termos de controlo dos sintomas característicos da doença (Tarsy, 2014).

Desta forma, verifica-se que já existem vários estudos que demonstram que o ropinirole e o pramipexole, por exemplo, têm resultados quase tão bons quando comparados à levodopa e que pode utilizar-se esta terapêutica isoladamente com bons resultados num tempo médio de 3 anos de doença. Devido a estes resultados, atualmente está a optar-se por iniciar a terapêutica isoladamente com os agonistas da dopamina até que os resultados deixem de ser satisfatórios apenas com esta terapêutica, adotando-se posteriormente como adjuvante da terapêutica, a levodopa. (Gracies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

No entanto, as opiniões dividem-se, pois nem todos os neurologistas concordam com esta abordagem à terapêutica e julgam que outros fatores têm de se ter em conta, como a idade do doente em causa e também o seu estado cognitivo, para que a partir daí se tenha a melhor abordagem terapêutica possível para cada doente (Gracies e Olanow, 2002).

8.4.1 Efeitos Adversos dos Agonistas da Dopamina

No início da terapêutica, os efeitos adversos desta classe de fármacos são bastante semelhantes aos desenvolvidos também pela levodopa. A fim de evitar as náuseas e vómitos e também, por vezes, casos de hipotensão, dever-se-á iniciar a terapêutica por uma dose mais baixa e ir subindo gradualmente. No que diz respeito às discinesias, no início da terapêutica estas podem também surgir, no entanto, tal como os restantes efeitos adversos, também tendem a diminuir com o prolongamento do tratamento. Os agonistas da dopamina ergólicos podem causar como efeitos adversos eritromialgias, vasoespasmos e fibrose retroperitoneal, ao passo que os não érgolicos apesar de também poderem causar estes efeitos, verifica-se que ocorrem em muito menor escala que nos anteriores (Gracies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

É ainda importante focar que pode ocorrer sedação dependente da dose, tal como também se verifica com a levodopa, tendo-se destacado situações de certos doentes que adormeceram na condução de máquinas e veículos. Autores atribuem este facto aos agonistas da dopamina, no entanto, este assunto é controverso, pois outros são da opinião que isto dever-se-á possivelmente às perturbações de sono características destes

doentes, o que aumenta a probabilidade que uma situação destas ocorra (Gracies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

Verifica-se ainda que a utilização a nível transdérmico de rotigotina pode causar reações alérgicas locais, que geralmente desaparecem com a interrupção da administração. Como já referido, no caso da apomorfina acontece também a situação de reações a nível cutâneo, sendo também possíveis casos de doentes que exibem problemas neuropsiquiátricos decorrentes desta medicação (Tarsy, 2014).

Existem também estudos que indicam que os recetores da dopamina diminuem a concentração de prolactina. Por este motivo, obviamente que este tipo de substâncias está contraindicado em mulheres que se encontrem a amamentar, dado que provoca uma diminuição na produção de leite (Tarsy, 2014).

Como também já referenciado, a pergolida foi retirada dos Estados Unidos no ano de 2007, devido ao facto de poder aumentar a probabilidade de doenças cardíacas que comprometem as válvulas cardíacas. Julga-se que isto se deve ao facto da pergolida ativar os recetores do tipo 5-HT_{2B} da serotonina expressos na área das válvulas cardíacas, o que pode contribuir para uma expansão da área das mesmas (Tarsy, 2014).

Por fim, verifica-se também uma associação entre os agonistas da dopamina e certos impulsos como compras compulsivas, comportamento sexual compulsivo e também tendência para o jogo, sendo que num estudo canadiano com 297 doentes a prevalência destas situações para os doentes que se encontravam a fazer agonistas da dopamina foi de 13,7% (Tarsy, 2014).

8.5 Inibidores da COMT

Como já referido anteriormente no subtítulo respeitante à levodopa, é importante que esta seja administrada concomitantemente com um inibidor da metilcarboxilase, a fim de evitar que a dopamina seja metabolizada por esta e ocorram os efeitos secundários característicos da administração de levodopa isoladamente, ao mesmo tempo que se garante que chega uma maior concentração ao SNC. Também como referido nesse subtítulo, apesar disto, muita da levodopa (cerca de 90%) é, nestes casos, metabolizada pela COMT, pelo que, por vezes, são necessárias associações de inibidores da COMT à terapêutica com a levodopa (Gracies e Olanow, 2002; Tarsy, 2014).

No que diz respeito a estes fármacos (o principal é o entacapona), verifica-se que quando administrados concomitantemente com a levodopa aumentam o tempo de semi-vida desta, mas não o pico da sua concentração. Este facto faz com que não existam tantas flutuações na curva da levodopa administrada. O tempo em que o doente permanece na fase *on* fica aumentado (ficando conseqüentemente o tempo *off* diminuído), o que também é vantajoso e, tal como nos inibidores da descarboxilase, verifica-se que a associação levodopa e inibidores de COMT faz também com que a dose de levodopa terapêutica necessária seja menor quando comparado com o tratamento apenas com levodopa (Montes, 2012; Tarsy, 2014).

Há autores que defendem que a terapêutica deve ser iniciada com um agonista da dopamina, e que a levodopa deve ser introduzida apenas quando os efeitos dos agonistas da dopamina deixam de ser satisfatórios. Assim sendo, quando ocorre a altura desta mudança na terapêutica, estudos têm sido levados a cabo a fim de verificar se a administração da levodopa deve ser logo acompanhada com a administração simultânea de um inibidor da COMT (Gracies e Olanow, 2002).

Verificou-se num dos estudos que não houve nenhuma vantagem adicional da utilização de um inibidor COMT juntamente ao tratamento com levodopa, comparativamente à utilização de levodopa isoladamente, no entanto, como referido, mais estudos terão de ser levados a cabo para que se possam tirar conclusões fidedignas acerca desta situação (Tarsy, 2014).

O efeito secundário mais comum da administração deste grupo de fármacos é a discinesia, podendo ainda ocorrer outros sintomas característicos da utilização deste tipo de terapêutica como vômitos, náuseas e perturbações psiquiátricas. Geralmente, para que estes efeitos não sejam tão evidentes é suficiente baixar apenas a dosagem da levodopa, permanecendo inalterada a do inibidor da COMT. Pode ainda ocorrer a mudança da cor da urina para um laranja-acastanhado. Por esta razão, o doente deve ser previamente alertado e informado de que esta situação não é alarmante (Gracies e Olanow, 2002).

Outro fármaco presente neste grupo é o tolcapona. O mesmo foi retirado do mercado nos anos 90 (em 1998), no Canadá e na Europa, dado que cerca de 5-10% dos doentes tratados com este inibidor da COMT em associação com a levodopa tiveram como efeito secundário toxicidade hepática. No entanto, em 2006, voltou a ser re-

introduzido na Europa, desde que com um controlo cuidado a nível hepático ao longo de todo o processo de tratamento (Tarsy, 2014).

É importante referir que o entacapona e o tolcapona só são utilizados em associação com a levodopa (Tarsy, 2014).

8.6 Amantadina

A amantadina é um agente anti-viral cujas aplicações a nível da doença de Parkinson foram descobertas ocasionalmente. O seu mecanismo de ação até aos dias de hoje ainda não é claro, mas está bem demonstrado que este composto estimula os recetores da dopamina, aumenta a libertação de dopamina e bloqueia a recaptção da dopamina. O tempo de semi-vida da amantadina é entre 10-30 horas. De entre os seus efeitos secundários incluem-se as alucinações, estados de confusão, insónia, podendo ainda causar edema nos tornozelos e, em alguns casos, neuropatia periférica. No caso de se ter de abandonar esta terapêutica, este abandono tem, tal como nos restantes casos, de ser efetuado de forma gradual (Gracies e Olanow, 2002, Tarsy, 2014).

9. Modificações genéticas a nível neuronal/ Transplante Celular na Doença de Parkinson

Atualmente as terapias para a doença de Parkinson visam apenas o alívio da sintomatologia sentida pelo doente e não a causa da doença. Com o passar do tempo, os doentes devido à perda neurodegenerativa associada à doença, deixam de responder de forma desejada às várias associações de fármacos, pelo que novas alternativas são de extrema importância a ter em linha de conta (Ambasudhan et al., 2014). Uma das alternativas a ser considerada inclui a utilização de talamotomia, palidotomia e estimulação elétrica a nível cerebral. No entanto, nem todos os doentes são tolerantes a estas técnicas, visto que são bastante invasivas e constituem um certo risco para o doente, podendo este ficar bastante lesado devido aos efeitos secundários associados a estes tratamentos. Existe ainda a hipótese de terapia estimulante a nível enzimático ou neuroprotetor, no entanto, esta também é uma alternativa com limitações, nomeadamente no que diz respeito à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e de atravessar os tecidos (Ambasudhan et al., 2014).

A maioria dos doentes, quando lhes é diagnosticada doença de Parkinson, já exhibe uma perda de cerca de 60-80% dos neurónios dopaminérgicos. Posto isto, logicamente que a transplantação destes mesmos neurónios é considerada uma estratégia a considerar. As células com maior potencialidade para tal são as células estaminais humanas embrionárias pluripotentes (hESC) (Ambasudhan et al., 2014).

Inicialmente, esta técnica foi utilizada nos anos 80 e 90 com células do cérebro de fetos derivados de abortos, no entanto, através de estudos dos Institutos Nacionais de Saúde, utilizados com transplante de placebos, acabou por se verificar que esta técnica poderia trazer malefícios, nomeadamente no que diz respeito às discinesias, que se verificavam aumentadas em alguns dos casos (Freed et al., 2001; Olanow et al., 2003). No entanto, também foram reportados casos de sucesso nestes estudos, segundo apurado por Ma et al. (2010) e ainda segundo Barker et al. (2013), colocando-se a possibilidade de os estudos anteriores terem corrido mal em alguns casos devido a um transplante inadequado ter sido aplicado (Ambasudhan et al., 2014).

Convém ainda referir que apesar de esta técnica trazer benefícios *a priori*, tem também várias limitações associadas, destacando-se a dificuldade na obtenção da quantidade de tecido necessária, as discinesias induzidas, a variabilidade existente de tecidos e, obviamente, as questões éticas associadas (Ambasudhan et al., 2014).

Atualmente, graças à descoberta das hESCs e com recurso à reprogramação celular através da indução de células estaminais pluripotentes (hiPSCs), têm-se melhores condições de suporte a esta estratégia. Assim sendo, a estratégia de reprogramação celular consiste em introduzir certos fatores, sendo exemplo microRNAs ou fatores de transcrição, em células somáticas, causando uma mudança na identidade destas, que passam a tornar-se células somáticas terminais diferenciadas (hiNs), células pluripotentes ou multipotentes (hiPSCs e hiNSCs, respetivamente). No caso das primeiras e das últimas mencionadas anteriormente, chegou-se à conclusão que na prática são bastante difíceis de realizar, dado não haver estudos suficientes que demonstrem a sua segurança aquando da transplantação (Ambasudhan et al., 2014). Já as hESCs podem ser mais provavelmente consideradas como uma boa estratégia, dado que são células pluripotentes que derivam de blastocistos, nomeadamente da parte mais interna dos mesmos, quando estes se encontram na fase embrionária. Estes tipos de células são de extrema importância porque têm potencial de autorrenovação, algo que,

tendo em conta tudo o que vem sendo discutido ao longo do trabalho é de extrema importância (Ambasudhan et al., 2014).

Os modelos mais utilizados nos estudos deste tipo de transplantação foram feitos com macacos e com roedores previamente expostos a MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine). Os primeiros estudos demonstraram baixos níveis de sobrevivência e também a nível da recuperação da indução do comportamento por anfetaminas/apomorfina. Estudos posteriores, como o de Zeng et al. (2004), de Sonnatag et al. (2007) e de Yang et al. (2008) apresentaram resultados semelhantes, o que não foi muito animador, pois os resultados não foram ao encontro do esperado. No entanto, em estudos semelhantes elaborados por Kawasaki et al. (2000), Kim et al. (2002) e Takagi et al. (2005), desta vez com recurso a células ESCs de primatas e roedores, respetivamente, demonstraram resultados promissores, melhorando a recuperação a nível comportamental destes animais. Com o avançar tecnológico foi possível obter-se populações de neurónios dopaminérgicos a nível do mesencéfalo mais homogêneos, melhorando isto também os resultados, o que foi demonstrado com resultados em roedores, possibilitando assim a construção de uma escala, sendo este um passo crucial, pois possibilitou saber os níveis de toxicidade e os níveis terapêuticos. Apesar de tudo isto, colocou-se a questão do caso de uma sobre inervação poder causar discinesias induzidas a nível dopaminérgico, devido a estes mesmos transplantes. Desta forma, optou-se por utilizar neurónios dopaminérgicos do tipo A9, geneticamente modificados, permitindo desta forma que se fizesse o crescimento e substituição do tecido mas também que este crescimento não atingisse limites excessivos (Ambasudhan et al., 2014). Assim, estudos têm sido desenvolvidos tendo em vista a aplicação clínica deste procedimento. Os testes elaborados são feitos através da comparação com placebos. Apesar de se verificar que o transplante de facto revela resultados otimistas, dado que as células dopaminérgicas conseguem sobreviver e a dopamina é lançada e consegue atingir os locais pretendidos, coloca-se também a questão destes mesmos resultados não serem fruto do efeito placebo, dado que são muito variáveis consoante os doentes (Ambasudhan et al., 2014). Repare-se que isto faz sentido, dado que perante as expectativas dos doentes aquando da transplantação e dos testes a elaborar, pode acabar por libertar-se dopamina, fazendo isto com que os resultados sejam variáveis, o que vai ao encontro dos resultados obtidos e, neste caso, acaba por não permitir uma correta interpretação dos mesmos (Ambasudhan et al., 2014).

Além deste fator, verifica-se também que no caso dos doentes que sejam imunodeprimidos, isto pode também ser um problema, dado que estes apresentaram mais efeitos secundários, não esquecendo que estão muito mais suscetíveis a possíveis infeções, resultando isto em última instância, numa possível rejeição do implante. Para estes casos, surge assim a alternativa de criar bancos de células hESC (Ambasudhan et al., 2014).

Após o transplante propriamente dito, é conveniente que os doentes sejam seguidos pelo menos durante um período de dois anos, no qual se apura os resultados a nível da melhoria da sintomatologia, tanto subjetivamente, como também através do recurso a técnicas como tomografia com emissão de positrões (PET), com vários tipos de ligandos, de forma a que os estudos tenham, devido a este acompanhamento durante dois anos, significado clínico (Ambasudhan et al., 2014).

Outro fator a ter em conta é o estado de transplante ótimo das células dopaminérgicas. Segundo apurado por Ganat et al. (2012), através de estudos com ratinhos com células ESC transgênicas, o estado ideal para a transplantação é o estado de neuroblasto, apurando-se ainda que o número necessário para se verificar benefícios a nível clínico é de pelo menos, 100000 neurónios dopaminérgicos *per putamen* (Hagell e Brundin, 2001).

Assim, conclui-se que na atualidade, os principais desafios passam por conseguir reproduzir resultados a nível clínico, células estáveis a nível genético e toleráveis pelo sistema imunitário, correta integração das células do tipo A9 homogêneas nos circuitos corretos no hospedeiro, ao mesmo tempo que se evitam possíveis efeitos secundários que tragam malefícios para o doente (Ambasudhan et al., 2014). Outros autores colocam também outras estratégias, sendo exemplos a pré-diferenciação dos hESCs (Doi et al., 2012) ou células que possibilitem o bloqueio de vias tumorgênicas (Parish et al., 2005; Jung et al., 2007).

