

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA



**A EVOLUÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA NA  
DOENÇA DE PARKINSON**

**Teresa Maria Galhardo Vila Lobos Santos, nº 42014**

Dissertação para obtenção de Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

2013

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA



**A EVOLUÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA NA  
DOENÇA DE PARKINSON**

**Teresa Maria Galhardo Vila Lobos Santos, nº 42014**

Dissertação para obtenção de Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientadora : Mestre Isabel Rosa

Co-Orientadora : Professora Doutora Isabel Ramalinho

2013

## **Declaração de autoria de Trabalho**

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

Copyright©

Teresa Maria Galhardo Vila Lobos 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 objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## Agradecimentos

A realização desta tese de mestrado marca um ponto crucial a nível pessoal e profissional. Resulta não só do meu empenho pessoal, mas também dos vários intervenientes que colaboraram, directa e indirectamente comigo, os quais merecem o meu reconhecimento e gratidão.

À minha orientadora, Mestre Isabel Rosa, pela dedicação, empenho e disponibilidade com que acompanhou esta dissertação, sempre com sugestões que enriqueceram o documento apresentado.

Aos docentes do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, pelos conhecimentos promovidos. Em especial à directora de curso, Professora Doutora Custódia Fonseca e à Professora Doutora Isabel Ramalinho, por toda a atenção demonstrada, e o entusiasmo pela profissão farmacêutica que nos transmitiram.

Às minhas orientadoras de estágio de Farmácia Hospitalar, Doutora Helena Catarino e de Farmácia Comunitária, Mestre Isabel Rosa e Doutora Marion Fernandes, respectivamente, todos os conhecimentos que ajudaram a desenvolver e as experiências que, no contexto, me facilitaram durante o estágio, assim como a dedicação, e a motivação farmacêutica gratificantes e enriquecedores.

Muito especialmente, agradeço também, à minha família, principalmente, pais, avós e irmão, que me permitiram e apoiaram na concretização deste meu objectivo com uma enorme e peculiar dimensão a nível pessoal e profissional.

A todos eles dedico este trabalho.

## Abreviaturas

**DP** – Doença de Parkinson

**MAO** – Monoamina oxidase

**iMAO-A** – Inibidores da monoamina oxidase-A

**iMAO-B** – Inibidores da monoamina oxidase-B

**L-Dopa** - Levodopa

**DOPAC** - Ácido 3,4-dihidrofenilacético

**AD** – Agonista dopaminérgico

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**FDA** – Food Drugs Administration of US

**RCM** – Resumo de características do medicamento

**SNpc** – Substância negra porção compacta

**DBS** – Deep Brain Stimulation

**ISRS** – Inibidor Selectivo da Recaptação da Serotonina

**ISRE** – Inibidor Selectivo da Recaptação da Epinefrina

**ANF** – Associação Nacional das Farmácias

**INFARMED** – Instituto da Farmácia e do Medicamento

## Índice

Resumo .....	10
Abstract .....	11
1. Doença de Parkinson .....	12
1.1 – Aspectos históricos .....	12
1.2 - Neuropatologia na Doença de Parkinson .....	12
1.2.1 – Principais sinais e sintomatologia na Doença de Parkinson .....	12
1.2.2 – Outros sinais e sintomas .....	17
2. Farmacoterapia na Doença de Parkinson .....	19
2.1 – Anti-parkinsónicos.....	19
2.1.1 – Levodopa .....	22
2.1.1.1 – Principais efeitos secundários da levodopa .....	23
2.2 – Inibidores da monoaminooxigenase-B .....	24
2.2.1 – Selegina .....	25
2.2.2 – Rasagilina .....	25
2.3 – Agentes anticolinérgicos .....	25
2.4 – Inibidores do glutamato .....	26
2.5 - Agonistas dopaminérgicos .....	26
2.5.1 – Agonistas ergolínicos .....	29
2.5.1.1 – Bromocriptina .....	29
2.5.1.2 – Cabergolina .....	29
2.5.1.3 – Lisurida .....	30
2.5.1.4 – Pergolide .....	30
2.5.2 – Agonistas não ergonolíticos .....	30
2.5.2.1 – Pramipexol .....	31

2.5.2.2 – Ropinerol	32
2.5.2.3 – Apomorfina	32
2.5.2.4 – Rotigotina	32
2.6 – Inibidores da catecol-o-metiltransferase (COMT) .....	33
3. Interações farmacológicas dos anti-parkinsónicos mais administrados em Portugal .....	36
3.1 – Interações moderadas do Sinemet® - carbidopa/levodopa	38
3.2 – Interações moderadas do Stalevo® - carbidopa/levodopa/entacapona	41
3.3 – Interações moderadas do Parlodel® - bromocriptina	42
3.4 – Interações graves de Azilect® - rasagilina	45
3.5 – Interações moderadas de Azilect® - rasagilina	47
4. Principais contra-indicações dos anti-parkinsónicos mais utilizados em Portugal .....	51
4.1 – Contra-indicações do Stalevo® e do Sinemet® - carbidopa/levodopa/entacapona.....	51
4.1.1 – Contra-indicações graves	51
4.1.2 – Contra-indicações moderadas	53
4.2 – Contra-indicações do Parlodel® - bromocriptina .....	55
4.2.1 – Contra-indicações moderadas	55
4.3 – Contra-indicações do Azilect® - rasagilina .....	56
4.3.1- Contra-indicação grave	56
4.3.2- Contra-indicções moderadas	56
4.4 – Contra-indicações do Requip® - ropinerol .....	56
4.4.1 – Contra-indicações graves	56
4.4.2 – Contra-indicações moderadas	57
5. Para o Futuro – Desenvolvimento de um novo fármaco para a Doença de Parkinson .....	58
5.1 – Opicapone .....	58
6. Outras terapêuticas.....	59
6.1 – Terapêutica homeopática utilizada na Doença de Parkinson .....	59
6.1.1 – <i>Agaricus Muscarius</i> .....	59
6.1.1.1 – Principais indicações clínicas do <i>Agaricus Muscarius</i>	61

6.1.1.1.1 – Distúrbios do comportamento	61
6.1.1.1.2 – Angiologia	61
6.1.1.1.3 - Neurologia	61
6.1.2 – <i>Gelsemium Sempervirens</i> .....	61
6.1.2.1– Principais indicações clínicas para a prescrição de <i>Gelsemium Sempervirens</i>	63
6.1.2.1.1 – Infectologia	63
6.1.2.1.2 – Neurologia	63
6.1.2.1.3 – Distúrbios do comportamento	63
6.2 – Cirurgia – Deep Brain Stimulation (DBS) .....	64
Conclusão .....	65
Bibliografia .....	66
Anexo 1. - Representação dos anti-parkinsonícos disponíveis em Portugal	

## Índice de Figuras

Figura 1. – Representação da diminuição de substância negra na Doença de Parkinson

Figura 2. – Representação da Neuropatologia na Doença de Parkinson

Figura 3. – Representação esquemática da ação terapêutica da l-dopa

Figura 4 – Representação ilustrativa da *Agaricus Muscarius*

Figura 5 – Representação ilustrativa da *Gelsemium Sempervirens*

Figura 6 – Representação ilustrativa da cirurgia - Deep Brain Stimulation (DBS)

## Resumo

Nesta dissertação faz-se uma breve abordagem de aspectos históricos relacionados com a Doença de Parkinson, sendo também apresentados os principais sinais e sintomas que ocorrem.

No segundo capítulo são apresentados os principais medicamentos anti-parkinsónicos disponíveis no mercado em Portugal com especial ênfase na levodopa.

Seguidamente, apresentam-se as interações farmacológicas (graves e moderadas) e as contra-indicações (graves e moderadas) dos anti-parkinsónicos mais administrados, em ambulatório.

Na perspectiva da evolução Farmacoterapêutica, descreve-se um novo fármaco – opicapone - em desenvolvimento pela Bial numa parceria com a companhia japonesa Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

Na abordagem de outras terapêuticas apresentam-se dois exemplos de espécies que podem ser utilizadas em medicamentos homeopáticos, o *Agaricus muscarius* e a *Gelsemium sempervirens*. Descreve-se, ainda, a técnica cirúrgica - Deep Brain Stimulation.

Termina-se com a apresentação de conclusões que apontam para a dinâmica da evolução Farmacoterapêutica na Doença de Parkinson, para o papel fundamental da Farmácia Comunitária no apoio aos doentes e para a importância de uma verdadeira interação entre médicos e farmacêuticos.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson, anti-parkinsónicos, levodopa, interações, contra-indicações, evolução Farmacoterapêutica

## Abstract

This dissertation deals briefly with historical aspects of Parkinson's disease as well as the signs and symptoms which occur.

In the second chapter the principal anti-parkinson drugs used in Portugal are presented with specific emphasis on levodopa.