Outra proposta consiste na mesma em células hESCs geneticamente modificadas de forma a expressar uma forma ativa do fator de transcrição MEF2CA (Myocyte Enhancer Factor 2ca), dado que este aumenta os resultados positivos relativamente aos transplantes através das suas características antiapoptóticas, aumentando as probabilidades de sobrevivência a nível dos implantes (Ambasudhan et al., 2014). O MEF2 (*Myocyte Enhancer Factor-2*) também traz benefícios, na medida em que ativa vários genes, destacando-se o *Nurr1* (recetor nuclear relacionado com proteína 1), que

permite que haja diferenciação a nível neuronal das células A9 *in vitro* e *in vivo*, atuando também na inibição de 5-HT, responsáveis pelas discinesias (Ambasudhan et al., 2014). Este modelo apresentou resultados positivos em roedores, tanto a nível comportamental como também a nível do número de neurónios gerados (Ambasudhan et al., 2014).

10. Fitoterapia na Doença de Parkinson

São vários os fatores responsáveis pela procura de terapêuticas alternativas no tratamento da doença de Parkinson: os fármacos da medicina convencional apresentam efeitos secundários que, por vezes, não são de desprezar, têm um efeito somente temporário e não evitam a progressão da doença (Mythri et al., 2012). Uma das abordagens que tem vindo a ser seguida consiste na utilização dos fármacos da medicina convencional associados a produtos naturais e a um estilo de vida adequado (Mythri et al., 2012).

10.1 Utilização da Fitoterapia como Monoterapia

Nos estudos de Katzenschlager (2003) foi reportado que a levodopa e as sementes em pó provenientes de *Mucuna pruriens* quando administrados concomitantemente com a carbidopa, causavam ambos um nível de discinesias semelhante, no entanto, verificou-se que com o pó proveniente de *Mucuna pruriens* comparativamente à levodopa, o tempo de ação era maior, bem como a fase *on* no doente, apesar deste último não ser significativamente diferente (Chung et al., 2006).

10.2 Utilização da Fitoterapia como Terapia Adjuvante

Num estudo efetuado por Cui (2003), verificou-se que o tratamento com Madopar® não demonstrou resultados significativos aquando da administração simultânea com produtos naturais à base de plantas (Chung et al., 2006).

10.3 Efeitos Adversos

Nos casos de monoterapia, em alguns estudos foram reportados os efeitos adversos da fitoterapia no tratamento da doença de Parkinson. Assim sendo,

Katzenschlager, em 2003, no seu estudo verificou que houve um dos casos cuja administração de *Mucuna pruriens* (30 g), causou entre outros efeitos, vômitos, tonturas e náuseas. Já Carroll et al. (2004), nos seus estudos, verificou que nenhum dos doentes tinha necessitado de cuidados hospitalares, no entanto, houve alguns efeitos secundários que mereceram destaque, nomeadamente nos estudos com *Cannabis sativa*, em que se registaram 37 casos *versus* os 15 que se registaram no grupo placebo. Os efeitos fizeram-se notar tanto a nível físico como psicológico, destacando-se infeções do trato urinário, xerostomia, casos tanto de diarreia como de obstipação, sendo que no campo psicológico se destacam a paranóia, estados de confusão, problemas de concentração e letargias (Chung et al., 2006).

11. Classificação química dos compostos naturais com atividade anti-Parkinson

As principais estruturas às quais pertencem este tipo de compostos cuja eficácia está comprovada, enquadram-se em especial numa das seguintes categorias: Estilbenoides, catecóis, flavonoides, terpenos, glicósidos feniletanoides, fenilpropanoides e lignanos, alcaloides e ácido fítico (Song et al., 2012).

11.1 Estilbenoides

Existem dentro desta categoria quatro compostos isolados de fontes botânicas diversas com eficácia demonstrada no tratamento da doença de Parkinson: resveratrol, oxiresveratrol, 2,3,5,4-tetrahidrostilbeno-2-O-D-glucosido (TSG) e crisotoxina. O resveratrol (isolado de *Polygonum cuspidatum*), demonstrou ter atividade anti-inflamatória, antioxidante e anti-apoptótica, prevenindo assim a perda de neurónios dopaminérgicos induzida por MPTP (Blanchet et al., 2008; Lu et al., 2008) e 6-OHDA (6-hydroxydopamine) (tendo sido esta última estabelecida nos estudos de Jin et al. (2008), com resultados semelhantes no estudo efetuado por Khan et al. (2010). O resveratrol tem ainda poder protetor face à apoptose desencadeada pela rotenona nas células de neuroblastoma humano SH-SY5Y, como demonstrado por Wu et al. (2011).

Foi também isolado o composto oxiresveratrol que, ao ter presente mais um grupo hidroxilo relativamente ao resveratrol, confere-lhe uma melhor capacidade como doador de hidrogénio, aumentando assim a sua atividade antioxidante, sendo também um melhor protetor relativamente à toxicidade induzida pelo 6-OHDA nas células SH-

SY5Y, o que, segundo Chao et al. (2008), se deve à inibição de JNK (c-Jun N-terminal kinases) e através de um aumento nos níveis de SIRT1 (NAD-dependent deacetylase sirtuin-1) citosólicos.

TSG (2,3,5,4-tetrahidroestilbeno-2-O-d-glucosido), o qual foi isolado de *Polygonum multiflorum* também demonstrou ter uma ação protetora contra a toxicidade induzida por MPP⁺ (1-methyl-4-phenylpyridinium) em células PC12 e SH-SY5Y. Os três estilbenos atrás referidos apresentam uma atividade anti-Parkinson semelhante, apesar dos grupos funcionais e da sua posição no anel básico do estilbeno variarem. Contudo, a forma reduzida dos estilbenos (os derivados bibenzílicos) pode nem sempre apresentar uma atividade anti-Parkinson similar, já que a partir de cinco destas estruturas estudadas, apenas uma (crisotoxina) foi capaz de ter atividade inibitória da neurotoxicidade induzida por 6-OHDA nas células SH-SY5Y, concluindo-se assim que no caso das formas reduzidas dos estilbenoides há uma maior especificidade a nível estrutural (Song et al., 2012).

11.2 Flavonoides

Os flavonoides são o grupo estudado com maior potencialidade no que diz respeito à atividade anti-Parkinson. Estes encontram-se subdivididos em subgrupos: flavanonas, flavonas, flavonóis e isoflavonas (Song et al., 2012).

A flavona baicaleína extraída de *Scutellaria baicalensis* demonstrou ter capacidade para diminuir a toxicidade induzida pelo 6-OHDA, tanto em estudos *in vivo* como *in vitro*, através de uma via de ativação de caspase e de JNK (Im et al., 2005; Lee et al., 2005; Um et al., 20011). Além disso, a toxicidade induzida em ratinhos, quando submetidos a MPTP, diminuía quando eram tratados com baicaleína. Este flavonoide atenuava a diminuição dos níveis de dopamina por alteração do seu catabolismo e inibição do seu *turnover* (Cheng et al., 2008; Um et al., 2011). A flavona crisina, isolada a partir de *Passiflora caerulea* (Mercer et al., 2005), demonstrou igualmente atividade protetora perante MPP⁺ em testes *in vivo* com ratinhos, ao passo que a flavanona naringenina (2,3-dihidroflavona), obtida a partir de *Prunus yedoensis* demonstrou ser neuroprotetora relativamente ao 6-OHDA, isto através da sua capacidade de penetração a nível cerebral, bem como das suas características antioxidantes (Zbarsky et al., 2005; Song et al., 2012).

Também os flavonóis quercetina, kaempferol e miricetina exibiram atividade anti-parkinson, sendo que a quercetina e a miricetina se mostraram bastante eficazes tanto *in vitro* como *in vivo* contra a neurotoxicidade induzida por 6-OHDA. De acordo com os estudos de Sriraksa et al. (2012), a quercetina exibiu também atividade na melhoria da memória. Já a mirecitina verificou-se eficaz na supressão da toxicidade induzida pelo ferro, de acordo com os estudos de Ma et al. (2007). Na toxicidade induzida por MPP+/MPTP, ambos os compostos obtiveram também resultados satisfatórios *in vitro* (Mercer et al., 2005; Zhang et al., 2011). O kaempferol revelou-se eficaz em estudos *in vivo* (Li e Pu, 2011; Song et al., 2012).

Na toxicidade induzida pela rotenona em células SH-SY5Y, apenas o kaempferol exibiu propriedades antioxidantes e antiapoptóticas. Segundo Filomeni et al. (2010), esta atividade parece dever-se a uma melhor capacidade do *turnover* mitocondrial por autofagia.

No que diz respeito às isoflavonas, existem três que foram isoladas e tiveram resultados especialmente satisfatórios na doença de Parkinson: genisteína, a daidzeína e a puerarina, todas três isoladas de *Pueraria thomsonii* (Song et al., 2012). As duas primeiras têm efeitos a nível do 6-OHDA, mais concretamente nas células PC12, conferindo-lhes proteção, através da inibição das caspases (Bo et al. 2005). A genisteína apresenta ainda proteção contra a neurotoxicidade causada pelo MPTP, segundo Kyuhou (2008) e também Liu et al. (2008). Esta proteção ocorre, muito provavelmente, através dos recetores dos estrogénios. Por fim, quanto à puerarina, esta também possui capacidade de neuroprotecção contra o MPP+ através de diversos mecanismos, que incluem o sistema proteossómico da ubiquitina, bem como a inibição dos danos a nível mitocondrial, e ainda através da ativação da caspase-3 e da via JNK (Bo et al., 2005), sendo mais tarde confirmado também por Cheng et al. (2009) e Wang et al. (2011).

Os flavonoides constituem agentes antioxidantes devido ao facto de terem a capacidade de formar complexos com o ferro ou o cobre ou ainda por desintoxicação direta devido as suas propriedades estruturais que lhes conferem as potencialidades a nível antioxidante. Um aumento destas substâncias no corpo humano é inversamente proporcional à probabilidade de vir a desenvolver demência (Mythri et al., 2012). Existe uma classe de flavonoides, *Free-B-Ring*, que como a designação sugere não têm grupo substituinte no anel B. Esta classe possui atividade anti-inflamatória além da atividade antioxidante que partilha com os restantes flavonoides. Estes são assim de extrema

importância a nível comercial. Por exemplo, a patente registada como US6217875 tem capacidade de inibição da lipoxigenase e a patente US8034387 é utilizada para prevenir e também para tratar *deficits* a nível cognitivo e a nível da memória, que resultam da inflamação e do stress oxidativo, da idade e também das condições neurológicas. Esta última patente, LasoperinTM é preparada através de extratos de *Scutellaria* e *Acacia*, sendo composta por 75,7% dos flavonoides do tipo *Free-B-Ring*, em especial destaque a baicalina, e por 10,3% de flavonas, tendo neste caso como composto de destaque as catequinas (Mythri et al., 2012).

Existem também muitas outras substâncias com potencial antioxidante, sendo exemplo as proantocianidinas oligoméricas, presentes em várias flores, vegetais, frutos e sementes, tendo também um importante papel a nível do *stress* oxidativo e dos radicais livres. Um exemplo é a semente de uva que contém extrato de proantocianidina que confere esta proteção, protegendo ainda o DNA. Um estudo elaborado por Debasis et al. (2000), demonstrou que o tratamento celular com 100 mg/mL deste produto reduziu a capacidade de apoptose do tabaco (300 mg/mL) em 85%, resultados bem mais satisfatórios que a combinação de vitaminas C e E, que reduziram apenas 46% (Morais et al., 2003).

11.2.1 Quercetina

A quercetina é um composto abundante em muitos vegetais, frutos, folhas, sendo um flavonoide e estando presente em substâncias constituintes do chá verde e preto, maçã, cebola, frutos cítricos, entre outros. A quercetina é também um antioxidante, aumentando também a densidade neuronal, a captura de radicais livres, prevenindo ainda a perda neuronal dopaminérgica e regulando a apoptose induzida por certas toxinas. Este composto é assim utilizado como um coadjuvante no tratamento com levodopa ou carbidopa, dado que se verificou em estudos com ratinhos que possuía capacidades de reverter a cataplexia característica da doença de Parkinson, sendo que os estudos indicam que esta característica se deve muito provavelmente à capacidade que a quercetina possui de inibir a MAO e a COMT (Mythri et al., 2012).

No entanto, é necessária especial atenção na utilização deste composto, visto que em doses elevadas pode tornar-se neurotóxico. Apesar desta situação, sugere-se que um ajuste da dose conjuntamente com outro agente antioxidante possibilita efeitos benéficos a nível terapêutico. Um destes casos é a patente US7745486 que contém

quercetina, vitamina C e vitamina B₃, havendo um efeito sinérgico entre os três compostos, tendo efeitos bastante benéficos no combate aos radicais livres (Mythri et al., 2012).

11.3 Catecóis

Pertencentes a este grupo existem algumas substâncias com interesse para a doença de Parkinson, como a curcumina (extraída de *Curcuma longa*), sendo a melhor estudada de entre as isoladas pertencentes a esta classe. De destacar ainda o álcool vanílico de *Gastrodia elata*, o ácido protocatecuico, obtido de *Alpinia oxyphylla* e a zingerona de *Zingiber officinale* (Song, 2012). A curcumina, como já referido é a melhor estudada de entre as substâncias mencionadas, apurando-se em vários estudos feitos (Wang et al., 2009; Jaisin et al., 2011), que confere neuroprotecção contra MPTP e MPP+, bem como uma atenuação na fosforilação de p53, inibição da formação das espécies reativas de oxigénio, ação protetora contra 6-OHDA, tanto em células SH-SY5Y como também em MES23.5 e proteção mitocondrial. Esta substância teve também excelentes resultados no que diz respeito à morte neuronal a nível dopaminérgico nas células SH-SY5Y, provavelmente através de inibição da via JNK (Song et al., 2012).

11.4 Fenilpropanoides e linhanos

De entre esta classe destacam-se como compostos com atividade anti-Parkinson, o eugenol (extraído de *Zingiber officinale* Roscoe), o magnolol (sendo este extraído de *Magnolia officinalis* Rehder & Wilson), o ácido salvianólico B e o salviânico A, ambos extraídos de *Salvia miltiorrhiza* Bunge, sendo todos neuroprotetores face ao 6-OHDA e o último também ao MPP+. Também as espécies *Acanthopanax senticosus* (Rupr. & Maxim.) Harms e *Sesamum indicum* L. apresentaram resultados importantes face a antagonização da ação em termos de toxicidade do MPP+, prevenindo ainda os sintomas de depressão e bradicinesia descritos no modelo da rotenona (Song et al., 2012).

11.5 Glicosídeos feniletanoides

Os compostos existentes nesta categoria estudados foram isolados de *Cistanche salsa* e são o equinacósido, o acteósido e o tubulósido B, exibindo atividade anti-

apoptótica e antioxidante tanto *in vitro* como *in vivo* nos modelos MPTP e 6-OHDA (Zhao et. al, 2010). De referir que o equinacósido é muito provavelmente, segundo também apurado por estes autores, um não-péptido indutor dos fatores neurotróficos, tendo assim um papel importante na prevenção da neurodegeneração característica da doença de Parkinson (Song et al., 2012).