Next, the pharmacological interactions (severe and moderate) and the contra-indications (severe and moderate) of the most common anti-parkinson drugs administered in community pharmacy are presented.

From the perspective of pharmacoterapeutic evolution, a new drug, opicapone, being researched and developed by Bial in cooperation with the japanese drug company Ono Pharmaceutical Co., Ltd, is presented.

Two examples of alternative homeopathic treatments, *Agaricus muscarius* and *Gelsemium sempervirens* are presented. The surgical technique Deep Brain Stimulation is also described.

The presentation ends with conclusions which point to the pharmacotherapeutical evolution dynamics of Parkinson's disease, the fundamental role of community pharmacy in supporting patients, and the importance of a valid interaction between doctors and pharmacists.

**Keywords:** Parkinson's Disease, antiparkinsonics levodopa, interactions, contra-indications, pharmacotherapeutical evolution.

## **1. DOENÇA DE PARKINSON**

### **1.1 - Aspectos Históricos da Doença de Parkinson**

Os sintomas da Doença de Parkinson (DP) são conhecidos pelo Homem desde a antiguidade e enquanto foi relatada por Galeno em 175 D.C. De forma mais exaustiva foi descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817, como “*paralysis agitans*”, paralisia agitante, no livro “An Essay on the Shaking Palsy”. A doença foi assim designada em homenagem a este médico inglês (Huang, 2004). Contudo, o primeiro a reconhecer verdadeiramente o trabalho de James Parkinson foi Charcot que, também, introduziu o termo de Doença de Parkinson na literatura médica, “*La maladie de Parkinson*”, uma vez que “*não eram todos os doentes que estavam de facto paralisados e nem todos apresentavam tremor*” (Limogni, 2011)

Charcot definiu quatro sintomas cardinais na DP: tremor, bradicinésia, rigidez muscular e instabilidade postural. Propôs, ainda, o primeiro tratamento para a DP e apresentou critérios para um diagnóstico diferencial.

No início do século XX foram relatadas, pela primeira vez, as alterações neuropatológicas da substância negra, características da DP.

Em 1967, com os avanços da Neuroquímica, da Farmacologia e da Tecnologia, foi aplicada na prática clínica a Levodopa. Passado pouco tempo foram relatados resultados bem sucedidos relativos a esta terapêutica, provando a enorme importância farmacoterapêutica na DP, resultados esses que se mantêm até aos dias de hoje.

### **1.2 – Neuropatologia da Doença de Parkinson**

A Doença de Parkinson é uma doença degenerativa do Sistema Nervoso central. Caracterizada pela degeneração e morte de neurónios dopaminérgicos, processo no qual ocorre uma diminuição dos níveis de dopamina, especialmente na porção compacta da

substância negra, que inerva o estriado caudado e putamen, e uma degeneração da neuromielina contida nos neurónios. Contudo, muitos dos neurónios sobreviventes, mas afectados, contêm corpos de inclusão citoplasmática, os *corpos de Lewy* (Gibb,1992;Fearnley;Less,1994), o que constitui a principal característica patológica do Síndrome de Parkinson. (Merritts Neurology,2011)

Os mecanismos que conduzem à morte dos neurónios dopaminérgicos ainda não estão completamente esclarecidos (Bosboom,2004). No entanto, reconhece-se uma redução do teor de dopamina no cérebro, substância estimulante do Sistema Nervoso Central, precursor da adrenalina e da noradrenalina. (Outeiro, 2009)

### Diminuição de substância negra na Doença de Parkinson



Fig-1 – Representação da diminuição de substância negra, na doença de Parkinson, imagem retirada do

site:[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/19515.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/19515.html)

A redução da dopamina vai evoluindo ao longo do tempo e, nesse contexto, os sintomas aparecem: “a substância negra já perdeu 60% de neurónios dopaminérgicos e o teor em dopamina no estriado é 80% menor que o normal” (Merritts Neurology,2011)

Sem tratamento, a DP, progride ao fim 5 a 10 anos para um estado acinético, com grande perda da capacidade de movimento muscular voluntário. A morte, geralmente,

ocorre por complicações que advêm da imobilidade, como broncopneumonia ou embolia pulmonar.

A eficácia do tratamento farmacológico alterou significativamente o prognóstico da DP. Na maioria dos casos, o bom funcionamento motor pode manter-se durante anos e a esperança de vida nos doentes com tratamento, aumentou substancialmente. (Goodman&Gilman's, 2005)

Representação da Neuropatologia na Doença de Parkinson

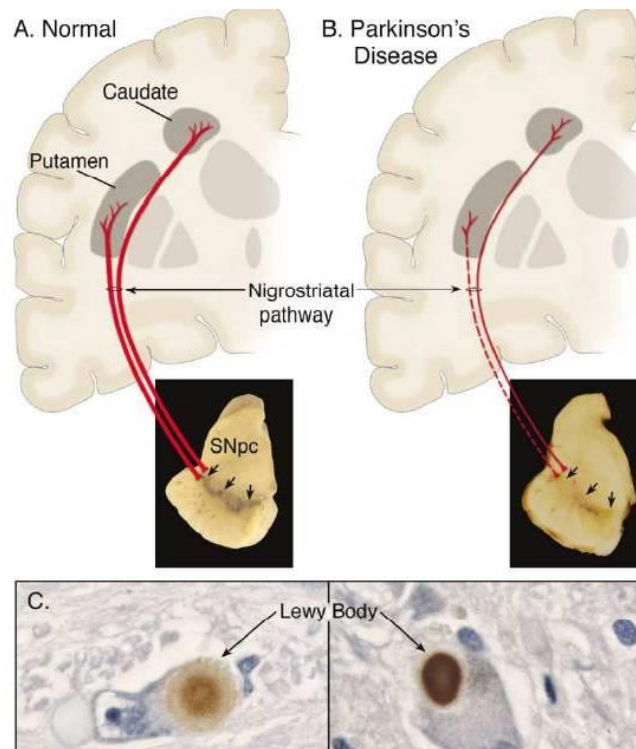


Fig.2 - Representação esquemática da neuropatologia da Doença de Parkinson, adaptado de Parkinson's Disease: Mechanisms and Models Neuron, Vol. 39, 889–909, September 11, 2003, Copyright 2003 by Cell Press, New York.

- (A) Representação esquemática da via normal nigro-estriada (a vermelho). Via composta por neurónios dopaminérgicos nos quais estão localizados os corpos celulares na substância negra compacta (SNpc). Estes neurónios têm terminações (setas negras representadas na figura) sinápticas no estriado (caudado, putamen). Através desta via, libertam dopamina (DA). A fotografia demonstra a pigmentação normal da SNpc, produzida pela neuromielina nos neurónios dopaminérgicos
- (B) Representação esquemática da via nigro-estriada (a vermelho). Na Doença de Parkinson há uma degeneração da via nigro-estriada, pela perda de neurónios dopaminérgicos os quais terminam no putamen (linha a tracejado) e, uma menor perda que termina no caudado (linha vermelha). A fotografia demonstra a despigmentação, isto é, a perda de neuromielina (constituída por pigmento preto acastanhado) da SNpc devido a uma perda significativa de neurónios dopaminérgicos
- (C) Amostra imunohistoquímica de inclusões intraneuronais, designados por Corpos de Lewy, que se encontram na SNpc dos neurónios dopaminérgicos

### **1.2.1 - Principais Sinais e Sintomatologia na Doença de Parkinson**

A DP origina uma diversidade de sintomas, variando entre os doentes a maneira como estes sintomas se manifestam e a rapidez com que se desenvolvem. (Tugwell,2008)

Contudo, existem três sintomas, evidentes e frequentes, na Doença de Parkinson, a hipocinésia e bradicinesia, a rigidez muscular e o tremor. (Tugwell,2008)

**Hipocinésia e Bradicinesia** – Sintomas característicos de redução (hipocinésia) e da lentidão (bradicinesia) da função motora; o cansaço físico pode ser um indicador de que o doente está numa primeira fase de DP. Os sintomas de enfraquecimento do movimento podem ser muito vagos, inicialmente, e desenvolvem-se gradualmente.

**Rigidez muscular** – rigidez muscular que ocorre na DP e que vai agravando os problemas da função motora resultantes da hipocinésia e da bradicinesia.

**Tremor** – o tremor é observado em três quartos dos pacientes, como primeiro sintoma. Contudo, contrariamente ao que geralmente as pessoas acreditam, o tremor não é universal e, aproximadamente, um quarto dos pacientes não sofrem de tremor. O tremor involuntário rítmico, normalmente, ocorre em repouso e tende a diminuir ou pára, quando a parte afectada desenvolve actividade, como estender a mão ou pegar num objecto.