11.6 Terpenos

Os diterpenos e os triterpenos são os terpenos cujos efeitos neutoprotetores são de maior destaque. De entre estes é de frisar o ginkgólido B, um diterpeno proveniente de *Gingko biloba*, bem como os ginsenósidos presentes em *Panax ginseng*, sendo estes últimos agentes triterpenóides. Os gingenósidos (saponinas triterpenoides) são substâncias que se encontram vastamente estudadas, sabendo-se que o ginsenósido Rg1 inibe a morte celular causada por 6-OHDA e por MPTP, diminuindo ainda a acumulação a nível celular de ferro através da regulação da expressão de ferroportina1 e de DMT1 (Divalent Metal Transporter 1), segundo conclusões retiradas dos estudos de Wang et al. (2009). Verificou-se ainda num outro estudo (Xu et al., 2010) que um pré-tratamento com o ginsenósido Rg1 tem a capacidade de inibir a ativação do fator de transcrição kappa B e ainda da formação das espécies reativas de oxigénio e aumentar a probabilidade de sobrevivência dos neurónios face à rotenona (Leung et al., 2007; Song et al., 2012).

Os triterpenoides podem ser obtidos através da ciclização do esqualeno. São constituídos por seis unidades de isopreno. Estas substâncias são utilizadas com fins medicinais, no entanto, dado que não se considera que tenham uma potência elevada, tem-se recorrido mais a análogos das mesmas, com o fim de potenciar os seus efeitos. As principais aplicações destes análogos são a supressão em macrófagos que tenham sofrido estimulação por parte de lipopolissacáridos (LPS) e de interferão-gama (IFN- γ) na formação *de novo* de COX-2 (ciclooxigenase-2) e iNOS (monóxido de azoto sintase induzível). Desta forma, podem ser benéficos na modulação dos níveis de prostaglandinas e também de monóxido de azoto (Mythri et al., 2012).

Acrescenta-se ainda que analisando o log P (coeficiente de partição, que determina em que grau uma substância é solúvel noutras duas, de fases diferentes) se conclui que a esmagadora maioria das substâncias acima mencionadas são moléculas lipofílicas e de pequeno tamanho. Assim sendo, possuem a capacidade de terem alta ou,

pelo menos, moderada permeabilidade cerebral, no entanto, mais estudos serão necessários para confirmar de facto a veracidade desta ilação (Pajouhesh e Lenz, 2005; Song et al., 2012).

Havendo num extrato mistura de vários compostos, pode acontecer que todos tenham o efeito que se pretende (neste caso, auxiliar na doença de Parkinson) ou noutros casos, que pelo contrário, há compostos presentes no extrato que não têm qualquer efeito ou que podem mesmo ter um efeito nefasto (Song et al., 2012)

Por este motivo, é aconselhável que primeiro se efetuem testes em modelos animais e só após comprovação dos efeitos dos mesmos, se parta para os modelos celulares, a fim de descobrir o mecanismo de atuação, o que nem sempre é possível (Song et al., 2012).

A combinação de compostos com diferentes vias de ação na melhoria da doença de Parkinson é uma abordagem aconselhável, dado que é uma doença multifatorial, pelo que isto constitui uma boa estratégia de tratamento (Meissner et al. (2011), visto que a sinergia de efeitos pode ser vantajosa para o tratamento da patologia. Apesar disto, é de notar que é também bastante complicado um controlo de qualidade adequado neste processo e também a reprodutibilidade do mesmo em termos de efeitos biológicos, não esquecendo ainda que os extratos com potencial terapêutico são também bastante difíceis de encontrar (Song et al., 2012).

11.7 Alcaloides (Nicotina)

A nicotina é um alcaloide que se encontra presente de forma natural na planta do tabaco. A sua ação consiste em mimetizar os efeitos da acetilcolina, devido ao facto de se ligar aos recetores da mesma (nAChR) (Mythri et al., 2012). Como já verificado encontra-se bem estabelecida a ligação entre estes recetores e a doença de Parkinson, tendo-se verificado que nesta doença, há perda destes recetores acompanhada pela perda de dopamina (Mythri et al., 2012). Além disto, outros estudos sugerem ainda que as discinesias características do tratamento com levodopa podem ser diminuídas com nicotina. Encontra-se bem demonstrado que apesar dos múltiplos malefícios do tabaco, se verificou que este reduz em cerca de 50% a incidência desta doença, valor bastante significativo. Com a administração aguda da nicotina é possível a estimulação dos recetores nicotínicos, ao passo que a utilização a nível crónico da mesma causa um

aumento no número dos recetores nicotínicos o que é vantajoso na doença de Parkinson (Mythri et al., 2012).

Sabe-se atualmente que a nicotina é muito bem absorvida a nível intranasal, apenas 1 mg desta substância, consegue causar efeitos durante seis horas, no entanto, o seu pico máximo de concentração é atingido muito rapidamente (cerca de dez minutos após administração). Assim, tentou recorrer-se a uma solução para que esta libertação fosse mais controlada, sendo isto possível através de material com capacidade de troca iónica complexado com a nicotina, podendo ainda recorrer-se às microsferas com características bioadesivas e nas quais não ocorra troca iónica (Mythri et al., 2012).

Além da hipótese de ser fumado, estudos indicam ainda que o fumo do mesmo, apesar de não tão eficaz, também está associado a uma menor probabilidade de desenvolver doença de Parkinson. Isto deve-se ao facto da nicotina possuir propriedades neuroprotetoras, algo comprovado através de estudos experimentais (Nielsen et al., 2013). Verificou-se no estudo de Nielsen et al. (2013), que a ingestão de plantas pertencentes à família das *Solanaceae* tinha uma proporcionalidade inversa com a probabilidade de desenvolver Parkinson, sendo que o mesmo não aconteceu aquando testadas outras plantas que não da família das *Solanaceae* (Nielsen et al., 2013).

Isoladamente, a ingestão de tomate e pimenta apresentou também uma proporcionalidade inversa, não se verificando o mesmo com a batata. A ingestão de pimenta em três ou mais vezes na semana estaria associado a uma menor probabilidade de desenvolver doença de Parkinson em cerca de 30% (Nielsen et al., 2013).

No que diz respeito à ingestão de outras plantas desta família, julga-se que a pimenta tem maior capacidade de neuroprotecção quando comparada com o tomate ou com a batata, devendo-se isto não só ao facto da sua concentração em nicotina no extrato seco ser maior mas também pelos seus outros constituintes, que podem ter também capacidades de neuroprotecção. Por exemplo, existem alcaloides, como a anatabina que devido às suas capacidades anti-inflamatórias podem ter melhores aplicações quando comparativamente à nicotina, devido à sua maior semi-vida e também por possuírem menos capacidade de habituação e menor toxicidade (Nielsen et al., 2013) Também os capsinoides presentes na pimenta e os capsaicinoides presentes na pimenta picante podem ativar recetores localizados na substância *nigra*, designados por recetores TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid Receptor), que têm

capacidade de modificar a sobrevivência dos neurónios a nível dopaminérgico (Nielsen et al., 2013).

Quanto ao tomate, dado que os seus resultados não foram muito satisfatórios, isto leva a crer que substâncias como o licopeno ou as vitaminas C e A, não contribuem muito como fatores neuroprotetores (Nielsen et al., 2013).

Para que este estudo fosse mais completo, seria conveniente que a dieta elaborada tivesse sido feita em diferentes períodos da vida dos doentes, até mesmo para que se pudesse estabelecer uma melhor relação a nível neuroprotetor quando o tabaco não está presente. Além desta limitação, é também de referir que muitos dos doentes não tiveram expostos ao fumo do tabaco, não permitindo retirar muitas conclusões acerca desta mesma exposição (Nielsen et al., 2013).

No entanto, convém ainda frisar que, apesar das suas vantagens a nível da doença de Parkinson, são inegáveis os malefícios do tabaco não só por ser viciante, mas também porque as suas características de solubilidade em água e propriedades higroscópicas, pode constituir um risco, ao ser possível a sua absorção a nível da pele. O seu uso continuado afeta também como se sabe múltiplos órgãos como os pulmões, coração, rins, SNC, músculos, sangue e a nível gastrointestinal, entre outros (Mythri et al., 2012).

11.8 Ácido Fítico

Atualmente, encontra-se bem demonstrado o papel do ferro na doença de Parkinson, como agente que traz malefícios para esta patologia, visto que o ferro através da reação de Fenton estimula a formação de formas reativas de oxigénio. Além disto, o ferro interage também com a tirosina hidroxilase, com a α -sinucleína e com a dopamina, importantes também nesta patologia (Mythri et al., 2012).

O ácido fítico, também designado por IP6 ou ácido *mio*-inositol hexafítico, é um composto presente em várias amêndoas, óleos, cereais, legumes, sementes, esporos e pólen. Esta substância verifica-se que tem um efeito quelante sobre o ferro, fazendo com que não se dê a peroxidação lipídica e a formação do radical hidroxilo. O ácido fítico atua assim como um antioxidante, encaminhando as células para percursos de sinalização ou para enzimas, cujo papel é a destoxificação das espécies reativas. A nível neuroprotetor as potencialidades desta substância ainda não se encontram a ser largamente estudadas, no entanto, esta substância foi encontrada em vários cérebros

estudados, ou seja, a mesma tem capacidade de atravessar membrana hematoencefálica, tendo portanto um efeito neuroprotetor (Mythri et al., 2012). Os autores sugerem que os benefícios do ácido fítico na doença de Parkinson ocorrem devido às seguintes possibilidades: além da ação quelante do ferro e também ação antioxidante, já mencionadas, verifica-se ainda uma melhoria na recaptação de glucose a nível cerebral e acção no impedimento da acumulação de depósitos de gordura nas artérias a nível cerebral, fazendo isto com que a distribuição de sangue e oxigénio seja feita da forma mais eficaz possível (Mythri et al., 2012).

11.9 Sulforafano

Este composto pode ser obtido em alimentos como nas crucíferas, sendo um composto organosulfúrico. O sulforafano que está presente de forma natural existe sob a forma de um derivado glucosinolato, pertencendo à classe dos isotiocianatos. Este composto possui tal como os anteriores, propriedades antioxidantes, tendo também um importante papel como estimulador natural da destoxificação de enzimas. Um exemplo reportado é o caso da família à qual pertencem os brócolos, que tem ação nas enzimas de fase I e II. A patente US6812248 utiliza os sulforafanos e os seus análogos no tratamento de doenças degenerativas, como a doença de Parkinson. Quando administrado, este produto patenteado possui propriedades neuroprotetoras a nível neuronal e também antioxidante por captura dos radicais livres. Esta atividade pensa-se ser possível devido à ativação da via Nfr2 (Nuclear Factor-like 2) (Mythri et al., 2012).

Na figura seguinte, 11.1, encontram-se algumas estruturas químicas de compostos presentes em plantas referidas no presente trabalho.

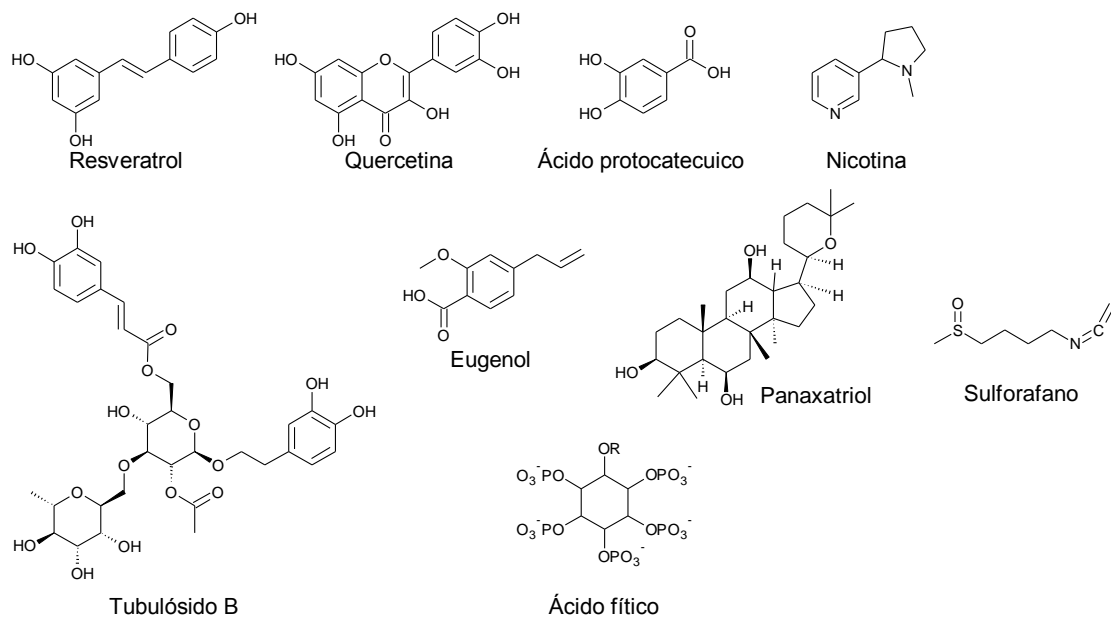


Figura 11.1- Estruturas exemplificativas pertencentes aos diferentes grupos de compostos

12. Produtos à Base de Plantas Utilizados na Doença de Parkinson

12.1 *Acanthopanax*

O extrato etanólico das raízes e rizomas de *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.), da família *Araliaceae*, tem capacidades neuroprotetoras a nível dopaminérgico, sendo este resultado apurado através dos estudos com ratinhos, nos quais foi induzida a doença de Parkinson através de MPTP-HCl (Li et al., 2013).

Noutros estudos também com recurso a ratinhos, verificou-se que extratos etanólicos de caule de *A. senticosus* Harms pareciam ser eficazes na profilaxia da doença de Parkinson induzida por MPTP, aumentando os níveis de noradrenalina e dopamina. Os principais componentes de *A. senticosus* Harms são o eleuterósido B e a sesamina. O primeiro mencionado tem capacidade de reduzir a expressão de c-jun e c-fos em células PC12 que tenham sido colocadas em contacto com MPP+, aumentando ainda as cinases proteicas extracelulares, ao passo que a sesamina tem importantes efeitos moduladores a nível da expressão de interleucina 6, da síntese de monóxido de azoto, da tirosina hidroxilase, entre outros, nas células dopaminérgicas que estejam também sob *stress* oxidativo que tenha sido induzido por MPP+ (Li et al., 2013).

12.2 *Alpinia*

As sementes de *Alpinia oxyphylla* Miq., pertencente à família *Zingiberaceae* têm elevadas potencialidades para o tratamento da doença de Parkinson. O seu extrato etanólico tem capacidade de proteção das células PC12 contra a neurotoxina 6-OHDA, conferindo igualmente proteção a nível dos neurónios dopaminérgicos, em estudos efetuados com peixes zebra. O principal constituinte de *A. oxyphylla* é o ácido protocatecuico, o qual apresentou bons resultados tanto *in vivo* como *in vitro*, como auxiliar no tratamento da doença de Parkinson. *In vivo*, verificou-se que tinha efeitos inibitórios na neurotoxicidade induzida por MPTP, em estudos elaborados com ratinhos, ao passo que *in vitro*, apresentou também resultados satisfatórios, tendo capacidade de inibir danos celulares induzidos por neurotoxinas dopaminérgicas (Li et al., 2013).

Por fim, verificou-se ainda que esta substância apresenta capacidades de redução da morte celular, aquando da presença de peróxido de hidrogénio em células PC12 (Li et al., 2013).

12.3 *Astragalus*

Das raízes secas de *Astragalus membranaceus* (Fisch.) é possível extrair astragalósido IV e polissacáridos de astragalósido. O primeiro deles tem a capacidade de reduzir a perda dopaminérgica neuronal induzida por 6-OHDA. Verificou-se também em estudos que tem capacidade de reduzir a morte celular induzida por MPP+ em células SH-SY5Y (Li et al., 2013).

No que diz respeito aos polissacáridos de astragalósido, concluiu-se através de estudos que estes têm potencialidades para aliviar a toxicidade induzida pela bendopa (forma levorotatória da dopa), a nível neuronal (Li et al., 2013).