No tremor essencial é notável a melhoria após o tratamenmto com fármacos beta-bloqueadores. O tremor essencial é uma desordem complexa a nível do movimento, de origem neurológica e de causa ainda desconhecida. Sabe-se que não é causado por outra doença neurológica e nem surge como efeito colateral de medicamentos. Afecta, geralmente, as mãos, mas pode também afectar a voz, o rosto e, menos, frequentemente, as pernas e os pés. O tremor essencial é muito comum, com uma prevalência dez vezes maior, que na Doença de Parkinson. Muitos pacientes com tremor essencial são diagnosticados, erroneamente, como tendo Doença de Parkinson.

Como já se assinalou o tremor associado à DP ocorre, predominantemente, em repouso e tende a diminuir ou parar durante uma acção. Por sua vez o tremor essencial ocorre ao executar uma acção. Para um correcto diagnóstico da doença, é importante diferenciar as alterações no tremor essencial e no tremor associado à DP. (Tugwell,2008)

O tremor nas mãos é, por norma, um sintoma frequente que leva a procurar aconselhamento médico. Quando o clínico avalia o doente e lhe pede para reflectir sobre outros sinais ou sintomas ocorridos nos últimos tempos, por vezes, são mencionados pormenores que antes não se valorizavam, tais como o cansaço sem causa aparente, a falta de energia, a falta de destreza e as dificuldades de escrita. Os doentes, quando incentivados a pensar em situações mais antigas, relatam que têm vindo a sentir dores generalizadas, que “estão a ficar velhos”, que têm um aumento da sudorese, que sentem um “tremor interior” e apresentam distúrbios do sono. Todos estes episódios descritos são muito úteis, aumentando a probabilidade de se chegar a um diagnóstico correcto. O diagnóstico da DP não é, por norma, o resultado de testes clínicos/bioquímicos mas sim obtido a partir de sinais e de sintomas, de observações clínicas e da história clínica relatada pelo paciente (Goodman & Gilman´s, 2005)

### **1.2.2 – Outros Sinais e Sintomas**

Os doentes de Parkinson apresentam uma postura rígida, característica, dado que fazem flexão exarcebada dos joelhos e das mãos. O progredir da doença resulta numa instabilidade postural que se torna incómoda, verificando-se uma diminuição da capacidade em manter o equilíbrio. Estes sinais ocorrem, aproximadamente, cinco anos após o diagnóstico da doença. As manifestações são pouco comuns em estadios iniciais da doença mas, nos idosos o desenvolvimento de problemas na marcha tende a ocorrer mais cedo quando comparado com pacientes jovens. (Goodman & Gilman's, 2005)

A disfagia (dificuldade de deglutição) ocorre nos estados mais avançados da doença. Este sintoma afecta a capacidade de comer, de beber e pode ainda condicionar a administração de medicamentos, por via oral. O discurso pode também ser afectado devido a uma diminuição dos movimentos da laringe, reduzindo o volume e a articulação da fala, impossibilitando, por vezes, compreender o que está a ser dito pelos doentes. (Tugwell,2008)

A depressão em doentes com a Doença de Parkinson é, muitas vezes, ignorada, mas quase metade dos pacientes com DP sofrem de depressão, o que muitas vezes leva a uma diminuição da qualidade de vida. (Tugwell 2008)

A demência ocorre em cerca de um quinto dos doentes com Parkinson e caracteriza-se por diminuição de memória de curto prazo, confusão, alucinações e redução da capacidade cognitiva.

Ocorrem, também, alterações da caligrafia, como a diminuição do tamanho da letra (micrografia), sendo este um sinal precoce da doença. Este aspecto pode ser melhorado com recurso a fármacos. O tremor essencial, tal como a DP, também desencadeia alterações marcantes a nível da escrita do paciente.

A nictúria e a obstipação são complicações que também podem estar presentes na DP. A nictúria caracteriza-se pelo aumento da vontade de urinar durante o período nocturno. A obstipação pode dever-se à disfagia que leva a uma ingestão inadequada de líquidos.

Uma vez que a DP não tem causa conhecida pode ser designada como uma doença idiopática. Pensa-se que inúmeros factores ambientais e genéticos podem estar relacionados com o aumento de risco da doença. O MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), substância análoga da meperidina é capaz de produzir os sintomas da DP, mas, outras substâncias com estrutura química semelhante presentes na natureza poderão também desencadear a doença. Sabe-se, no entanto, que o único factor de risco confirmado é a idade (Doença de Parkinson, Manual Prático de Joaquim Ferreira, Alice Levy,2003). Pensa-se que apenas 5% dos casos de Parkinson tem origem genética. (Tugwell,2008)

## **2. FARMACOTERAPÊUTICA NA DOENÇA DE PARKINSON**

### **2.1 – Anti-parkinsónicos**

Actualmente não existe nenhuma terapêutica capaz de curar ou de impedir a progressão da doença. Contudo, a medicação utilizada na DP atenua a sintomatologia associada à doença, proporcionando aos indivíduos com DP uma melhoria significativa da qualidade de vida.

Gerir a terapêutica farmacológica na DP pode ser complexo e com o progredir da doença torna-se necessário fazer ajustes. Tais ajustes são realizados em função do grau de sucesso/benefício no paciente. Em estadios muito iniciais da doença, quando as incapacidades são mínimas, o uso de fármacos anti-parkinsónicos é muitas vezes desnecessário, uma vez que os efeitos secundários podem ser um problema maior que a própria doença. Todavia, quando os sintomas começam a afectar de forma significativa

o paciente é de considerar o início da terapêutica com fármacos anti-parkinson.(Tugwell,2008)

Existem diferentes abordagens de tratamento farmacológico para a DP, contudo, nem sempre é evidente qual o tratamento farmacoterapêutico mais adequado, porque a eficácia depende de uma combinação de factores como a idade, a condição clínica, as reacções adversas, entre outros. Actualmente defende-se que, com a progressão da patologia torna-se necessária, a combinação terapêutica de fármacos (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010)

Para a sintomatologia motora da DP, a farmacoterapêutica inclui:

- Terapêutica de suplementação dopaminérgica com levodopa
- Inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B)
- Anticolinérgicos
- Inibidores do glutamato
- Agonistas dopaminérgicos
- Inibidores do catecol-o-metil transferase (COMT).

O tratamento farmacológico da Doença de Parkinson é, apenas sintomático, e, em Portugal, segundo o Prontuário Terapêutico 2013, assenta em três objectivos principais:

- Controlo de sintomas associados à patologia
- Controlo das complicações que advêm do tratamento com a levodopa, nomeadamente, flutuações motoras e movimentos involuntários
- Prevenir e/ou retardar o aparecimento das complicações provenientes do tratamento com levodopa.

Como foi referido anteriormente, no primeiro capítulo, a DP é uma doença neurológica degenerativa caracterizada pela alteração dos neurónios dopaminérgicos, devido à diminuição dos níveis de dopamina. Na última década foi demonstrado que a utilização de inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT), como adjuvantes da terapêutica com Levodopa, apresenta benefícios significativos na terapêutica. Como a dopamina não atravessa a barreira hemato-encefálica, administra-se um precursor, a Levodopa (L-

Dopa) que é um agonista da dopamina. A L-Dopa é convertida em dopamina no cérebro por acção da enzima descarboxilase. (Tugwell,2008)

### Acção Terapêutica da L-Dopa

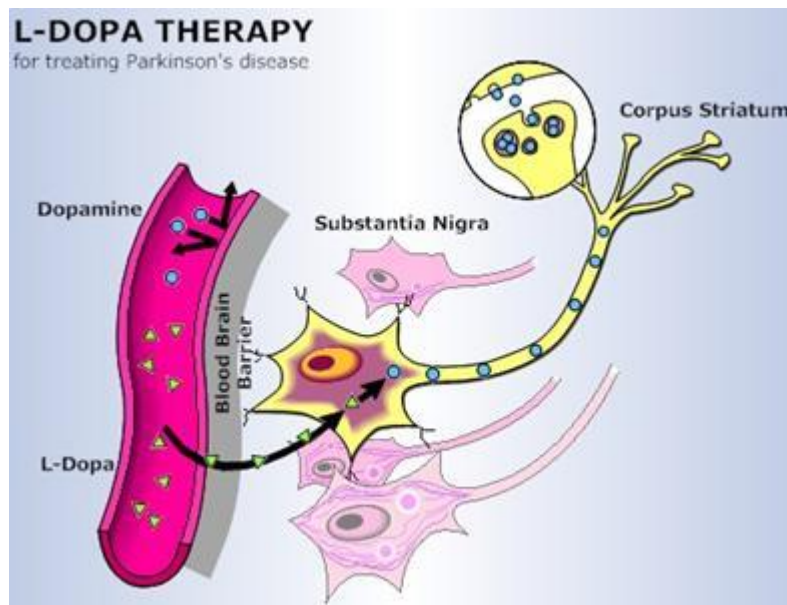


Fig.3 - Representação da acção terapêutica L-Dopa a nível do neurónio pré-sináptico  
imagem retirada do site: [www.pharmainfo.net](http://www.pharmainfo.net)

A dopamina é uma catecolamina sintetizada nos terminais dos neurónios dopaminérgicos a partir da tirosina. A etapa limitante da síntese de dopamina é a conversão da L-tirosina em L-dihidroxfenilalanina (Levodopa), catalisada por uma enzima, denominada de tirosina hidroxilase.

A dopamina é transportada, para o interior de vesículas sinápticas que se localizam nos terminais nervosos, por uma proteína transportadora. Na fenda sináptica, a dopamina livre liga-se aos receptores pré ou pós-sinápticos e é também recaptada por proteínas carregadoras específicas; uma parte da dopamina é degradada pela monoamina oxidase (MAO) e pelo catecol-O-metiltransferase (COMT). Esta degradação origina dois

produtos metabólicos, o ácido 3,4-dihidrofenilacético (DOPAC) e o ácido hemovanílico (HVA), principais produtos do metabolismo da dopamina nos seres humanos. (Goodman & Gilman's, 2005)

### **2.1.1 – Levodopa**

A levodopa é considerada como terapêutica de primeira linha na DP. No presente a levodopa é muitas vezes administrada em associação com a carbidopa ou a benserazida (inibidor periférico da dopa-descarboxilase). (Dale,2008)

Embora não exista nenhuma evidência explícita que “obrigue” a uma abordagem farmacoterapêutica típica, no caso de pacientes com sintomas severos e em idosos, muitos clínicos consideram que a levodopa deveria ser utilizada. (Tugwell,2008)

Apesar da terapêutica com levodopa ser considerada a mais eficaz leva, inevitavelmente, a complicações motoras. Estas complicações motoras associadas ao uso prolongado de levodopa a longo prazo surgem em, aproximadamente, 80% dos pacientes com DP. (Ferreira, et *al.*,2010)

A levodopa é convertida em dopamina pela acção da enzima dopa-descarboxilase. A associação de levodopa a um inibidor da dopa-descarboxilase tende a minimizar os efeitos colaterais, que resultam da descarboxilação da levodopa em dopamina. Existem combinações da levodopa com inibidores da descarboxilase periférica como, por exemplo, o Sinemet, muito prescrito, composto por carbidopa e levodopa, e o Madopar composto por levodopa e benserazida. A carbidopa e a benserazida são inibidores não competitivos da descarboxilase.

Apenas 1% a 3% da levodopa administrada por via oral consegue chegar inalterada ao cérebro; a maioria é descarboxilada pela MAO presente na mucosa intestinal e em outros locais periféricos. A dopamina que consegue chegar à circulação resultante da conversão periférica da levodopa, provoca, muitas vezes, efeitos gastrointestinais indesejados e náuseas. (Rodrigues, 2006)

A levodopa é, rapidamente, metabolizada por descarboxilação, por o-metilação, por transaminação ou por oxidação. O transporte da levodopa através da barreira

hematoencefálica está dependente da competição com outros aminoácidos e, também, com o próprio metabolito 3-O-metildopa (3-OMD).

A associação de levodopa com a carbidopa e com a benserazida, inibidores periféricos da dopa-descarboxilase, diminui o metabolismo sistémico da levodopa, aumentando consequentemente os níveis plasmáticos, o tempo de semi-vida e a concentração de levodopa disponível na circulação cerebral. (Rodrigues, 2006)

Pode-se combinar a levodopa com um inibidor da catecol-o-metiltransferase (COMT), de forma a inibir a sua degradação, sendo esta combinação utilizada em pacientes com flutuações motoras. Verifica-se também que a efectividade da levodopa diminui com a progressão da doença, podendo a sua acção depender da presença de neurónios dopaminérgicos funcionais. (Dale,2008)

#### **2.1.1.1 – Principais efeitos secundários da levodopa**

A levodopa apresenta como efeitos secundários tardios, a discinésia que se manifesta na maioria dos pacientes após dois anos do início do tratamento. Este sintoma que afecta, por norma, a face e os membros, pode ir agravando-se.

Podem ainda ocorrer flutuações no estado clínico do paciente; a hipocinésia e a rigidez muscular podem piorar de forma súbita, por curtos períodos de tempo. Estes últimos fenómenos tal como a discinésia podem estar relacionado com as flutuações plasmáticas de levodopa, uma vez que, com a progressão da doença, os neurónios apresentam menor capacidade de armazenamento da dopamina. O benefício terapêutico da levodopa depende da formação continuada de dopamina extra-neuronal. Uma maneira de contrabalançar os efeitos das flutuações plasmáticas é o recurso a preparações de libertação sustentada e a co-administração de inibidores da COMT, como a entacapona. (Dale,2008)

A levodopa também apresenta efeitos adversos, agudos, como náuseas e vômitos, que a maioria dos pacientes sente no início do tratamento, mas que tendem a desaparecer ao longo do tratamento. Estes efeitos podem minimizar-se com a utilização de preparações

que associam a levodopa com inibidores da dopa-descarboxilase. Deve iniciar-se o tratamento com doses reduzidas de levodopa e assegurar que estes efeitos adversos são transitórios. (Tugwell,2008) Em casos mais severos, pode ser administrado um modificador da motilidade gastrointestinal, a domperidona, de forma a evitar as náuseas e os vômitos.

Podem ainda surgir sintomas como a hipotensão postural e alterações psicológicas. Alterações que podem ser resultantes do facto da levodopa aumentar a actividade de dopamina no cérebro, causando delírios e alucinações. (Tugwell,2008)

## **2.2 – Inibidores da monoaminooxigenase-B**

A monoaminooxidase é uma enzima que inactiva a dopamina, reduzindo assim os níveis disponíveis. A administração de um inibidor da MAO bloqueia este colapso, aumentando a quantidade de dopamina disponível para transmissão sináptica. (Andrade e Ferraz, 1997; Tugwell,2008)

Existem dois tipos de monoaminooxidases, a monooxidase A e a monooxidase B (MAO-A e MAO-B). Enquanto que a MAO-A metaboliza, maioritariamente, a noradrenalina e a serotonina a MAO-B metaboliza a dopamina (Andrade e Ferraz, 1997; Rodrigues, 2006).

Em Portugal, no Prontuário Terapêutico nº11 (2013) os dois medicamentos desta classe com utilização antiparkinsoniana são a selegilina e a rasagilina. Como resultado da inibição da MAO-B, a enzima que inibe a dopamina no cérebro, os níveis de dopamina aumentam na sinapse, proporcionando uma melhoria sintomática. A selegilina foi o primeiro inibidor da MAO-B aprovado para o tratamento da DP e foi inicialmente mencionado que possuía efeito neuroprotector (Rezac,2007). A inibição da MAO-B (enzima metabolizadora de dopamina) tem eficácia demonstrada no tratamento das flutuações motoras.

### **2.2.1 – Selegina**

A selegilina é um inibidor selectivo da MAO-B, que protege a dopamina da degradação intraneuronal, e foi usada inicialmente como adjuvante da levodopa. Ensaio clínicos comprovaram que a associação de levodopa com selegilina é mais eficaz do que a levodopa administrada sozinha (Andrade; Ferraz, 1997). Contudo, Rodrigues e seus colaboradores em 2006, referiram que a selegilina pode aumentar os efeitos secundários/adversos provocados pela levodopa, sendo controversa a sua aplicação na terapêutica da DP. (Rodrigues, 2006)

### **2.2.2- Rasagilina**

Tal como a selegilina, a rasagilina é, um inibidor selectivo da MAO-B (Rezac, 2007). Segundo o que está descrito no Prontuário Terapêutico nº11 (2013), a rasagilina está indicada no tratamento sintomático da DP, quer em monoterapia, quer como adjuvante da terapêutica com levodopa, em pacientes com flutuações de fim de dose.

## **2.3 – Agentes anticolinérgicos**

Os agentes anticolinérgicos são antagonistas dos receptores muscarínicos, e podem aumentar a concentração de dopamina na fenda sináptica e controlar o tremor. No entanto, poucas vezes são eficazes na bradicinésia e na rigidez muscular.

Os agentes colinérgicos, como o tri-hexifenidilo e a benztropina, apresentam um efeito pouco marcante nas manifestações clínicas da DP.

Na DP verifica-se um desequilíbrio entre os níveis de dopamina e da acetilcolina, e os agentes anticolinérgicos actuam na correcção deste desequilíbrio. (Phawa *et al.*,2006)

Os efeitos adversos destes medicamentos a nível do SNC incluem o comprometimento da memória, alucinações, problemas de acomodação ocular, secura da boca, retenção urinária e vasodilatação. Com o aparecimento de outros medicamentos mais eficazes, o uso de anticolinérgicos tem vindo a diminuir no tratamento da DP.