12.4 *Camellia*

Camellia sinensis (L.) é o produto a partir do qual é obtido o chá verde, mais propriamente a partir das suas folhas. O chá verde tem um importante contributo no tratamento desta patologia, pelo facto de ter efeito protetor das células SH-SY5Y, tendo também importância pelo facto de inibir a produção de espécies reativas de oxigénio e por atenuar a ativação do factor- κ B induzido por 6-OHDA (Li et al., 2013).

Os principais constituintes das catequinas polifenólicas presentes em *C. sinensis* são as (-)-epicatequinas, as (-)-epicatequinas galhatos, as (-)-epigalhocatequinas-3-galhatos e as (-)-epigalhocatequinas, sendo que todas elas têm efeitos protetores perante as células PC12 quando induzidas pelo MPP⁺. Além disto, as epigalhocatequinas-3-galhatos têm também função protetora nas células SHSY-5Y face ao contacto com MPTP (Li et al., 2013).

A contribuição do chá e do café para a doença de Parkinson já foi largamente estudada. Atualmente, sabe-se que a cafeína é um antagonista dos recetores da adenosina, tendo, portanto, um efeito neuroprotetor, que como vem sendo discutido ao longo desta monografia, tem extrema importância na doença de Parkinson. Além disso, existem vários estudos que indicam uma proporcionalidade inversa entre a ingestão de café e doença de Parkinson. Nalguns destes estudos demonstraram que estes resultados eram dose-dependentes e noutros não (Wirdefeldt et al., 2011). A ingestão de dois ou mais cafés por dia estaria associada a menor probabilidade de desenvolver doença de Parkinson. Estas conclusões foram obtidas no estudo elaborado pelo Leisure World Cohort Study na Califórnia, ao passo que o estudo Swedish Twin Cohort não obteve qualquer tipo de associação (Wirdefeldt et al., 2011).

Num outro estudo em homens do Havai, conseguiu apurar-se uma associação entre idade e fator fumador também inversamente proporcional ao risco de doença de Parkinson (Wirdefeldt et al., 2011). Ainda num outro estudo distinto, ocorreu uma situação curiosa, na qual se verificou associação entre mulheres que nunca tinham utilizado estrogénios e a ingestão de cafeína, em que a probabilidade de desenvolver doença de Parkinson se verificou inversamente proporcional à ingestão de cafeína. No entanto, não se verificou esta proporcionalidade inversa em mulheres que utilizavam estrogénios como terapia suplementar hormonal pós-menopáusia, concluindo-se que uma possível razão para este facto seria a anulação do efeito protetor conferido pela cafeína aquando da presença de estrogénios, sendo estas conclusões comprovadas por estudos experimentais (Ascherio et al., 2004; Xu et al., 2006).

Quanto à ingestão de chá, foi apurado nos sete estudos elaborados por diversos autores ao longo dos anos, a possível contribuição da planta na doença de Parkinson. Em três destes estudos houve associação com proporcionalidade inversa entre a ingestão de chá e a probabilidade de desenvolver a doença, três estudos nos quais não houve qualquer associação e ainda um dos estudos no qual a ingestão de chá verificou-se que

umentaria a probabilidade de desenvolvimento da doença de Parkinson (Wirdefeldt et al., 2011).

Houve um estudo elaborado pelo Singapore Chinese Health Study no qual foram examinados o chá verde e o preto separadamente. Verificou-se nos resultados deste estudo que no chá verde não houve qualquer associação com a doença de Parkinson, no entanto, no chá preto, a proporcionalidade inversa entre a ingestão do mesmo e a probabilidade de desenvolver doença de Parkinson foi de facto verificada. Tais resultados inferem para a conclusão que além da cafeína presente no chá, outros compostos presentes apenas no chá preto podem também contribuir para um efeito protetor a nível neuronal, importante para a doença de Parkinson (Tan et al., 2008; Wirdefeldt et al., 2011).

12.5 *Cannabis sativa*

A planta *Cannabis sativa* contém na sua composição entre outros compostos, agentes designados por canabinoides, únicos para a família *Cannabaceae*. Verificou-se através de estudos que estes compostos têm efeitos farmacológicos, exercendo estes mesmos efeitos através de interação com recetores canabinoides específicos, recetores do tipo acoplados à proteína G (Venderová et al., 2004).

Atualmente existem dois tipos de recetores canabinoides que se encontram bem estudados, tendo sido isolados com sucesso: CB1 e CB2. Os recetores tipo CB1 encontram-se preferencialmente no SNC ao passo que os CB2 podem ser encontrados nas células do sistema imunitário e também em órgãos. Foram também isolados com sucesso alguns dos agonistas dos recetores canabinoides, tendo lugar de destaque o 2-araquidonil glicerol (2-AG) e a anandamida. O potencial terapêutico dos canabinoides em várias doenças, estando entre elas a doença de Parkinson, deve-se a uma elevada representação deste sistema canabinoide na gânglia basal, e a maior densidade dos recetores do tipo CB1 no corpo humano está contida na substância *nigra pars reulate* e no *globus pallidus*. A concentração da anandamida é cerca de 3 vezes maior nestes locais, quando comparativamente a outras zonas do cérebro (Venderová et al., 2004). Desta forma conclui-se que o sistema canabinoide deverá representar algum tipo de papel a nível de controlo fisiológico da gânglia basal, nomeadamente no que diz respeito aos movimentos (Venderová et al., 2004).

Venderová et al. (2004), nos seus estudos com recurso à *Cannabis sativa* em doentes com Parkinson, verificaram que, de facto, esta espécie vegetal pode ter vários efeitos a nível terapêutico importantes a ter em linha de conta, dos quais aqui ficam descritas algumas conclusões importantes. Estes estudos foram aprovados pelo Research Ethics Committee of the General University Hospital em Praga, com o respetivo consentimento de todos os participantes no estudo, os quais preencheram igualmente um questionário anónimo acerca de utilizações prévias de *Cannabis sativa* e também sobre a frequência, duração e partes da planta utilizadas e, no caso dos indivíduos que respondessem afirmativamente, estes foram também inquiridos se notaram alguns efeitos a nível da melhoria dos sintomas da doença de Parkinson aquando da utilização de *Cannabis sativa*. Foram também inquiridos acerca da terapêutica que se encontravam a fazer naquele momento, bem como da utilização de outras possíveis drogas de abuso (Venderová et al., 2004).

A utilização de *Cannabis sativa* fez-se em 85 doentes (55 homens, 29 mulheres e 1 indivíduo sem resposta) dos 339 que responderam ao questionário enviado. Estes doentes não tinham nunca utilizado *Cannabis sativa* com efeitos recreativos, tendo experimentado apenas após um congresso que teve lugar na República Checa acerca desta temática. Nenhum dos doentes interrompeu a sua terapêutica farmacológica apesar da utilização de *Cannabis sativa*, que se verificou na maioria dos doentes ser administrada uma vez por dia. Após a utilização de *Cannabis sativa*, os resultados foram os seguintes (adaptado de Venderová et al., 2004):

Tabela 12.5.1- Efeito da utilização de *Cannabis sativa* nos sintomas gerais da doença de Parkinson

	Sintomas gerais			
	Total (n)	Melhorou	Não melhorou	Sem resposta
Duração da utilização de <i>Cannabis sativa</i>				
Menos de 3 meses	27	5	16	6
3 ou mais meses	54	33	15	6
Sem resposta	4	1	2	1
Total	85	39	33	13

Tabela 12.5.2- Efeito da utilização de *Cannabis sativa* nos tremores característicos da doença de Parkinson

	Tremores			
	Total (n)	Melhorou	Não melhorou	Sem resposta
Duração da utilização de <i>Cannabis sativa</i>				
Menos de 3 meses	27	3	17	7
3 ou mais meses	54	22	20	12
Sem resposta	4	1	1	2
Total	85	26	38	21

Tabela 12.5.3- Efeito da utilização de *Cannabis sativa* na bradicinesia característica da doença de Parkinson

	Bradicinesia			
	Total (n)	Melhorou	Não melhorou	Sem resposta
Duração da utilização de <i>Cannabis sativa</i>				
Menos de 3 meses	27	6	12	9
3 ou mais meses	54	31	16	7
Sem resposta	4	1	1	2
Total	85	38	29	18

Tabela 12.5.4- Efeito da utilização de *Cannabis sativa* na rigidez característica da doença de Parkinson

	Rigidez			
	Total (n)	Melhorou	Não melhorou	Sem resposta
Duração da utilização de <i>Cannabis sativa</i>				
Menos de 3 meses	27	5	12	10
3 ou mais meses	54	26	15	13
Sem resposta	4	1	1	2
Total	85	32	28	25

Assim sendo, verifica-se que apenas 4 dos doentes no estudo tiveram efeitos negativos relativamente aos seus sintomas da doença de Parkinson aquando do recurso a *Cannabis sativa*. O alívio dos sintomas da doença de Parkinson verificou-se (após efetuada a média de todos os doentes) aos 1.7 meses após o início da utilização de *Cannabis sativa*, sendo que, como se conclui através das tabelas, após os 3 meses de utilização é que se verifica uma elevada melhoria nestes mesmos sintomas, nomeadamente no respeitante a bradicinesia, tremor e rigidez muscular (principais sintomas da doença de Parkinson). Verificou-se ainda que a idade, a parte da planta utilizada e ainda o tempo que cada doente tinha a doença diagnosticada não foram fatores influentes no tratamento com recurso a *Cannabis sativa* (Venderová et al., 2004).

Apesar de os doentes descreverem uma melhoria nos sintomas, no que diz respeito à discinesia, não se pode aferir que isto seja completamente certo, dado que muitos dos doentes de Parkinson não se dão conta de que sofrem de discinesias, pelo que não se consegue bem inferir a veracidade deste resultado. Por outro lado, há ainda outro fator importante a referir, que é o facto de os doentes só notarem melhorias a partir de cerca de 2 meses depois da utilização de *Cannabis sativa*. Isto porque, desta

forma é pouco provável que a melhoria sentida nos sintomas fosse efeito placebo. Dado que a *Cannabis sativa* é ilegal no país onde decorreu o estudo (República Checa), este estudo tem por esse mesmo motivo várias limitações, no entanto, é importante referir que o mesmo é uma base importante para que novos estudos sejam feitos (Venderová et al., 2004).

12.6 *Cassia*

O extrato etanólico das sementes de *Cassia obtusifolia* L. ou de *C. tora* L. (*Leguminosae*) protege as células PC12 do 6-OHDA. O mesmo extrato diminui também a degeneração neuronal causada por MPTP em ratinhos. Além disto, verifica-se ainda que alaternina extraída de *C. tora*, tem propriedades anti-inflamatórias e capacidade para captar peroxinitrito (ONOO⁻). Este anião parece estar envolvido em doenças neurodegenerativas, entre elas a doença de Parkinson (Li et al., 2013).

12.7 *Chrysanthemum*

Verifica-se que as partes secas floridas de duas espécies deste género pertencente à família das *Asteraceae*, têm potencialidades terapêuticas na doença de Parkinson. Assim, *Chrysanthemum morifolium* Ramat., quando sofre processo de secagem das suas partes floridas origina Chrysanthemum Flos, cujo extrato aquoso protege e melhora a viabilidade das células SH-SY5Y face ao MPP⁺, tendo também capacidade de inibir citotoxicidade (Li et al., 2013).

Por sua vez, *Chrysanthemum indicum* L. após processo de secagem das suas partes floridas, origina Chrysanthemum Indicum Flos cujo extrato metanólico também confere proteção das células SH-SY5Y, tal como o anterior, face aos efeitos de MPP⁺ (Li et al., 2013).

12.8 *Cistanche*

A parte utilizada das plantas deste género com potencialidades na doença de Parkinson é o caule. Neste género e com interesse na doença de Parkinson encontram-se *Cistanche deserticola* Y. C. Ma e *Cistanche tubulosa* (Schrenk) Wight, pertencentes à família *Orobanchaceae*. Os glicosídeos feniletanóides (ex: equinacósido) extraídos de *C. salsa* conferem neuroprotecção dopaminérgica a nível da substância *nigra* contra a

neurotoxicidade induzida por MPTP e potencialidades para diminuir as lesões causadas por 6-OHDA. Por sua vez o acteósido confere o mesmo tipo de neuroproteção também em estudos em ratinhos, acrescentando-se ainda a proteção em células SH-SY5Y contra os efeitos neurotóxicos da rotenona (Li et al., 2013).

12.9 *Cuscuta*

O extrato metanólico das sementes secas de *Cuscuta australis* e de *Cuscuta chinensis*, ambas pertencentes à família *Convolvulaceae*, possui capacidade protetora em células PC12 contra os possíveis efeitos de apoptose causados por MPP⁺ (Li et al., 2013).

12.10. *Fraxinus*

A fraxetina extraída dos tegumentos secos de *Fraxinus szaboana* Lingelsh, *Fraxinus rhynchophylla* Hance, *Fraxinus stylosa* Lingelsh ou *Fraxinus chinensis* Roxb. possui importantes efeitos não só como mediador do *stress* oxidativo nas células SH-SY5Y, como também atua prevenindo processos de apoptose nas células dopaminérgicas, induzida pela rotenona, sendo portanto um importante agente de defesa celular. Dentro do mesmo género, verifica-se ainda que a espécie *Fraxinus sielboldiana* blume apresenta três substâncias que também podem contribuir para o tratamento da doença de Parkinson: 6,7-di-*O*-glucopiranosil-esculetina, liriodendrina e esculina. As duas primeiras podem proteger as células SH-SY5Y da toxicidade induzida pela dopamina, ao passo que a esculina tem efeitos anti-apoptóticos na citotoxicidade induzida por MPP⁺ (Li et al., 2013).

12.11 *Gastrodia*

No que diz respeito ao género *Gastrodia*, existe uma espécie (*Gastrodia elata* Bl.), pertencente à família *Orchidaceae*, cujos tubérculos quando secos, possuem potencialidades terapêuticas para a doença de Parkinson. O extrato etanólico, verificou-se proteger as células SH-SY5Y, face à toxicidade induzida por MPP⁺, em estudos feitos em humanos. Além disso, verificou-se ainda que o principal composto do extrato, o álcool vanílico, tem capacidade de atenuar o *stress* oxidativo, protegendo, ainda, as células dopaminérgicas MN9D contra a apoptose induzida por MPP⁺ (Li et al., 2013).

12.12. Gengibre

A planta do gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) pertence à família das *Zingiberaceae* e é geralmente encontrada nas Caraíbas, no Este de África ou no Sul da Ásia (Mythri et al., 2012) No óleo essencial de gengibre fazem parte os principais constituintes: sesquiterpenoides (especialmente zengiberene, mas também em menores quantidades, bisaboleno, farneseno e β -sesquifelandreno) e monoterpenoides (citrinal, 1,8-cineole e β -felandreno). O gengibre tem propriedades pungentes especialmente devido ao [6]-gingerol, que após cozinhado origina a zingerona, um alcaloide com capacidade de aumentar a dopamina. Por sua vez, o gingerol possui propriedades anti-piréticas, sedativas, analgésicas e antibacterianas. O extrato de gengibre verificou-se ter bastante sucesso quando aplicado em situações de inflamação, náuseas, tumores, diarreias e dores musculares (Mythri et al., 2012).

12.13 *Ginkgo*

As folhas secas de *Ginkgo biloba* L., pertencente à família *Ginkgoaceae*, possui inúmeras potencialidades, sendo de destacar que o *Ginkgo biloba* é a substância mais prescrita para os casos de demência, tanto demência vascular, como demência causada por Alzheimer, incluindo-se também, a demência causada pela doença de Parkinson, resultados obtidos através de um estudo alemão (Li et al., 2013).

Além desta sua capacidade no tratamento de vários tipos de demência é também de destacar que o seu extrato número 761 tem efeitos de neuroprotecção na apoptose de células PC12, na presença de paraquat. Em estudos com ratinhos, demonstrou também eficácia protetora face a 6-OHDA, sendo ainda fulcral pelo seu papel como agente inibitório de *stress* oxidativo, como regulador da homeostasia do cobre no cérebro e por aliviar a neurodegeneração produzida por MPTP (Li et al., 2013).

12.14 *Ginseng*

Atualmente encontra-se demonstrado que os componentes do ginseng designados por ginsenosídeos têm uma importante ação a nível do SNC, destacando-se a proteção contra a excitotoxicidade que é induzida pela homocisteína, colaborando também para o impedimento da morte neuronal, aumentando simultaneamente a

sobrevivência celular. Além disto, os ginsenosídeos Rb1 e Rg3 atuam também como agentes protetores dos neurónios contra a ação do glutamato (Jia et al., 2009).

Wen et al. (1996) demonstraram nos seus estudos que, através da infusão de ginsenosídeos Rb1, conseguiu-se recuperar neurónios CA1 do hipocampo, evitando danos celulares letais. Onde existe mais ginseng, verifica-se que há menor incidência de doença de Parkinson. De notar que na América do Norte a prevalência é de 200 casos em 100000 pessoas, ao passo que na China tem-se 44 casos em cada 100000 pessoas (Jia et al., 2009).

Ainda acerca desta temática, nos estudos *in vivo* efetuados por Van Kampen et al. (2003) em roedores, verificou-se que a administração prolongada do extrato G115 trouxe vantagens a nível da neurotoxicidade induzida pela doença de Parkinson, através da proteção contra o MPTP, que é uma das substâncias consideradas como indutoras da doença de Parkinson. Os roedores expostos a esta substância que se encontravam a fazer tratamento com ginseng, verificou-se que exibiam menor perda neuronal a nível da substância *nigra pars compacta*. Além disso, constatou-se ainda que o transportador da dopamina a nível estriatal (DAT) também ficou protegido face ao tratamento com ginseng. Já em estudos *in vitro* concluiu-se que as saponinas presentes no ginseng aumentaram as células do neuroblastoma (SK-N-SH) dopaminérgicas (Jia et al., 2009).

Nestes mesmos estudos, verificou-se ainda que o ginsenosídeo Rg1 interfere com a formação de espécies reativas de oxigénio, característica também da doença de Parkinson, por interrupção do mecanismo de formação das mesmas, e que este mesmo ginsenosídeo tem um efeito protetor também na apoptose induzida pelo MPTP na substância *nigra* em ratinhos (Jia et al., 2009). Tal efeito julga-se ser devido a uma maior expressão de Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) e Bcl-x1 (B-cell lymphoma-extra large) e de uma expressão menor na síntese de monóxido de azoto e também do gene bax, havendo também uma ativação da inibição a nível da caspase-3 (Jia et al., 2009).

12.15 *Gynostemma*

De entre o género *Gynostemma*, pertencente à família *Cucurbitaceae*, existe uma espécie, *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino, também ela com importância no tratamento da doença de Parkinson. Neste caso, toda a planta é utilizada. O extrato etanólico tem importante contributo na doença de Parkinson, na medida que apresentou

importantes efeitos neuroprotetores em ratinhos submetidos a 6-OHDA. Além disto, as saponinas presentes em *G. pentaphyllum*, entre elas, os gipenósidos, protegem os neurónios dopaminérgicos localizados na substância *nigra* dos ratinhos, aquando do contacto com MPP⁺ (Li et al., 2013).

12.16 *Hypericum*

As partes aéreas secas de *Hypericum perforatum* L., pertencente à família *Guttiferae*, extraídas com metanol apresentaram um efeito neuromodulador contra a doença de Parkinson induzida por MPTP. Os extratos de *H. perforatum* ricos em flavonoides, conseguiram também ter resultados eficazes na neuroprotecção de células PC12, aquando da presença de peróxido de hidrogénio, aumentando concomitantemente a expressão genética de enzimas antioxidantes nos ratinhos expostos à rotenona (Li et al., 2013).

Hiperósido isolado de *H. perforatum* L. demonstrou ter efeitos importantes protetores contra a citotoxicidade induzida por H₂O₂ e por *terc*-butil hidroperóxido em células PC12 (Li et al., 2013).

12.17 *Ligusticum*

Os rizomas secos de *Ligusticum chuanxiong* Hort. (*Umbelliferae*) possuem um composto ativo (tetrametilpirazina) que possui atividade protetora contra a neurotoxicidade dopaminérgica induzida por MPTP, como demonstrado em estudos com ratinhos. Além desta potencialidade, este composto ativo é também útil na medida em que diminui os danos a nível oxidativo aquando do tratamento com levodopa (segundo estudos também feitos com ratinhos) (Li et al., 2013).

12.18 *Mucuna pruriens* L. (DC)

M. pruriens, designada comumente por “feijão-da-flórida” ou “atmagupta” é um legume de origem tropical, podendo ser encontrado em locais como África, Índia, Caraíbas e ainda algumas zonas do Sul da América (Mythri et al., 2012). Crê-se que a sua utilização remonta desde os 1500 anos A.C. e a medicina Ayurvédica descreve a sua utilização numa doença que designam por *Kampavata*, tendo características semelhantes à doença de Parkinson e na qual se obteve resultados positivos aquando da utilização

desta substância (Lloret et al., 2013). Inclusive, na Índia, este tratamento com recurso às sementes de *M. pruriens* é utilizado na atualidade como terapêutica para a doença de Parkinson, bem como anti-depressivo. As suas sementes foram pela primeira vez isoladas em 1937 e devido à presença de levodopa, sempre foram alvo de estudos na utilização da doença de Parkinson (Katzenschlager et al., 2003; Mythri et al., 2012).

Da análise química desta planta, verificou-se que possuía terpenoides, flavonoides, antraquinonas, saponinas, taninos, entre outros compostos, possuindo ainda lípidos, minerais, hidratos de carbono, lecitina, fibras e esteroides (Mythri et al., 2012).

A percentagem em levodopa no extrato das sementes de *M. pruriens* é de aproximadamente 7-10%. Estudos feitos quer *in vitro* quer *in vivo*, demonstram que uma dosagem de 600 mg/kg do extrato destas sementes não possui efeitos tóxicos para o doente. Um estudo feito por Subramanian et al. (2010), estabeleceu que *M. pruriens* possuía atividade anti-Parkinson, evitando ainda a discinesia, no entanto, dado que a administração do extrato em pó era feita por via oral, verificou-se alguma intolerância a este nível. Existe na Índia uma formulação que consiste no pó da planta com a adição de um edulcorante com a designação comercial de Zandopa. Este agente verificou-se ter melhores resultados que a levodopa em estudos com ratinhos, algo que se deve provavelmente ao facto de outros compostos presentes em *M. pruriens* terem também capacidade de auxiliar no alívio dos efeitos secundários ou ainda aumentar a concentração da levodopa (Mythri, 2012).

Dados os resultados satisfatórios obtidos, estudos têm sido levados a cabo com o objetivo de melhorar ainda mais esta espécie vegetal no tratamento da doença de Parkinson. Assim, foi recentemente patenteada uma combinação de sementes de *M. pruriens* numa percentagem de 55-99%, juntamente com os frutos de *Piper longum* numa percentagem de 10-35% e ainda com raízes de *Zingiber officinalis* numa percentagem 5-15%, estando a patente registada como US6106839. Este produto patenteado foi administrado numa doente durante 11 anos, a qual estava diagnosticada com doença de Parkinson, numa dosagem de 2-6 g/dia, dos 52 aos 61 anos, verificando-se resultados mais satisfatórios quando comparados com uma terapêutica convencional (Mythri et al., 2012).

Existe ainda outra patente, US7470441, cuja extração das sementes é feita com recurso a produtos orgânicos e está abaixo da dose considerada como terapêutica de levodopa. No entanto, verificou-se que exhibe resultados satisfatórios, devendo-se isto,

uma vez mais, provavelmente ao facto de outros compostos presentes aumentarem a sua absorção, como o caso do ácido cítrico, ascórbico e dos compostos orgânicos presentes. A vantagem desta patente é que a administração pode ser feita com a levodopa ou isoladamente e pode ser de aplicação tópica, oral ou parentérica. Esta formulação verifica-se não provocar os efeitos secundários característicos da terapêutica com levodopa. Estão ainda demonstrados efeitos benéficos na proteção contra 1-metil-4-fenilpiridínio e sulfoximina butionina, e um favorecimento em termos da recaptação da serotonina (Mythri et al., 2012).

No artigo de Lloret et al, do ano de 2013, é relatado um estudo feito em nove doentes, dos quais quatro eram homens e cinco mulheres, um destes doentes sofreu vómitos após a ingestão de 30 g de *Mucuna*, motivo pelo qual foi excluído do estudo. De seguida à ingestão de *Mucuna*, a dois dos doentes foi administrada amantadina (200 mg), a três foi-lhes administrado pergolida (3,2 mg), e aos outros três foi administrado a cada um pramipexole (1.4 mg), ropinirole (18 mg) e cabergolina (6 mg). Todos os doentes tomaram igualmente uma dose diária de levodopa de 572 mg. Como resultados deste estudo, verificou-se que a duração da fase *on* foi 21,9% mais longa com a administração de *M. pruriens* do que apenas com o tratamento com levodopa e carbidopa, em cerca de 37 minutos. Verificou-se igualmente um facto curioso, em que o tempo da transição da fase *on* para a *off* foi aumentado por 19,8% aquando da utilização de 30 g de *Mucuna*, correspondendo a mais 46 minutos, nos quais os doentes atravessavam uma fase parcialmente *on*, mas foi 26,6% menor quando se utilizou apenas 15 g de *Mucuna* (Lloret et al., 2013)

Assim, em termos farmacocinéticos concluiu-se que a concentração de levodopa, nomeadamente, o seu pico plasmático, foi significativamente maior aquando da utilização concomitante de 30 g de *M. pruriens*, sendo que para esta situação também se verificou uma maior AUC, o que indica que com a administração concomitante de 30 g de *M. pruriens* é possível uma maior biodisponibilidade comparativamente a administração de levodopa com carbidopa isoladamente. Estes resultados não eram de esperar e os autores julgaram dever-se ao facto de *Mucuna* ter sido administrada sob a forma de suspensão, dado que na forma dispersível possibilita uma maior absorção a nível intestinal. Além disto, estes resultados podem também dever-se ao ácido ascórbico adicionado a *M. pruriens*, com o fim de manter a estabilidade da formulação e que pode ter colaborado também para uma maior absorção, como já referido. Há também a

hipótese que *M. pruriens* pode conter na sua constituição um agente que promova um efeito de bloqueio relativamente à degradação de levodopa, no entanto, ainda não existem até à data estudos que demonstrem a veracidade do supra-mencionado (Lloret et al., 2013).

Pensa-se que a levodopa se encontra presente em *M. pruriens* com o fim biológico de proteger a mesma contra os ataques de insetos. Outras substâncias que também incluem levodopa são por exemplo a *Vicia faba* e *Stizolobium deeringianum* (Lloret et al., 2013).

12.19 *Paeonia*

Dentro deste género, pertencente à família *Ranunculaceae*, tem-se a espécie *Paeonia lactiflora*, cujas raízes secas possuem como principal constituinte a paeoniflorina, importante composto ativo na Medicina Chinesa no tratamento de várias patologias, entre elas, a doença de Parkinson. Na doença de Parkinson, a sua importância reside principalmente na proteção às células PC12, aquando da exposição a MPP⁺, sendo também protetor face às lesões causadas por 6-OHDA, ambos os casos demonstrados por estudos em ratinhos. Noutros estudos também semelhantes estabeleceu-se ainda que esta substância tem capacidade de ativação do recetor A1 da adenosina, atenuando assim nos processos de neurodegeneração e também neuroinflamação (Li et al., 2013).

12.20 *Panax*

O extrato aquoso obtido a partir das raízes e rizomas secos de *Panax ginseng* C. A. Mey., da família *Araliaceae*, tem efeitos protetores em células SH-SY5Y, nomeadamente na apoptose induzida por MPP⁺. O extrato G115 verificou-se bastante eficaz contra os efeitos induzidos por MPP⁺ e MPTP em ratinhos (Li et al., 2013).

Verifica-se que o *Panax ginseng* possui acima de 30 ginsenosídeos, que constituem as suas substâncias ativas, no entanto os ginsenosídeos Rd, Rb1, Re e Rg1 são os mais importantes por apresentarem melhores resultados a nível terapêutico. O primeiro deles, ginsenosídeo Rd atua como um mediador da neuroinflamação em células dopaminérgicas, atenuando este processo. Por sua vez, o ginsenosídeo Rb1, verificou-se

através de estudos de culturas de células como um neuroprotetor parcial e também como neurotrófico parcial (Li et al., 2013).

Já o ginsenosídeo Re demonstrou ser útil no combate ao processo de apoptose mediado por MPTP nos neurónios da substância *nigra* de ratinhos. Além disto, verificaram-se também potencialidades importantes *in vitro*, em termos de supressão do *stress* oxidativo, atenuação do processo de apoptose e proteção contra H₂O₂ em células PC12, através do mecanismo de inibição de NF- κ B. Possui ainda efeitos em células dopaminérgicas a nível do mesencéfalo que se encontrem sujeitas ao *stress* causado pelo glutamato, protegendo também contra a toxicidade do ferro em células MES23.5 tratadas com 6-OHDA e contra a toxicidade da rotenona (Li et al., 2013).

Com importantes contributos para a doença de Parkinson existe ainda *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen, cujos rizomas e raízes após secagem possuem panaxatriol, pertencente às saponinas e com capacidade de reduzir e prevenir a toxicidade a nível neuronal causada por MPTP, tanto *in vivo* como *in vitro* (Li et al., 2013).

12.21 Pimenta

A família das *Piperaceae*, à qual pertence a espécie *Piper* é bastante importante no tratamento de várias patologias. *Piper nigrum* e *Piper longum*, têm especial interesse na área medicinal, sendo largamente utilizadas na medicina Ayurvedica. Isto deve-se ao facto de ambas as espécies serem ricas em alcalóides (piperina), que lhes conferem propriedades carminativas e estimulantes (Mythri et al., 2012) Entre outras situações, são utilizadas na diarreia, malária, hepatite viral, obstipação, cólera, respiratórios, como bronquites, asma e tosse. Em casos de epilepsia ou insónias também podem ser utilizados devido às suas capacidades sedativas (Mythri et al., 2012).

Além de todas as aplicações anteriormente descritas, estudos em ratinhos também demonstraram resultados satisfatórios no auxílio dos sintomas a nível da memória da doença de Alzheimer, tendo igualmente a piperina uma ação de neuroproteção a nível da degeneração do hipocampo. Estudos também com ratinhos e a substância MPTP com os alcalóides de *Piper longum* demonstraram também ter um efeito protetor em relação à doença de Parkinson (Mythri et al., 2012).

Existem algumas diferenças nos constituintes de *P. longum* e *P. nigrum*, sendo a principal que *P. longum* possui além da piperina, piperlonguminina (Mythri et al.,

2012). Verifica-se que a piperina impede a degradação de várias substâncias a nível intestinal, fazendo assim com que estas fiquem com maior biodisponibilidade. Isto ocorre por impedimento quer a nível intestinal como hepático, da hidroxilação do hidrocarboneto aril e também da glucoronidação (Mythri et al., 2012). Um exemplo é o caso do aumento de absorção verificado aquando da administração conjunta de piperina com curcumina que aumentou, *in vivo*, 154% da absorção em ratinhos e 2000% em humanos. Outro resultado interessante desta mistura é a formação do diéster dipiperoil curcumina, o qual em estudos demonstrou conferir proteção face ao *stress* oxidativo (*in vitro*) e face às toxinas responsáveis pela degeneração a nível dopaminérgico (Mythri et al., 2012).