#### **2.4- Inibidores do glutamato**

A amantadina foi inicialmente, introduzida na Medicina como um fármaco antiviral, e os seus efeitos úteis na DP foram descobertos por acaso. (Tugwell,2008)

A amantadina ao contrário dos anticolinérgicos é, muitas vezes, eficaz na diminuição da rigidez muscular e da bradicinésia. Os efeitos adversos provocados são semelhantes aos dos anticolinérgicos e pode ainda desencadear edema do tornozelo. A amantadina é, contudo, menos efectiva que a levodopa. A amantadina é, por norma, administrada por via oral e é rapidamente absorvida no tracto gastrointestinal (Dale,2008).

#### **2.5- Agonistas dopaminérgicos**

Os agonistas dopaminérgicos estimulam directamente os receptores pós-sinápticos da dopamina, aumentando a eficácia terapêutica da levodopa (Mattos,1999).Para o tratamento da DP existem duas classes de agonistas da dopamina, os ergonolínicos e os não ergonolínicos, como se apresenta no quadro resumo. (Ferraz,2004)

Classificação de Agonistas Dopaminérgicos

<u>Ergolínicos</u>	<u>Não ergolínicos</u>
Bromocriptina	Pramipexol
Cabergolina	Ropinirol
Lisurida	Apomorfina
Pergolida	Piribedil

Tab.1 - Classificação de agonistas dopaminérgicos

A dopamina é a principal catecolamina neurotransmissora, presente no cérebro dos mamíferos, a qual é responsável por diversas funções como a locomoção, pela função neuroendócrina, a secreção, a função cognitiva e a função emocional. A dopamina também é responsável por outros processos como a libertação da catecolamina, pela secreção hormonal e pela motilidade gastrointestinal.

Durante a actividade neuronal, a dopamina é libertada das suas vesículas de armazenamento. A biodegradação da dopamina efectua-se por duas vias diferentes:

- A nível intracelular, neurocitoplasmático, onde ocorre a desaminação oxidativa e a dopamina é convertida em ácido di-hidroxifenilacético pela MAO que se encontra na membrana externa mitocondrial.
- A nível extracelular, a dopamina que não está ligada aos receptores é metilada e convertida em O-metil-dopamina pela catecol-o-metiltransferase.

Os dois produtos da degradação sofrem transformações enzimáticas antes de originarem o metabolito inactivo mais importante da dopamina, o ácido homovanílico.

Uma parte da dopamina libertada no espaço sináptico regressa ao neurónio pré-sináptico por um mecanismo de recaptura da membrana neuronal, no qual intervêm transportadores dependentes de Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>. Outra parte da dopamina é recapturada por auto-receptores da membrana neuronal.

A classificação clássica descrevia dois tipos de famílias de receptores da dopamina a família D1 e a família D2. Mais recentemente, com base em estudos moleculares, concretizados com o avanço da tecnologia, foram identificados cinco sub-tipos de receptores da dopamina; A família de receptores D1 foi dividida em dois sub-receptores D1 e D5; a família D2 dividiu-se em três sub-receptores D2, D3 e D4. Esta classificação baseou-se nas propriedades farmacológicas, e nas funções dos receptores.

Esta é uma área onde a investigação em curso já anunciou a possível identificação de mais sub-receptores.

Segundo Mattos, (1999) os agonistas da dopamina apresentam como principais vantagens:

- a) Retardar, em pelo menos, um ano o uso de levodopa
- b) Aumentar a eficácia anti-parkinsoniana em pacientes com a terapêutica da levodopa
- c) Elevar o tempo de semi-vida
- d) Possibilitar uma acção neuroprotectora
- e) Levar a flutuações motoras menores quando comparados com a utilização da levodopa
- f) Diminuir ou atenuar as flutuações motoras.

### **2.5.1 – Agonistas ergolínicos**

A bromocriptina e a pergolida, encontram-se disponíveis em todo o mundo, a lisurida está disponível apenas na Europa. Estas substâncias activas apresentam uma duração de acção mais prolongada que a dopamina e com menor capacidade para causar discinésias. Como efeitos adversos principais, os agonistas dopaminérgicos podem provocar confusão, delírios ocasionais e distúrbios do sono.

#### **2.5.1.1 – Bromocriptina**

A Bromocriptina é um derivado ergolínico e apresenta-se como um potente inibidor dos receptores da DA, a nível cerebral. No SNC actua inibindo a libertação de prolactina na parte anterior da hipófise. Apresenta um tempo de semi-vida de seis a oito horas e pode ter como efeitos adversos, náuseas, vómitos e fibrose peritoneal. (Dale,2008)

A bromocriptina é mais eficaz que a L-Dopa, em doentes num estado avançado de DP, porque não necessita de conversão enzimática para ter actividade. Os agonistas dopaminérgicos apresentam uma acção mais longa que a L-Dopa (Pahwa *et al.*,2006). Muitos pacientes consideram os efeitos secundários do comportamento, bastante

perturbadores e, tal como acontece, com outros derivados ergolínicos, são efeitos que a ocorrerem, são graves. (Tugwell,2008)

### **2.5.1.2 – Cabergolina**

A cabergolina é um fármaco com uma actividade maior que os restantes agonistas dopaminérgicos (AD), pois apresenta um tempo de semi-vida de 65 a 96 horas, o que permite ao paciente fazer uma administração única diária e leva a uma estimulação dopaminérgica mais próxima da fisiológica. Contudo, o custo da medicação é elevado, não sendo por isso tão acessível.

Com doses aproximadamente de 2mg por dia, é atingido um efeito anti-parkinsonico eficaz. Os principais efeitos adversos incluem sedação, edema das extremidades e náuseas. Também já foram descritos casos de fibrose valvular cardíaca associados à cabergolina. (Ferraz, 2004)

A cabergolina é utilizada, como adjuvante da levodopa, em pacientes que sofrem de flutuações motoras incapacitantes. (Tugwell,2008)

### **2.5.1.3 – Lisurida**

A lisurida pode ser usada como terapêutica adjuvante da levodopa ou em monoterapêutica. Contudo, existem poucas evidências da sua eficácia e outras substâncias são preferidas. Como efeitos adversos pode causar hipotensão severa, náuseas, vômitos, tonturas e dores de cabeça. (Tugwell,2008)

### **2.5.1.4 – Pergolide**

O pergolide tem actividade ergolínica D1 tal como os outros derivados ergolínicos, mas também tem actividade ergolínica D3. Pode ser utilizado em monoterapêutica ou como adjuvante da levodopa. De acordo com Koller (Ferraz 2004), o pergolide surgiu nos

anos 80 e foi lançado com a vantagem de ter um perfil de tolerabilidade um pouco melhor que o da bromocriptina. Os efeitos secundários mais relatados incluem náuseas, vômitos, dispepsia, dor abdominal, discinésia, alucinações e confusão mental. Estudos realizados recentemente demonstram que este princípio activo pode ter efeitos secundários a nível cardíaco, que resultam em valvulopatia cardíaca. No caso da sua utilização, os pacientes devem ser regularmente monitorizados com ecocardiogramas e, no caso de detecção de alguma anomalia, deve-se suspender o tratamento. (Tugwell, 2008)

### **2.5.2 – Agonistas não ergolínicos**

Os agonistas não ergolínicos são uma classe de fármacos mais recente, que causam menos reacções fibróticas e, por isso, são considerados os agentes dopaminérgicos preferidos. São muitas vezes utilizados em pacientes mais jovens, e podem ser utilizados em monoterapêutica ou como adjuvantes da levodopa. (Tugwell,2008)

#### **2.5.2.1-Pramipexol**

O pramipexol tem uma maior afinidade para os receptores D3 da dopamina que outros agonistas dopaminérgicos (Tugwell,2008). O pramipexol está indicado para o tratamento dos sinais e dos sintomas da DP idiopática, em monoterapêutica ou como adjuvante da levodopa. É utilizado nos estádios avançados, em que o efeito da levodopa diminui ou se torna inconstante e ocorrem flutuações motoras resultantes do efeito terapêutico (INFARMED – Relatório de Avaliação do pedido de comparticipação de medicamentos para uso humano). Os efeitos secundários mais comuns incluem obstipação, náusea e discinésia. Estes efeitos secundários são muitas vezes transitórios. O pramipexol apresenta, também, como efeito secundário sonolência, efeito este que está dependente da dose, havendo uma maior probabilidade de ocorrer em doses superiores a 1,05 mg/dia. Pode também induzir hipotensão postural que é atenuada aumentando-se, gradualmente, a dose de pramipexol. Tal como os outros fármacos AD,

o pramipexol pode provocar insónia, alucinações e confusão (efeitos perturbadores), sintomas que se podem agravar com administrações de doses elevadas. (Tugwell,2008)

#### **2.5.2.2 – Ropinirol**

O ropinirol é um AD não ergolínico semelhante ao pramipexol. Estudos a longo prazo demonstram que a discinésia é menor em pacientes que começam o tratamento com ropinirol em vez de levodopa (quando os sintomas assim o exigem). A discinésia pode ocorrer 18 meses mais tarde. (Tugwell,2008)

A nível de efeitos secundários estes são semelhantes aos do pramipexol: discinésias, alucinações e confusão mental. Estes efeitos são mais evidentes quando o ropinirol é administrado em terapêutica adjuvante da levodopa.