Existe uma patente (US6106839) que descreve a utilização do pó de *P.longum*, com gengibre e *M. pruriens*, sendo a mesma utilizada para o tratamento da doença de Parkinson. Há ainda uma outra patente (US7070817), que utiliza os extratos de *P.nigrum*, *N. tabacum* e *M. oleífera* e que é utilizada em várias doenças neurodegenerativas, estando incluída nestas a doença de Parkinson. Esta patente tem múltiplas vias de administração, podendo ser administrada oralmente, intramuscularmente, como colírio, líquido, suplemento, entre outras (Mythri et al., 2012).

12.22 *Poligala*

O extrato aquoso das raízes secas de *Polygala tenuifolia* Willd. (*Polygalaceae*) tem a capacidade de proteção das células PC12 face à neurotoxicidade causada pela presença de MPP⁺. Além disto, verifica-se ainda que um composto presente em *P. tenuifolia* (a tenuigenina) tem potencial neuroprotetor das células SH-SY5Y face à presença de 6-OHDA, tendo também capacidade anti-inflamatória mediante a presença de LPS (Li et al., 2013).

12.23 *Polygonum*

Rizomas e raízes secas de *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc., pertencente à família *Polygonaceae*, têm resveratrol como um dos compostos ativos de *Polygonum cuspidatum*. Este possui capacidades de proteção em células SH-SY5Y contra os efeitos da rotenona, conferindo também proteção face ao *stress* originado por MPP⁺, através da

modulação de marcadores apoptóticos localizados em neurónios dopaminérgicos e ainda capacidade de indução de processos autofágicos, como meio de prevenção da toxicidade causada por príão humano. Acrescentar, tem também uma função importante nas células PC12, nas quais tem capacidade de acelerar o processo de degradação da α -sinucleína (Li et al., 2013).

Em estudos com ratos, por sua vez, verificou-se que o resveratrol possui efeitos neuroprotetores através do mecanismo de captação de radicais livres, em células em exposição a MPTP. Esta substância estimula ainda o citocromo P450 2 d22 a conferir neuroprotecção no parkinsonismo causado por maneb e por paraquat, sendo que, o seu derivado metilado, pinostilbeno, possui ainda capacidade neuroprotetora face à toxicidade causada por 6-OHDA (Li et al., 2013).

12.24 *Psoralea*

O extrato aquoso obtido a partir das sementes da espécie *Psoralea corylifolia* L., membro da família *Leguminosae*, possui um componente com capacidade de inibir os efeitos do transportador tanto da noradrenalina como da dopamina. *P.corylifolia* L. possui ainda um análogo do bacuchiol (Δ 3,2-hydroxybakuchiol), cuja atividade *in vitro* está demonstrada em estudos como elemento capaz de conferir protecção a nível dopaminérgico, sendo que *in vivo* consegue inibir os transportadores da monoamina, regulando também as funções da mesma (Li et al., 2013).

12.25 *Pueraria*

As raízes secas de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi e *Pueraria thomsonii* Benth, possuem importantes efeitos terapêuticos de destaque para a doença de Parkinson. De entre os mesmos, incluem-se protecção das células SH-SY5Y face à presença de MPP⁺, evitando a apoptose através de um processo de ativação da via PI3K/Akt (fosfoinositida 3-cinase) e também através da capacidade de regulação a nível do sistema ubiquitina-proteassoma. Tem ainda capacidade de conferir protecção a células PC12 e aos neurónios dopaminérgicos aquando da presença de 6-OHDA, sendo que no primeiro caso atua pela via c-Jun-NH2 terminal cinase para conseguir estes mesmos efeitos neuroprotetores e no segundo caso atua por inibição da apoptose (Li et al., 2013).

Por sua vez, a genisteína e a daidzeína, presentes apenas em *P. thomsonii* Benth demonstraram que, quando isoladas, conferem neuroprotecção em células PC12 diferenciadas na presença do fator de crescimento NGF e induzidas por 6-OHDA (Li et al., 2013).

12.26 *Rhodiola*

Raízes e rizomas secos de *Rhodiola crenulata* (Hook. f. et Thoms.), pertencente à família *Crassulaceae*, possui um composto com interesse para o tratamento da doença de Parkinson, um glicosídeo fenilpropanoide designado por salidrósido, estando também este presente numa outra espécie *Rhodiola rosea* L.. O salidrósido tem a capacidade de proteger as células PC12 aquando da exposição das mesmas a MPP⁺, através da ativação da via PI3K/Akt e inibindo a via monóxido de azoto. Além disto, verificou-se em testes com ratinhos que possui capacidades de sinalização no sistema PI3K/proteína quinase B (Li et al., 2013).

12.27 *Salvia*

A partir dos rizomas e das raízes secas de *Salvia miltiorrhiza* Bge., família *Labiatae*, extraem-se os compostos ácido salvianólico A e B e ácido salviânico A, com importantes propriedades na doença de Parkinson. Assim, o ácido salvianólico A tem efeitos neuroprotetores face às lesões causadas por H₂O₂; o ácido salvianólico B confere protecção às células SH-SY5Y que se encontrem suscetíveis a apoptose devido às ações de MPP⁺ e de 6-OHDA, protegendo também células PC12 que contactem com H₂O₂ e estejam suscetíveis à sua citotoxicidade. Por fim, o ácido salviânico A tem também capacidade de protecção das células a MPP⁺ (Li et al., 2013).

12.28 *Scutellaria*

As raízes secas de *Scutellaria baicalensis* Georgi (Labiatae) possuem um flavonoide, a baicaleína, o qual apresenta importantes efeitos *in vivo* e *in vitro* em termos de neuroprotecção face a células expostas à ação de 6-OHDA, protegendo ainda as células PC12 e as células mitocondriais cerebrais em estudos com ratinhos, contra os efeitos neurotóxicos da rotenona. Possui também importantes efeitos a nível anti-inflamatório, atuando como um atenuante da degeneração dos neurónios

dopaminérgicos, através da inibição da ativação microglial. Por fim, destaca-se ainda a sua função inibitória no que diz respeito à fibrilhação e formação de α -sinucleína (Li et al., 2013).

12.29 *Trypterygium*

Existe dentro deste género, uma espécie, *Trypterygium wilfordii* Hook F. (*Celastraceae*), cujo extrato das raízes após secagem pode proteger os neurónios dopaminérgicos contra os danos inflamatórios por LPS. Outras substâncias obtidas da mesma planta apresentam igualmente importantes potencialidades, sendo exemplos o triptolido e o tripclorolido. O primeiro deles verificou-se em estudos com ratinhos que possui a capacidade de proteger os neurónios dopaminérgicos das lesões induzidas por LPS e por MPP⁺, através da inibição da ativação microglial. Já o tripclorolido também se verifica como um importante agente neuroprotetor e ainda neurotrófico, no que diz respeito aos neurónios dopaminérgicos (Li et al., 2013).

13. Patentes que contêm formulações com misturas de extratos

Em certas formulações que contêm na sua constituição, entre outros compostos, alcaloides, polifenóis e isoprenoides, verifica-se que, nas quantidades certas, podem trazer muitos benefícios face aos sintomas da doença de Parkinson. Assim, a patente registada como US7553503 combina *Panax ginseng*, *Rhodiola rosea*, *Eleutherococcus senticosus*, *Ginkgo biloba*, *Uncaria tomentosa*, entre outras. Na Tabela 13.1 (adaptada de Mythri et al., 2012) estão algumas das plantas já testadas em doentes com Parkinson, algumas delas já acima supra-mencionadas (Mythri et al., 2012).

Tabela 13.1- Efeitos terapêuticos das diversas plantas estudadas na Doença de Parkinson

Substância	Efeito Terapêutico
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	Previne degeneração substância <i>nigra</i>
<i>Panax ginseng</i>	Neurotrófico
	Neuroprotetor
	Evita stress oxidativo
	Reduz expressão iNOS
	Previne apoptose mediada pela caspase
<i>Rhodiola rosea</i>	Promove função mitocondrial

	Promove síntese mitocondrial
<i>Schizandra chinensis</i>	Aumenta dopamina estriatal
	Diminui peroxidação lipídica
<i>Astragalus membranaceus</i>	Antioxidante
	Aumenta níveis de enzimas antioxidantes
<i>Ganoderma lucidum</i>	Neuroprotetor
	Antioxidante
	Aumenta dopamina estriatal
<i>Uncaria tomentosa</i>	Antioxidante
	Imunoestimulante
	Anti-inflamatório
<i>Gingko biloba</i>	Antioxidante
	Aumenta dopamina estriatal
	Aumenta fibras estriatais dopaminérgicas
<i>Centella asiatica</i>	Antioxidante
<i>Radix polygalae</i>	Neuroprotetor
	Promove função cognitiva
<i>Silybum marianum</i>	Antioxidante
	Anti-inflamatório
	Destoxificante
	Neuroprotetor via NFkB
<i>Smilax regelii</i>	Anti-inflamatório
	Antioxidante
	Inibe liberação de glutamato
	Previne formação de espécies reativas de oxigênio
	Previne ativação da caspase

As substâncias foram testadas em 80 doentes e o estudo foi feito durante 2 anos, verificando-se após este período melhorias a nível do discurso, dos sintomas a nível motor e nos problemas autonómicos, existindo ainda melhoria significativa a nível da qualidade de vida, hábitos de sono, apetite, estado físico e mental. Para efeitos de resultados, os autores optaram por separar as plantas analisadas em três grandes grupos: energia (as que estão relacionadas com o ATP e os processos em que este está envolvido como fosforilação oxidativa, ciclo de Krebs e β -oxidação), Bio-inteligência (substâncias relacionadas com processos imunológicos, celulares e ainda com regulação neuroendocrina) e organização (relacionado com a função desempenhada em órgãos específicos e com a estrutura), sendo que a combinação de substâncias pertencentes a estas classes constitui um efeito sinérgico (Mythri et al., 2012).

Por fim, têm sido levados a cabo estudos nos quais se apura o potencial das células estaminais e isto porque estas já demonstraram ser úteis numa grande variedade de patologias, como diabetes, cancro, epilepsia, entre outras (Roper et al., 2012). Assim, têm-se feito esforços no sentido de aumentar o potencial de cura das células estaminais adultas residentes no corpo humano em vários órgãos, pois verifica-se que estas células vão diminuindo a sua proliferação com o passar do tempo e como consequência disto surgem várias patologias associadas à idade, bem como um aumento nas doenças cardiovasculares (Mythri et al, 2012).

Por este motivo tem sido tão importante o estímulo da proliferação das células estaminais, visto que estas podem contribuir visivelmente para uma melhoria de várias patologias ou até mesmo inibir o seu aparecimento, estando entre elas, a doença de Parkinson (Roper et al., 2012) A patente registada como US7442394 é um suplemento que estimula a proliferação destas mesmas células estaminais *in vitro* e *in vivo*, após fermentos e também em condições fisiológicas, podendo desta forma ser aplicado na doença de Parkinson (entre outras patologias) (Davis et al., 2008) Este suplemento é composto por carnosina, amora, extrato de chá verde, catequinas e vitamina D₃ (Mythri et al., 2012).

13.1 Ayahuasca

Ayahuasca é a denominação resultante da junção de *Banisteriopsis caapi* com as folhas de várias plantas, em especial de *Psychotria viridis*, a qual possui DMT (dimetiltriptamina), um conhecido alucinogénio. A presença das folhas desta última é muito importante, dado que *Banisteriopsis caapi* possui várias substâncias na sua composição como harmalina, harmina e tetrahydroharmina, com efeitos psicotrópicos, os quais só são assegurados na presença de uma planta que contenha DMT, como o caso de *Psychotria viridis* (Serrano-Dueñas et al., 2001).

Os efeitos exercidos por *Banisteriopsis caapi* foram identificados por Louis Lewin no ano de 1928, quando este fez um tratamento em si mesmo com esta substância (Sanchez-Ramos, 1991). Lewin verificou melhorias significativas a nível de rigidez mas resultados discrepantes no que diz respeito aos tremores. Mais tarde, Rustige retomou estes estudos e apurou que também existiam melhorias a nível do humor. Posteriormente Halpern, em auto-administrações desta mesma planta, verificou

que esta ajudava no humor agressivo, dando também alguma sensação de leveza corporal, diminuindo portanto a rigidez sentida (Serrano-Dueñas et al., 2001).

Foi partindo destes estudos prévios que se pretendeu posteriormente apurar de forma mais concreta os efeitos de ayahuasca. Os estudos foram feitos com 13 doentes, sendo que em 4 dos quais (um apenas com *Banisteriopsis caapi* e os restantes com misturas de outras plantas), foram possíveis resultados imediatos, que consistiram numa melhoria na rigidez, acompanhada de maior tremor e estados alucinatórios, após 20 minutos da ingestão. De notar que no paciente que administrou *Banisteriopsis caapi* isoladamente, as alucinações não foram tão exacerbadas. (Serrano-Dueñas et al., 2001)

Foi ainda elaborado um estudo com uma amostra maior (30 doentes), no qual os resultados foram verificados após 1 h da administração, durando até 4 h após a mesma. Verificou-se também neste estudo um agravamento nos tremores, acrescentando também aos efeitos secundários, vómitos e náuseas em todos os doentes, em maior ou menor grau (Serrano-Dueñas et al., 2001)

Como referido anteriormente, os efeitos psicotrópicos de ayahurveda só se fazem sentir pelo facto de esta conter o DMT, proveniente de *Psychotria viridis*.

Quando esta é ingerida oralmente é inativa, dado que a MAO proveniente do fígado e intestino inativa o seu metabolismo. No entanto, como *Banisteriopsis caapi* é um inibidor da MAO, esta não consegue assim degradar o DMT, resultando isto nos efeitos psicotrópicos sentidos pelos doentes, como as ilusões e as alucinações. Isto julga dever-se a dois mecanismos de ação que se combinam (Serrano-Dueñas et al., 2001). Um deles envolve a harmalina, constitutiva de *Banisteriopsis caapi*, que se assemelha estruturalmente à serotonina e é referido como um inibidor da MAO. Julga-se que este mecanismo, em interação com os recetores da glutamina, acabe por potenciar os efeitos anti-parkinson da levodopa, aliviando os sintomas característicos da doença. No entanto, existem relatos de antagonistas do glutamato que possuem efeitos alucinogénicos e podem causar ainda distonia quando utilizados concomitantemente com levodopa. A harmalina é também um antagonista dos recetores NMDA (N-metil-D-aspartato). Em estudos com ratos, verificou-se que a atividade locomotora era melhorada, mas por outro lado, os efeitos motores aumentavam. Em estudos com macacos também se verificou um aumento em termos de sintomatologia postural e tremores. Dados os resultados destes estudos, julga-se assim que os efeitos sentidos

pelos doentes são derivados das ações antagonistas do glutamato provenientes da harmalina (Serrano-Dueñas et al., 2001).

Estes estudos já demonstraram grandes inovações acerca da utilização de *Banisteriopsis caapi*, no entanto, estudos que contenham curva dose-resposta completa terão de ser efetuados, para que se possa inferir a dosagem ideal, isto é, que produza o mínimo de efeitos secundários e que tenha o máximo de potencialidades terapêuticas (Serrano-Dueñas et al., 2001)

14. Outros compostos Utilizados para o Tratamento da Doença de Parkinson

14.1 L-ergotioneino

Este composto provém da *Actinobacteria* e dos fungos filamentosos, formando-se naturalmente a partir destes organismos. É um derivado da histidina e possui elevadas propriedades antioxidantes. Esta substância não consegue ser biossintetizada nos humanos, no entanto, consegue ser absorvida a nível intestinal através de um transportador seletivo denominado de transportador L-ergotioneino, existindo apenas em quantidades vestigiais em alguns tecidos e não estando ainda determinada a sua função no corpo humano (Mythri et al., 2012). Assim, de entre as funções antioxidantes do L-ergotioneino, destacam-se a capacidade de ativação de enzimas antioxidantes, a captação de espécies reativas de oxigénio de forma direta, a mudança no estado de oxidação de certas substâncias, nomeadamente hemoproteínas, sendo exemplos a mioglobina e a hemoglobina. Tem ainda capacidade de proteção contra a toxicidade do H₂O₂ e também do peroxinitrito, possuindo também propriedades anti-mutagénicas e tendo função neuroprotetora a nível da agregação proteica e também excitotoxicidade (Mythri et al., 2012).

Existe uma patente (US6103746) que consiste em L-ergotioneino encapsulado com um transportador na forma de lipossoma para uso parentérico, oral ou tópico. Estão descritos efeitos protetores a nível da mitocôndria relativamente a agentes oxidantes. Como já verificado, a preservação da integridade a nível mitocondrial é de elevada importância na doença de Parkinson, sendo portanto estimulada a sua utilização para este fim (Mythri et al., 2012).

14.2 Toxina Botulínica

A toxina botulínica é uma neurotoxina polipeptídica derivada da bactéria Gram-positiva *Clostridium botulinum*. Esta toxina tem a capacidade de causar paralisia a nível neuronal, em humanos e animais, comumente designada por botulismo. Verificou-se através de estudos que a utilização desta toxina em quantidades mínimas poderia ter efeitos desejáveis para a doença de Parkinson. Isto porque se verifica em estudos *in vitro* que a toxina botulínica inibe a libertação de K^+ nas células de culturas primárias cerebrais, tanto a nível acetilcolinérgico como noradrenérgico, inibindo também a nível dos neurónios da espinal medula, a libertação de glutamato e glicina e inibe ainda a libertação de dopamina, noradrenalina, glutamato, substância P e acetilcolina, a nível dos sinaptossomas cerebrais. Tais situações podem ser úteis em várias patologias que envolvam estes neurotransmissores, sendo exemplos a distonia, o estrabismo e o blefarospasmo (piscar incontrollável dos olhos) (Mythri et al., 2012)

Existem assim duas patentes que focam a toxina botulínica para o tratamento da doença de Parkinson, US6306403 e US6620415, que indicam que a administração a nível do *globus pallidus* de toxina botulínica causa redução das discinesias e dos tremores durante um certo período de tempo (Mythri et al., 2012). A dosagem aplicada nestes estudos foi de 10^{-3} -10 U/kg e durante cinco meses. Uma recombinação da toxina botulínica, em que pelo menos um dos aminoácidos sofre substituição, deleção ou modificação foi também estudada num doente e verificou-se que houve uma melhoria nos sintomas da doença de Parkinson. Se na administração for utilizado um implante de libertação, a formulação de toxina botulínica pode ser utilizada em solução aquosa até 5 anos de tratamento. Isto foi administrado em dois doentes, um deles com 68 anos e outro com 71, verificando-se que o tempo passado acamado foi reduzido e acompanhado por uma atitude mais positiva por parte destes doentes, melhorando ainda os tremores característicos (Mythri et al., 2012).

15. Outros efeitos estudados nas plantas

Nos estudos de Koo et al. (2004), apurou-se que o pré-tratamento com PJBH (que contem a combinação de 18 plantas, entre as quais: *Fructus rubi*, *Semen biotae*, *Radix dipsaci*, *Ramulus cinnamomi*, *Cortex eucommiae* e *Fructus corni*), apresentou resultados bastante satisfatórios para o tratamento da doença de Parkinson, na medida

em que aumentou a atividade enzimática a nível das enzimas envolvidas em processos antioxidantes, além de que prolongou a sobrevivência celular, tudo isto aquando da exposição a peróxido de hidrogénio (Uddin et al., 2013)

Já Jia et al. (2005) focaram-se em estudos envolvendo Bak Foong Pills, que inclui, entre outros compostos, *Angelica sinensis*, *Panax ginseng*, *Ligusticum chuanxiong* e *Glycyrrhiza uralensis*, concluindo que estes agentes são neuroprotetores, inibindo simultaneamente a ativação da caspase 3 (Uddin et al., 2013).

O extrato de *Uncaria rhynchophylla* revelou-se ser bastante eficaz na redução de formação de espécies reativas de oxigénio, bem como na redução da morte celular em células PC12. Além disso, possui também propriedades inibitórias da atividade da caspase-3 induzidas pelo 6-OHDA, aumentando ainda a concentração de GSH (Uddin et al., 2013).

Estudos mostraram que o fruto de *Morus alba L.* conferia proteção às células SH-SY5Y previamente submetidas ao 6-OHDA (proteção dependente da dose) (Uddin et al., 2013).

Mais tarde, em 2011, López e Calvo estabeleceram que o extrato de chá branco conferia propriedades neuroprotetoras nas células PC12, aquando da exposição a peróxido de hidrogénio. Além disso, a sobrevivência celular foi mais elevada, verificando-se também propriedades de captura de radicais livres e uma redução geral de todo o *stress* oxidativo a nível intracelular. Nesse mesmo ano, nos estudos levados a cabo por Yao et al., verificou-se uma proteção contra MPP⁺ no extrato de *Lycium barbarum*, evitando a acumulação de espécies reativas de oxigénio a nível intracelular e ainda evitando a perda do potencial de membrana a nível mitocondrial, tendo ainda efeitos no restabelecimento dos níveis de glutathiona totais em células PC12 (Uddin et al., 2013).

Por fim, Choi et al. (2011) concluíram que o extrato de *Polygalae radix* nas dosagens de 0,05-1 µg/ml, reduziu de forma significativa os danos celulares a nível cerebral causados por 6-OHDA (Uddin et al., 2013).

16. Conclusões Finais

É importante que se continue a apostar na área da fitoterapia como uma ferramenta que pode complementar a terapêutica convencional. É também importante que sejam feitos desenvolvimentos a nível da avaliação do estado dos neurónios

dopaminérgicos ao longo da progressão da doença e nesse sentido, a fitoterapia tem tido um papel crucial, dado que muitos são os compostos com propriedades neuroprotetoras. Alguns destes compostos de origem natural podem ser menos tóxicos comparativamente aos agentes químicos, e ao mesmo tempo podem ser utilizados concomitantemente com a terapêutica convencional (Mythri et al., 2012).

Apesar de ao longo dos anos terem sido levados a cabo inúmeros estudos sobre a potencialidade de várias substâncias, não só na doença de Parkinson como também noutras patologias, é fulcral ter em linha de conta que apesar dos resultados obtidos serem muitas vezes animadores nos estudos *in vivo* pode nem sempre ocorrer tal sucesso e eficácia. Por exemplo, as saponinas e os compostos fenólicos são compostos que se apresentam, regra geral, com fracas capacidades de absorção e ainda que modificações sejam feitas na sua estrutura, nada garante que os seus efeitos antioxidantes sejam os suficientes para atingir o nível terapêutico desejado. Contudo, deve-se continuar a explorar mais hipóteses e substâncias ativas, efetuando também estudos experimentais de possíveis alterações posológicas ou nas dosagens ou até mesmo nas propriedades farmacocinéticas e estruturais, a fim de tentar aumentar as potencialidades terapêuticas destes agentes no tratamento da doença de Parkinson (Li et al., 2013).

As formulações de produtos à base de plantas são uma mais-valia nesta patologia, dado que, como já referido, a doença de Parkinson é multifatorial e em geral, o tratamento farmacológico só possui a capacidade de atuar em um ou poucos alvos. Desta forma, com recurso aos compostos naturais, é possível que no futuro se venha a ter uma abordagem muito mais positiva quanto ao tratamento desta patologia, dado que em geral, os produtos à base de plantas ou de outros produtos naturais possuem vários componentes ativos na sua constituição, que podem atuar em diferentes processos da doença de Parkinson, levando a um melhor controlo dos sintomas (Li et al., 2013).

Assim, mais estudos devem ser desenvolvidos acerca desta temática e do aperfeiçoamento das descobertas e vitórias já obtidas, a fim de se chegar a um resultado cada vez melhor na utilização da fitoterapia, que passa por cinco passos principais: (Li et al., 2013)

- Capacidade de atuação em vários alvos distintos;
- Não possuir interações com a terapêutica farmacológica;
- Potenciar os efeitos já existentes nos alvos de atuação;

- Possuir efeitos duradouros e, se possível, não suscetíveis a tolerância por parte do doente;

- Doses adequadas para o doente. (Li et al., 2013)

Assim, facilmente é perceptível que o farmacêutico como agente promotor da saúde tem um papel crucial nesta patologia, que passa por, caso se trate de um farmacêutico de oficina, incentivar o doente em causa, explicar-lhe a importância da medicação e respetivo aconselhamento e posologia, bem como elucidar acerca das características desta doença. Deve ainda incentivar a família a ter um papel ativo na vida do doente, estimular atividades não farmacológicas que sejam úteis nesta patologia e tentar inserir alguns dos compostos tratados nesta monografia, que como verificado, se conclui que podem ser uma grande ajuda como tratamento adjuvante da mesma.

Como farmacêutico de laboratório, o papel é também bastante importante na descoberta de novos compostos e dos mecanismos de atuação e sua farmacocinética. Apesar de já ter sido percorrido um longo caminho e com algum sucesso, muito mais trabalho é ainda necessário para que se possa otimizar ao máximo as potencialidades que dispomos para o tratamento e/ou prevenção desta patologia e o farmacêutico deve ter aqui um papel importante em colaboração com outros profissionais que se complementem.

17. Referências Bibliográficas

- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, Cummings JL (1999) Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurobiology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67: 492-496.
- Abou-Sleiman PM, Muqit MMK, Wood NW (2006). Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 7: 207-219.
- Ambasudhan R, Dolatabadi N, Nutter A, Masliah E, McKercher SR, Lipton SA, (2014) Potencial for Cell Therapy in Parkinson's Disease Using Genetically Programmed Human Embryonic Stem Cell-Derived Neural Progenitor Cells. *The Journal of Comparative Neurology*, 522: 2845-2856.

- Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ (2004) Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen. *Am J Epidemiol*, 160: 977-984.
- Barker RA, Barrett J, Mason SL, Bjorklund A. (2013) Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 12:84–91.
- Blanchet J, Longpre F, Bureau G, Morissette M, DiPaolo T, Bronchti G., Martonoli MG (2008) Resveratrol, a red wine polyphenol, protects dopaminergic neurons in MPTP-treated mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32: 1243–1250.
- Bo J, Ming BY, Gang LZ, Lei C, Jia AL (2005) Protection by puerarin against MPP⁺-induced neurotoxicity in PC12 cells mediated by inhibiting mitochondrial dysfunction and caspase-3-like activation. *Neurosci Res*, 53: 183–188.
- Braak H, Trdici KD, Rüb U, Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*, 24: 197-211.
- Carroll CB, Bain PG, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, Parkin SG, Fox P, Wright D, Hobart J, Zajicek JP (2004) Cannabis for dyskinesia in Parkinson's disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology*, 63: 1245-1250.
- Chao J, Yu MS, Ho YS, Wang M, Chang RC (2008) Dietary oxyresveratrol prevents Parkinsonian mimetic 6-hydroxydopamine neurotoxicity. *Free Rad Biol. Med.*, 45: 1019–1026.
- Cheng Y, He G, Mu X, Zhang T, Li X, Hu J, Xu B, Du G (2008) Neuroprotective effect of baicalein against MPTP neurotoxicity: behavioral, biochemical and immunohistochemical profile. *Neuroscience Letters*, 441: 16–20.
- Cheng YF, Zhu GQ, Wang M, Cheng H, Zhou A, Wang N, Fang N, Wang XC, Xiao XQ, Chen ZW, Li QL (2009) Involvement of ubiquitin proteasome system in protective mechanisms of Puerarin to MPP(+)-elicited apoptosis. *Neuroscience Research*, 63: 52–58.

- Choi JG, Kim HG, Kim MC, Yang WM, Huh Y, Kim SY, Oh MS (2011) *Polygalae radix* inhibits toxin-induced neuronal death in the Parkinson's disease models. *J Ethnopharmacol.*, 134: 414-421.
- Chung V, Liu L, Bian Z, Zhao Z, Fong WL, Kun WF, Gao J, Li M (2006) Efficacy and Safety of Herbal Medicines for Idiopathic Parkinson's Disease: A systematic Review. *Mov Dis*, 21: 1709-1715.
- Dale MM, Flower RJ, Rang HP, Ritter JM. *Farmacologia*. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda; 2007.
- Davie CA (2008) A Review of Parkinson's Disease. *British Medical Bulletin*, 86: 109-127.
- Davis CS, Sanberg P, Bickford P, Shytle DR, Tan J (2008) Combined effects of nutrients on proliferation of stem cells. US7442394.
- Debasis B, Manashi B, Sidney JS, Dipak KD, Sidhartha DR, Charles AK, Joshi S, Pruess H (2000) Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology*, 148: 187-197.
- Doi D, Morizane A, Kikuchi T, Onoe H, Hayashi T, Kawasaki T, Motono M, Sasai Y, Saiki H, Gomi M, Yoshikawa T, Hayashi H, Shinoyama M, Refaat MM, Suemori H, Miyamoto S, Takahashi J (2012) Prolonged maturation culture favors a reduction in the tumorigenicity and the dopaminergic function of human ESC-derived neural cells in a primate model of Parkinson's disease. *Stem Cells*, 30:935-945.
- Filomeni G, Graziani I, De Zio D, Dini L, Centonze D, Rotilio G, Ciriolo MR, (2010) Neuroprotection of kaempferol by autophagy in models of rotenone-mediated acute toxicity: possible implications for Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, in press.
- Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski J, Eidelberg D, Fahn S (2001). Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 344:710-719.
- Ganat YM, Calder EL, Kriks S, Nelander J, Tu EY, Jia F, Battista D, Harrison N, Parmar M, Tomishima M, Rutishauser U, Studer L (2012)

- Identification of embryonic stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons for engraftment. *J Clin Invest*, 122:2928–2939.
- Gilkes WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, Jain S, Singleton A, Lees AJ, Shaw K, Bhatia KP, Bonifati V, Quinn NP, Lynch J, Healy DG, Holton JL, Revesz T, Wood NW (2005) A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *The Lancet*, 365: 415-416.
 - Gracies JM, Olanow CW (2002) Current and Experimental Therapeutics of Parkinson's Disease. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, 124: 1795-1816.
 - Hagell P, Brundin P. (2001) Cell survival and clinical outcome following intrastriatal transplantation in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 60:741–752.
 - Im HI, Joo WS, Nam E, Lee ES, Hwang YJ, Kim YS (2005) Baicalein prevents 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic dysfunction and lipid peroxidation in mice. *J Pharmacol Sci*, 98: 185–189.
 - Jaisin Y, Thampithak A, Meesarapee B, Ratanachamnong P, Suksamrarn A, Phivthong-Ngam L, Phumale-Morales N, Chongthammakun S, Govitrapong P, Sanvarinda Y (2011). Curcumin I protects the dopaminergic cell line SH-SY5Y from 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity through attenuation of p53-mediated apoptosis. *Neurosci Lett*, 489: 192–196.
 - Jankovic J, (2008) Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79:368-376.
 - Jankovic J, Tolosa E, Parkinson's Disease & Movement Disorders. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business. 5ª edição, Filadélfia, EUA. 2007: (77-93) (33-50).
 - Jann MW (2011) Advanced Strategies for Treatment of Parkinson's Disease: The Role of Early Treatment. *Am J Man Care*, 17: 315-321.
 - Jia L, Zhao Y, Liang XJ, (2009) Current Evaluation of the Millennium Phytomedicine- Ginseng (II): Collected Chemical Entities, Modern Pharmacology, and Clinical Applications Emanated from Traditional Chinese Medicine. *Curr Med Chem*, 16: 2924-2942.