#### **2.5.2.3 – Apomorfina**

A apomorfina é um AD muito potente que estimula os receptores da dopamina D1 e D2. É utilizada, maioritariamente, em pacientes que sofrem de flutuações motoras perturbadoras ou com problemas severos com as discinésias pico-dose, em consequência da terapêutica da apomorfina como adjuvante da levodopa. Quando se inicia o tratamento administra-se, também, ao paciente, domperidona, 20 mg, três vezes ao dia, 2 horas antes de tomar a apomorfina, com o objectivo de combater os seus efeitos eméticos (náuseas e vômitos). (Tugwell,2008)

A domperidona é o anti-emético eleito porque a metoclopramida pode exarcebar os efeitos da doença de Parkinson. Hipotensão postural, alucinações e confusão mental também podem ocorrer e levam a limitar-se a dose de apomorfina a administrar. (Tugwell,2008)

#### **2.5.2.4 – Rotigotina**

A rotigotina foi lançada no Reino Unido em 2006 e foi a primeira a ser formulada como sistema transdérmico. É uma agonista selectivo dos receptores da dopamina e possui também propriedades agonistas da serotonina e antagonistas alfa-2 adrenérgicas. Apresenta como vantagens o facto de só ser necessário colocar o adesivo transdérmico uma vez por dia, libertando uma dose contínua de fármaco, ao longo do tempo. (Tugwell,2008) Como efeitos secundários são descritas reacções no local de aplicação, náuseas e vómitos. Estes efeitos tendem a reduzir com a continuidade da terapêutica. Tonturas, cefaleias, sonolência, alucinações e hipotensão ortostática podem, também, ocorrer. Os efeitos a nível do tracto gastrointestinal incluem dispepsia, diarreia e obstipação. Mais raramente a rotigotina pode induzir perda de apetite, distúrbios visuais e palpitações. (Tugwell,2008)

#### **2.6 – Inibidores da catecol-o-metiltransferase (COMT)**

A enzima COMT metaboliza a levodopa e a dopamina no organismo humano; ao bloquear-se esta enzima, aumenta a biodisponibilidade e prolonga o efeito terapêutico da levodopa.

A utilização desta classe de fármacos fez com que os problemas decorrentes das flutuações dos níveis de levodopa diminuíssem. Os inibidores da COMT podem ser utilizados como terapêutica adjuvante sendo eficazes nas flutuações fim de dose. (Tugwell,2008).

A L-dopa é, por norma, administrada em associação com carbidopa e benserazida, que são inibidores da dopadecarboxilase. Nestes casos, a L-dopa é convertida em 3-OMD pela COMT e apenas uma décima parte da dose administrada chega ao cérebro. (Nutt; Fellman,1984)

A razão para este tipo de associação com inibidores da COMT assenta em três objectivos:

1. Aumentar a biodisponibilidade de L-dopa a nível cerebral, inibindo a o-metilação periférica de L-dopa
2. Promover o transporte de L-dopa através da barreira hemato-encefálica dado que a 3-OMD compete com a levodopa (Gomes; Soares da Silva,1999)
3. Diminuir as flutuações motoras de L-dopa (Olanow *et al.*,2001).

Laboratórios da indústria farmacêutica desenvolveram inibidores da COMT oralmente activos, muito selectivos e potentes. O grupo nitrocatecol é a estrutura chave destas moléculas (Mannisto,1999). Os inibidores da COMT podem potenciar ou prolongar a acção de compostos com a estrutura catecol para além da levodopa, como por exemplo os agonistas dopaminérgicos. Os inibidores da COMT com a estrutura nitrocatecol são, por norma, absorvidos rapidamente e atingem a concentração máxima, aproximadamente, meia hora a duas horas após administração oral. (Mannisto,1999)

Estão descritas na literatura, diferentes classes de inibidores da COMT, agrupadas em gerações. Os inibidores da COMT de primeira geração contêm o grupo catecol e são exemplos os ácidos gálico, ascórbico e cafeíco, a quercetina e o 4-hidroxi-estrogénio, entre outros. (Guldberg;Marsden,1975)

No final dos anos 80 surgiu a segunda geração de inibidores da COMT, os nitrocatecolícos como a nebicaona, a entacaona, a tolcaona e a nebicaona (Loureiro, 2006). A nível de absorção, a entacaona e a nebicaona são mais rapidamente absorvidas que a tolcaona. (Mannisto,1999). A nebicaona é principalmente metabolizada por glucuronidação (cit. in Loureiro,2006) e foi demonstrado em ensaios clínicos que a nebicaona diminui a biotransformação de L-dopa em 3-o-metil-dopa pela inibição da COMT. Em alguns estudos realizados com ratos, foi demonstrado que o nebicaona inibe de forma mais potente a COMT periférica (Learmonth *et al.*,2002).

A tolcapona atravessa a barreira-hematoencefálica e inibe a COMT a nível periférico e cerebral, enquanto que a entacapona é apenas um inibidor selectivo da COMT, a nível periférico.

Esta classe de medicamentos para a terapêutica da DP é relativamente recente. A entacapona e a nebicapona apresentam-se como uma nova farmacoterapia para a DP.

Estes medicamentos foram aprovados pela FDA (EUA) para pacientes com “wearing off”, porque ao inibirem a COMT, uma maior dose de levodopa é absorvida e chega à substância negra compacta, onde pode ser convertida em dopamina (Rezac,2007). Foi demonstrado que a tolcapona e a entacapona aumentam a biodisponibilidade e o tempo de semi-vida da levodopa. A tolcapona e a entacapona reduzem ainda, as flutuações motoras dos doentes de Parkinson.

Anos mais tarde, a utilização de tolcapona foi bastante limitada pela FDA como resultado de várias mortes devido à necrose hepática em doentes não monitorados (Rezac,2007;Tugwell,2008). A sua utilização foi, por isso, restringida e requeria sempre a monitorização da função hepática (Ferreira,2010). Actualmente, a tolcapona já não é comercializado devido à sua hepatotoxicidade.

A entacapona é, actualmente, mais utilizada, porque não foi demonstrada hepatotoxicidade, mas apresenta um tempo de semi-vida mais curto, sendo menos potente. (Rezac,2007) Como efeitos secundários da entacapona podem ocorrer problemas motores e hipotensão ortostática, devido ao aumento da biodisponibilidade de levodopa; estes efeitos podem ser atenuados com a redução de dose de levodopa. Outros efeitos secundários incluem náuseas, vômitos, obstipação, diarreia, dor abdominal e uma coloração vermelho-acastanhada na urina (Rezac,2007). Em determinados pacientes verifica-se, ainda, sonolência; existem, também, alguns casos de sonolência súbita, descritos em pacientes com a terapêutica da entacapona associada com a levodopa. (Tugwell,2008)

### **3. INTERACÇÕES FARMACOLÓGICAS DOS ANTI-PARKINSÓNICOS MAIS ADMINISTRADOS EM PORTUGAL**

Os anti-parkinsónicos, para além de produzirem efeitos secundários problemáticos na terapêutica da DP, também possuem interacções farmacológicas relevantes. Como tal, deve-se ponderar em cada caso a relação benefício-risco relativamente à administração destes medicamentos e, analisar cuidadosamente todo o leque de medicamentos prescritos.

Segundo a FDA, entende-se por interacção medicamentosa, a “resposta farmacológica ou clínica à administração de uma associação de fármacos diferente da prevista face aos efeitos conhecidos dos dois agentes quando administrados isoladamente”. Todo o perfil de interacções associado a determinado medicamento, engloba apenas interacções com relevância e significado clínico.

As interacções podem ocorrer por um mecanismo de potenciação ou por antagonismo dos efeitos farmacológicos de cada um dos medicamentos.

As interacções podem, ainda, ser farmacodinâmicas ou farmacocinéticas. As interacções farmacodinâmicas ocorrem entre fármacos com acção farmacológica similar ou antagonista. Pode dever-se a um fenómeno de competição pelos mesmos receptores, ou pode ocorrer entre fármacos que actuam sobre os mesmos sistemas fisiológicos. Geralmente as interacções farmacodinâmicas verificam-se dentro de fármacos que pertencem à mesma classe.

As interacções farmacocinéticas ocorrem quando um fármaco altera a distribuição, por alteração da ligação às proteínas plasmáticas, por alteração do metabolismo, ou por alteração da excreção, modificando a sua biodisponibilidade. Este tipo de interacções não podem ser assumidas para todos os fármacos pertencentes à mesma classe, a não ser que esteja comprovado que têm as mesmas propriedades farmacocinéticas

Para a descrição das principais interacções dos medicamentos anti-parkinsónicos mais prescritos em Portugal utilizaram-se os dados disponibilizados pelo Sifarma 2000, programa informático da Associação Nacional das Farmácias (ANF). Estes dados,

segundo o Manual de Componente Profissional do Sifarma 2000, foram compilados utilizando como principal fonte de informação o Resumo de Características do Medicamento (RCM); basearam-se, ainda, de forma complementar noutras fontes de informação como Hansten and Horn's – Drug Interactions, Analysis and Management St Louis, Missouri: Facts and Comparisons; Micromedex® Healthcare Series, Thomson Healthcare; Stockley's Drug Interactions e PhP Pharmaceutical Press.

Os dados obtidos permitiram que o Sifarma 2000 estabelecesse os graus de gravidade das interações, assim como permitiram fundamentar os mecanismos de acção, elaborar as mensagens que em situação de atendimento na Farmácia Comunitária devem ser transmitidas ao doente, assinalar as situações em que o farmacêutico deve contactar o médico prescriptor e ainda obrigar ao registo de uma justificação para a conclusão do atendimento.

Cada interacção está, assim, relacionada com um grau de gravidade: grave, moderado e ligeiro.

**Grau grave** – está associado a administração simultânea de dois fármacos, que deve ser evitada ou que deve ser efectuada sob estreita monitorização, porque coloca a vida em elevado risco. A interacção é também referida como interacção grave quando a associação das duas substâncias activas é contra-indicada no RCM

**Grau moderado** – relaciona-se com um aviso que assume uma gravidade intermédia entre o grau grave e o grau ligeiro

**Grau ligeiro** – está associado a um aviso que deve ser entendido como uma chamada de atenção, como uma precaução a tomar. Constitui um aviso de carácter informativo a ter em conta quando se associam as duas substâncias activas.

Como se referiu anteriormente, no momento da dispensa de medicamentos na Farmácia Comunitária os farmacêuticos são alertados para os diferentes graus de importância das interacções farmacológicas e têm ao seu dispor mensagens que podem utilizar para estabelecer um diálogo com o médico prescriptor ou para informar o doente de eventuais riscos, da sintomatologia pertinente e de acções a desencadear. É uma orientação para o diálogo farmacêutico-doente, devendo ser assegurada a compreensão da informação, assim como a adesão a indicações destinadas a prevenir, minorar e ou mesmo evitar possíveis consequências perigosas associadas à interacção entre os medicamentos.

Tendo em atenção o elevado número de interacções assiladas no Sifarma 2000 optou-se por apresentar apenas as interacções graves e moderadas dos anti-parkinsónicos mais utilizados no ambulatório.

### **3.1-Interacções moderadas do Sinemet® - Carbidopa/Levodopa:**

O Sinemet®, principal medicamento utilizado na terapêutica da DP é composto por uma combinação de dois princípios activos, a carbidopa e a levodopa; esta combinação foi aprovada pela FDA em 1988. A levodopa é administrada com a carbidopa para aumentar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais.

Contudo, este medicamento apresenta interacções moderadas que se devem ter em consideração. Estão descritas no Sifarma 2000 (ANF) como principais interacções:

- **Carbidopa + Amifamprina (Firdapse®)**

A amifamprina deve ser dada com precaução em conjunto com a carbidopa que é um fármaco com efeitos atropínicos marcados. Pode ocorrer uma diminuição do efeito de ambos os fármacos

- **Levodopa + Amifamprina (Firdapse®)**

A amifamprina deve ser dada com precaução em conjunto com a levodopa que é um fármaco com efeitos atropínicos marcados, com potencial diminuição do efeito de ambos os fármacos

- **Levodopa + Asenapina (Sycrest®)**

A asenapina é um anti-psicótico e tem uma acção antagonista da dopamina, pelo que pode antagonizar os efeitos da levodopa que é um anti-parkinsónico, de suplementação dopaminérgica

- **Levodopa + Bromperidol (Impromen®)**

O bromperidol bloqueia os receptores da dopamina no cérebro, impedindo a acção terapêutica da levodopa, podendo produzir sintomas extrapiramidais

- **Levodopa + Bupropriom (Elontril®)**

O bupropriom é um antidepressivo que pode potenciar a manifestação de efeitos adversos e aumentar o risco de neurotoxicidade da levodopa

- **Levodopa + Ciamemazina (Ciazin®, Tercian®)**

A ciamemazina, neuroléptico, pode bloquear os receptores da dopamina a nível central, inibindo o efeito anti-parkinsonico da levodopa e podendo dar origem a efeitos extrapiramidais

- **Levodopa + Clorpromazina (Largactil®, Largatrex®)**

A clorpromazina, neuroléptico, pode bloquear os receptores da dopamina a nível central, inibindo o efeito anti-parkinsonico da levodopa e podendo dar origem a efeitos extrapiramidais

- **Levodopa + Férrio (citrato amoniacal) (Cobalti®, Ferriseltz®, Fortilac®)**

A associação do sal de ferro amoniacal, anti-anémico, com levodopa (anti-parkinsonico) pode originar redução da absorção gastrointestinal da levodopa, comprometendo a resposta terapêutica no parkinsonismo

- **Levodopa + Metoclopramida (Anauzam®, Primperam®, Reglan®)**

A associação da metoclopramida com levodopa pode resultar em antagonismo recíproco de efeitos (efeito antagónico ao nível dos receptores da dopamina) com aumento da incidência de efeitos extrapiramidais

- **Levodopa + Pimozida (Orap® Forte)**

A pimozida, neuroléptico, pode bloquear os receptores da dopamina a nível central, inibindo o efeito anti-parkinsoniano da levodopa e podendo dar origem a efeitos extrapiramidais

- **Levodopa + Pirissudanol (Pridana®)**

O pirissudanol diminui a actividade da levodopa

- **Levodopa + Sapropterina (Kuvan®)**

A sapropterina administrada concomitantemente com a levodopa pode aumentar os sintomas de excitação e de irritabilidade

- **Levodopa + Tacrina**

No parkinsonismo verifica-se, normalmente, um excesso de actividade colinérgica no corpo estriado, e, a tacrina com a sua acção colinérgica central, pode agravar a doença inibindo o efeito da levodopa

- **Levodopa + Tetrabenzina (Nitoman®, Revocon®, Tetmodis®)**

A toma de tetrabenzina deve ser feita com cuidado na presença de levodopa. A tetrabenzina inibe a acção da levodopa e, por sua vez, atenua o seu efeito farmacológico

- **Levodopa + Tiaprida (Corex®, Tiapridal®)**

A tiaprida, sendo um neuroléptico pode bloquear os receptores da dopamina a nível central, inibindo o efeito anti-parkinsoniano da levodopa e podendo dar origem a efeitos extrapiramidais

- **Levodopa + Tioridazina (Melleril®)**

A tioridazina é antagonista da dopamina podendo, por isso, antagonizar a acção farmacológica da levodopa, com perda do efeito terapêutico

- **Levodopa + Tolcapona (Tasmar®)**

Esta associação é indicada apenas na fase inicial da doença, porque o aumento da biodisponibilidade da levodopa pode originar efeitos secundários que tornem necessário reduzir a dose de levodopa

### **3.2- Interações moderadas de Stalevo® - Carbidopa/Levodopa/Entacapona**

Como as interações moderadas relativas à carbidopa e à levodopa, já estão referidas anteriormente, no caso de Stalevo®, que é composto pela levodopa, pela carbidopa e pela entacapona, só serão referidas as interações moderadas relativamente à entacapona. Para o Stalevo® mantêm-se todas as interações da carbidopa e da levodopa, previamente descritas.

A entacapona como inibidor da catecol-O-metiltransferase (COMT), é utilizada em combinação com a levodopa e carbidopa (Sinemet®) para terapêutica dos sintomas de “wearing-off” da DP; a entacapona ajuda a levodopa e a carbidopa a permanecer mais tempo no cérebro.