- Jia RR, Gou YL, Ho LS, Ng CP, Tan NH, Chan HC (2005) Anti-apoptotic activity of Bak Foong Pills and its ingredients on 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in PC12 cells. *Cell Biol. Int.*, 29: 835-842.
- Jin F, Wu Q, Lu YF, Gong QH, Shi JS (2008) Neuroprotective effect of resveratrol on 6-OHDA-induced Parkinson's disease in rats. *Eur J Pharmacol*, 600: 78–82.
- Jung J, Hackett NR, Pergolizzi RG, Pierre-Destine L, Krause A, Crystal RG (2007) Ablation of tumor-derived stem cells transplanted to the central nervous system by genetic modification of embryonic stem cells with a suicide gene. *Hum Gene Ther*, 18:1182–1192.
- Katzenschlager R, Evans A, Manson A, Patsalos PN, Ratnaraj N, Watt H, Giessen R, Lees AJ (2003) *Mucuna pruriens* in Parkinson's Disease: a double blind clinical and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75: 1672-1677.
- Kawasaki H, Mizuseki K, Nishikawa S, Kaneko S, Kuwana Y, Nakanishi S, Nishikawa SI, Sasai Y (2000) Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Neuron*, 28:31–40.
- Khan MM, Ahmad A, Ishrat T, Khan MB, Hoda MN, Khuwaja G, Raza SS, Khan A, Javed H, Vaibhav K, Islam F (2010) Resveratrol attenuates 6-hydroxydopamine-induced oxidative damage and dopamine depletion in rat model of Parkinson's disease. *Brain Res*, 1328: 139–151.
- Khan MM, Hoda MN, Ishrat T, Ahmad A, Khan MB, Khuwaja G, Raza SS, Safhi MM, Islam F (2010) Amelioration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced behavioural dysfunction and oxidative stress by pycnogenol in mouse model of Parkinson's disease. *Behav Pharmacol*, 21: 563–571.
- Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gomez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, Lee SH, Nguyen J, Sánchez-Pernaute R, Bankiewicz K, McKay R (2002) Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature*, 418:50–56.

- Koo BS, Kim YK, Park KS, et al. (2004) Attenuating effect of a traditional korean formulation, Paeng-Jo-Yeon-Nyeon-Baek-Ja-In-Hwan (PJBH), on hydrogen peroxide-induced injury in PC12 cells. *Phytother Res*, 18: 488-493.
- Kyuhou S (2008) Preventive effects of genistein on motor dysfunction following 6- hydroxydopamine injection in ovariectomized rats. *Neurosci Lett*, 448: 10–14.
- Lee HJ, Noh YH, Lee DY, Kim YS, Kim KY, Chung YH (2005) Baicalein attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in SHSY5Y cells. *Eur J Cell Biol*, 84: 897–905.
- Lees AJ, Hardy J, Revesz T (2009) Parkinson's disease. *The Lancet*, 373: 2055-2066.
- Leung KW, Yung KK, Mak NK, Chan YS, Fan TP, Wong RN (2007) Neuroprotective effects of ginsenoside-Rg1 in primary nigral neurons against rotenone toxicity. *Neuropharmacol*, 52: 827–835.
- Li S, Pu XP, (2011) Neuroprotective effect of kaempferol against a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease. *Biol Pharmac Bull*, 34: 1291–1296.
- Li X, Zhang S, Liu S, Lu F, (2013) Recent Advances in herbal Medicines treating Parkinson's Disease. *Fitoterapia*, 84: 273-285.
- Liu B, Xie JX, Tsang LL, Rowlands DK, Ho LS, Gou YL, Chung YW, Chan HC (2008) Bak Foong protects dopaminergic neurons against MPTP-induced neurotoxicity by its anti-apoptotic activity. *Cell Biol Int*, 32: 86–92.
- Liu LX, Chen WF, Xie JX, Wong MS (2008) Neuroprotective effects of genistein on dopaminergic neurons in the mice model of Parkinson's disease. *Neurosci Res*, 60: 156–161.
- Liu YM, Jiang B, Bao YM, An LJ (2008) Protocatechuic acid inhibits apoptosis by mitochondrial dysfunction in rotenone-induced PC12 cells. *Toxicol In Vitro*, 22: 430–437.
- LLoret S, Rey MV, Rascol O, (2013) Ayurveda Medicine for the Treatment of Parkinson's Disease- Review Article. *Int J Integr Med*, 6: 1-6.

- López V, Calvo MI (2011) White tea (*Camellia sinensis* Kuntze) exerts neuroprotection against hydrogen peroxide-induced toxicity in PC12 cells. *Plant Food Hum Nut*, 66: 22-26.
- Lu KT, Ko MC, Chen BY, Huang JC, Hsieh CW, Lee MC, Chiou RY, Wung BS, Peng CH, Yang YL (2008) Neuroprotective effects of resveratrol on MPTP-induced neuron loss mediated by free radical scavenging. *J Agric Food Chem*, 56: 6910–6913.
- Ma Y, Tang C, Chaly T, Greene P, Breeze R, Fahn S, Freed C, Dhawan V, Eidelberg D (2010) Dopamine cell implantation in Parkinson's disease: long-term clinical and (18)FFDOPA PET outcomes. *J Nucl Med*, 51:7–15.
- Ma ZG, Wang J, Jiang H, Liu TW, Xie JX (2007) Myricetin reduces 6-hydroxydopamine-induced dopamine neuron degeneration in rats. *NeuroReport*, 18: 1181–1185.
- Meissner WG, Frasier M, Gasser T, Goetz CG, Lozano A, Piccini P, Obeso JA, Rascol O, Schapira A, Voon V, Weiner DM, Tison F, Bezard E (2011) Priorities in Parkinson's disease research. *Nature Rev Drug Discovery*, 10: 377–393.
- Mercer LD, Kelly BL, Horne MK, Beart PM (2005) Dietary polyphenols protect dopamine neurons from oxidative insults and apoptosis: investigations in primary rat mesencephalic cultures. *Biochem Pharmacol*, 69: 339–345.
- Mjones H (1950) Paralysis agitans: a clinical and genetic study. *Am J Hum Gen*, 2: 200-201.
- Montes JR, Garcia AB, Colin R (2012) Pharmacological strategies for Parkinson's Disease. *Health*, 4: 1153-1166.
- Morais LC, Barbosa-Filho JM, Almeida RN, (2003) Plants and Bioactive Compounds for the Treatment of Parkinson's Disease. *Arquivos Brasileiros de Fitomedicina Científica*, 1: 127-132.
- Mutch WJ, Dingwall-Fordyce I, Downie AW, Paterson JG, Roy SK (1986) Parkinson's disease in a Scottish city. *Brit Med J*, 292: 534-536.

- Mythri R, Harish G, Bharath MM, (2012) Therapeutic Potential of Natural Products in Parkinson's Disease. *Rec Pat End Met Imm Drug Disc*, 6:181-200.
- Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Brown GK, Have TT, Stern MB, Weintraub D (2008) Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Mov Dis*, 23: 1573-1579.
- Nielsen SS, Franklin GM, Longstreth WT, Swanson PD, Checkoway H, (2013) Nicotine from Edible Solanaceae and Risk of Parkinson's Disease. *Am Neurol Assoc*, 74: 472-477.
- Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, Shannon KM, Nauert GM, Perl DP, Godbold J, Freeman TB (2003) A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 54:403-414.
- Pajouhesh H, Lenz GR (2005) Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRX*, 2: 541-553.
- Parish CL, Parisi S, Persico MG, Arenas E, Minchiotti G. (2005) Cripto as a target for improving embryonic stem cellbased therapy in Parkinson's disease. *Stem Cells*, 23: 471-476.
- Roper SN, Steindler DA (2012) Stem cells as a potential therapy for epilepsy. *Exp Neurol*: 244:59-66.
- Sanchez-Ramos JR. (1991) Banisterine and Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.*, 14: 391-402.
- Serrano-Dueñas M, Pelaez FC, Ramos JS, (2001) Effects of *Banisteriopsis caapi* extract on Parkinson's Disease. *Sci Rev Altern Med*, 5: 129-134.
- Song JX, Sze SC, Ng TB, Lee CK, Leung GP, Shaw PC, Tong Y, Zhang YB (2012) Anti-Parkinsonian drug discovery from herbal medicines: What have we got from neurotoxic models?. *J Ethnopharmacol*, 139: 698-711.
- Sonnatag KC, Pruszek J, Yoshizaki T, Arensbergen J, Sanches-Pernaute R, Isacson O. (2007) Enhanced yield of neuroepithelial precursors and midbrain-like dopaminergic neurons from embryonic stem cells using

- the bone morphogenic protein antagonist Noggin. *Stem Cells*, 25:411–418.
- Sriraksa N, Wattanathorn J, Muchimapura S, Tiamkao S, Brown K, Chaisiwamongkol K (2012) Cognitive-enhancing effect of quercetin in a rat model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 823206.
 - Subramanian T, Lieu C, Kunselman A, Manyam BV, Venkiteswaran K (2010) A Water Extract of *Mucuna Pruriens* provides long-term amelioration of Parkinsonism with reduced risk of dyskinesias. *Parkinsonism Related Disord.*, 16: 458-465.
 - Takagi Y, Takahashi J, Saiki H, Morizane A, Hayashi T, Kishi Y, Fukuda H, Okamoto Y, Koyanagi M, Ideguchi M, Hayashi H, Imazato T, Kawasaki H, Suemori H, Omachi S, Iida H, Iton N, Nakatsuji N, Sasai Y, Hashimoto N (2005) Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *J Clin Invest*, 115:102–109.
 - Tan LC, Koh WP, Yuan JM, Wang R, Au WL, Tan JH, Tan EK, Yu MC (2008) Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol*, 167:553-560.
 - Tarsy D (2014) Pharmacologic Treatment of Parkinson's Disease. *Wolters Kluwer Health*, topic 4896.
 - Uddin R, Kim HH, Lee JH, Park SU (2013) Guest Editorial: Neuroprotective Effects of Medicinal Plants. *EXCLI Journal*, 12:541-545.
 - Um JY, Jeong K, Shin Y, Park S, Park J, Kim N, Go H, Sun S, Lee S, Park W, Choi Y, Song Y, Kim G, Jeon C, Park J, Lee K, Bang O, Ko S (2011) Ethanol extract of *Scutellaria baicalensis* Georgi prevents oxidative damage and neuroinflammation and memorial impairments in artificial senescence mice. *Journal of Biomedical Science*, 18: 14.
 - Van Kampen J, Robertson H, Hagg T, Drobitch R (2003) Neuroprotective actions of the ginseng extract G115 in two rodent models of Parkinson's disease. *Exp. Neurol*, 184: 21-29.

- Venderová K, Ruzicka E, Vorisek V, Visnovsky P, (2004) Survey on Cannabis Use in Parkinson's Disease: Subjective Improvement of Motor Symptoms. *Mov Dis*, 19: 1102-1106.
- Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ (2007) Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurol*, 69:333-341.
- Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H (2007). The Lewy Body in Parkinson's Disease: Molecules Implicated in the formation and degradation of α -synuclein aggregates. *Neuropathol*, 27: 494-506.
- Wang G, Zhou L, Zhang Y, Dong M, Li X, Liu J, Niu Y (2011) Implication of the c-Jun-NH2-terminal kinase pathway in the neuroprotective effect of puerarin against 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+)-induced apoptosis in PC-12 cells. *Neurosci Lett*, 487: 88–93.
- Wang J, Du XX, Jiang H, Xie JX (2009) Curcumin attenuates 6-hydroxydopamine-induced cytotoxicity by anti-oxidation and nuclear factor-kappa B modulation in MES23.5 cells. *Biochem Pharmacol*, 78: 178–183.
- Wang J, Xu HM, Yang HD, Du XX, Jiang H, Xie JX (2009) Rg1 reduces nigral iron levels of MPTP-treated C57BL6 mice by regulating certain iron transport proteins. *Neurochem Int*, 54: 43–48.
- Wen TC, Yoshimura, H, Matsuda S, Lim JH, Sakanaka M (1996) Ginseng root prevents learning disability and neuronal loss in gerbils with 5-minute forebrain ischaemia. *Acta Neuropathol.*, 91: 15-22.
- Werneck ALS (2010) Doença de Parkinson: etiopatogenia, clínica e terapêutica. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ*, 9:10-19.
- Winklhofer K (2014) Parkin and mitochondrial quality control: toward assembling the puzzle. *Trends Cell Biol*, 24: 332-341.
- Wirdfeltd K, Adami H, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J (2011) Epidemiology and Etiology of Parkinson's Disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*, 26: S1-S58.

- Wu Y, Li X, Zhu JX, Xie W, Le W, Fan Z, Jankovic J, Pan T (2011) Resveratrol activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease. *Neuro-signals*, 19: 163–174.
- Xu H, Jiang H, Wang J, Xie J (2010) Rg1 protects iron-induced neurotoxicity through antioxidant and iron regulatory proteins in 6-OHDA-treated MES23.5 cells. *J Cell Biochem*, 111: 1537–1545.
- Xu H, Jiang H, Wang J, Xie J (2010) Rg1 protects the MPP⁺-treated MES23.5 cells via attenuating DMT1 up-regulation and cellular iron uptake. *Neuropharmacol*, 58: 488–494.
- Xu K, Xu Y, Brown-Jermyn D, Chen JF, Ascherio A, Dluzen DE, Schwarzschild MA (2006) Estrogen prevents neuroprotection by caffeine in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 26: 535-541.
- Yao LQ, Li FL (2011) *Lycium barbarum* polysaccharides ameliorates physical fatigue. *Afr J Agric Res*, 5:2153–2157.
- Yang D, Zhang ZJ, Oldenburg M, Ayala M, Zhang SC (2008) Human embryonic stem cell-derived dopaminergic neurons reverse functional deficit in parkinsonian rats. *Stem Cells*, 26:55–63.
- Zbarsky V, Datla KP, Parkar S, Rai DK, Aruoma OI, Dexter DT (2005) Neuroprotective properties of the natural phenolic antioxidants curcumin and naringenin but not quercetin and fisetin in a 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Free Rad Res*, 39: 1119–1125.
- Zhang K, Ma Z, Wang J, Xie A, Xie J (2011) Myricetin attenuated MPP(+)-induced cytotoxicity by anti-oxidation and inhibition of MKK4 and JNK activation in MES23.5 cells. *Neuropharmacology*, 61: 329–335.
- Zhao Q, Gao J, Li W, Cai D (2010) Neurotrophic and neurorescue effects of Echinacoside in the subacute MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Brain Res*, 1346: 224–236.
- Zeng X, Cai J, Chen J, Luo Y, You ZB, Fötter E, Wang Y, Harvey B, Miura T, Backman C, Chen GJ, Rao MS, Freed WJ (2004) Dopaminergic differentiation of human embryonic stem cells. *Stem Cells*, 22:925–940.