- **Entacapona + Adrenalina**

A entacapona inibe o metabolismo da adrenalina (simpaticomimético) por inibição da COMT aumentando o risco de taquicardia, de hipertensão e de arritmias

- **Entacapona + Amifamprina (Firdapse®)**

A amifamprina deve ser dada com precaução em conjunto com a entacapona, que é um fármaco com efeitos atropínicos marcadas, com potencial diminuição do efeito de ambos os fármacos

- **Entacapona + Asenapina (Sycrest®)**

A asenapina, como anti-psicótico, tem uma acção antagonista da dopamina, pelo que pode antagonizar os efeitos da entacapona

### **3.3- Interacções moderadas de Parlodel® - Bromocriptina, com outros medicamentos**

A bromocriptina pode interagir com diferentes fármacos, que incluem: anti-psicóticos, anti-depressivos, iMAOs, inibidores selectivos da recaptção da serotonina ou da noraepinefrina, anti-eméticos entre outros. Segundo, a classificação do Sifarma 2000, as interacções da bromocriptina são de carácter moderado e ligeiro.

Segundo o critério anteriormente assinalado descrevem-se as interacções moderadas.

- **Bromocriptina + Adrenalina**

A bromocriptina, inibidor da prolactina em associação com um simpaticomimético pode aumentar o risco de hipertensão e de taquicardia ventricular, provavelmente, por aditividade de efeitos farmacodinâmicos

- **Bromocriptina + Atosibano**

A bromocriptina, inibidor da prolactina em associação com um simpaticomimético pode aumentar o risco de hipertensão e taquicardia ventricular, provavelmente, por aditividade de efeitos farmacodinâmicos

- **Bromocriptina + Amifampridina (Fridapse®)**

A amifamprina deve ser dada com precaução em conjunto com a bromocriptina, que é um fármaco com efeitos atropínicos significativos, com risco de potenciar uma diminuição do efeito de ambos os fármacos

- **Bromocriptina + Clorpromazina (Largactil®)**

A bromocriptina em associação com a clorpromazina, apresenta antagonismo recíproco de efeitos, (anulam a acção farmacológica um do outro), diminuindo a eficácia de ambos. Em caso, de associação, não se deve interromper bruscamente a bromocriptina, porque há risco de desencadear síndrome maligno dos neurolépticos

- **Bromocriptina + Dobutamina**

A bromocriptina pode aumentar o risco de hipertensão e de taquicardia ventricular, provavelmente por aditividade de efeitos farmacodinâmicos

- **Bromocriptina + Dopamina**

A bromocriptina pode aumentar o risco de hipertensão e de taquicardia ventricular, provavelmente por aditividade de efeitos farmacodinâmicos

- **Bromocriptina + Etilefrina (Effortil®)**

A bromocriptina pode aumentar o risco de hipertensão e de taquicárdia ventricular, provavelmente por aditividade de efeitos farmacodinâmicos

- **Bromocriptina + Isoprenalina**

A bromocriptina pode aumentar o risco de hipertensão e de taquicárdia ventricular, provavelmente por aditividade de efeitos farmacodinâmicos

- **Bromocriptina + Miodrina (Gutron®)**

A bromocriptina pode aumentar o risco de hipertensão e de taquicárdia ventricular, provavelmente por aditividade de efeitos farmacodinâmicos

- **Bromocriptina + Noradrenalina**

A bromocriptina pode aumentar o risco de hipertensão e de taquicárdia ventricular, provavelmente por aditividade de efeitos farmacodinâmicos

- **Bromocriptina + Pseudoefedrina (Actifed®)**

A bromocriptina pode aumentar o risco de hipertensão e de taquicárdia ventricular, provavelmente por aditividade de efeitos farmacodinâmicos

- **Bromocriptina + Salbutamol (Ventilan®)**

A bromocriptina pode aumentar o risco de hipertensão e de taquicárdia ventricular, provavelmente por aditividade de efeitos farmacodinâmicos

### **3.4- Interações graves do Azilect® - Rasagilina**

A rasagilina é um inibidor da monoaminoxidase-B (iMAO-B). A rasagilina é utilizada para terapêutica da sintomatologia da DP. Muitos fármacos podem interagir com a rasagilina, incluindo antibióticos, antifúngicos, outros iMAO. Estas interações podem aumentar o risco de efeitos secundários ou aumentar o nível de rasigilina no sangue. Como as interações podem ser graves, podem colocar a vida em perigo, o médico deve ponderar a relação benefício-risco; o farmacêutico, em caso de dúvida, deve contactar o prescriptor e deve analisar a situação com o doente assegurando-se que o utente deve saber os cuidados a tomar.

- **Rasagilina + Amotriptilina (ADT®)**

A amitriptilina é um antidepressivo em que não está recomendado associar com a rasagilina, pertencente à classe iMAO, porque pode causar neurotoxicidade, convulsões ou síndrome serotoninérgica (hipertermia, hipertensão, mioclonus)

- **Rasagilina + Brimonidina (Alphagan®)**

A associação da rasagilina com anti-glaucomatosos e mióticos com brimonidina, não é recomendada porque pode precipitar uma crise hipertensiva grave

- **Rasigilina + Fenilefrina (Anucet®)**

A fenilefrina como simpaticomimético induz a libertação de norepinefrina e a rasagilina como iMAO potencia o efeito simpaticomimético da fenilefrina havendo o risco de desencadear uma crise hipertensiva

- **Rasigilina + Fluoxetina (Prozac®)**

A associação da rasigilina com um inibidor da recaptação da serotonina como a fluoxetina, não é recomendada, porque a rasigilina pode inibir o metabolismo da serotonina e induzir um síndrome serotoninérgico potencialmente grave.

Devem decorrer pelo menos catorze dias desde a interrupção da rasigilina e o início da toma da fluoxetina

- **Rasigilina + Fluvoxamina (Dumyrox®)**

A associação da rasigilina com um inibidor da recaptação da serotonina como a fluvoxamina, não é recomendada, porque a rasigilina pode inibir o metabolismo da serotonina e induzir um síndrome serotoninérgico potencialmente grave.

Devem decorrer pelo menos catorze dias desde a interrupção da rasigilina e o início da toma da fluvoxamina

- **Rasigilina + Imipramina (Tofranil®)**

A imipramina é um anti-depressivo, que em associação com um iMAO está contraindicada dado que pode causar neurotoxicidade, convulsões ou síndrome serotoninérgico

- **Rasigilina + Moclobemida (Aurorix®)**

A moclobemida não deve ser administrada com outros inibidores da MAO porque pode haver risco da sua inibição não selectiva e desencadear crises hipertensivas

- **Rasigilina + Morfina (MST®)**

A rasigilina, como iMAO, em associação com a morfina, opióide, não deve ser administrada concomitantemente, pelo risco de depressão do Sistema Nervoso Central que pode favorecer hipotensão, sedação profunda ou coma

- **Rasgilina + Petidina**

A rasgilina em associação com o opióide petidina pode resultar em reacções adversas graves como delírio, hiperpirexia, sudção excessiva, hipotensão e sedação profunda

- **Rasgilina + Pseudoefedrina (Actifed®)**

A pseudoefedrina, simpaticomimético, induz a libertação da norepinefrina, e a rasgilina como iMAO, potencia o efeito simpaticomimético da pseudoefedrina com risco de crise hipertensiva

- **Rasgilina + Timipramina (Surmontil®)**

A timipramina, antidepressivo em associação com a rasgilina está contraindicado, porque pode causar neurotoxicidade, convulsões ou síndrome serotoninérgico.

### **3.5 - Interações moderadas do Azilect® - Rasgilina, com outros medicamentos**

A rasgilina para além de poder desencadear interações graves com outros medicamentos, também pode desencadear interações de carácter moderado

- **Rasgilina + Buspirona (Ansiten®, Bulantil®, Buscalma®, Buspar®, Buspium®, Itagil®)**

A rasgilina, como iMAO, em associação com a buspirona que é um ansiolítico, não é recomendada, uma vez que pode ocasionar aumento da pressão arterial, por afinidade da buspirona para os receptores da serotonina

- **Rasagilina + Codeína (Casfen®, Codafen®, Codeisan®, Codipront®)**

A rasagilina, como iMAO-B, em associação com a codeína, que é um opióide, pode resultar em reacções adversas graves, como: agitação, rigidez, delírio, hiperpirexia, sudção excessiva, hipotensão e sedação profunda

- **Rasagilina + Dapoxetina (Priligy®)**

A rasagilina, como iMAO-B, actua sinergicamente com a dapoxetina (ISRS), aumentando a pressão arterial e suscitando excitação comportamental. Só se deve administrar dapoxetina 14 dias após descontinuar a rasagilina

- **Rasagilina + Di-hidrocodeína (Didor Continus®, Paracondina®)**

A associação da di-hidrocodeína e da rasagilina como iMAO, pode resultar em hipotensão e depressão excessiva do SNC

- **Rasagilina + Fenilalanina (Aminoplasmal Hepa®)**

A associação de rasagilina, como iMAO-B, com a fenilalanina que é um aminoácido, pode resultar em reacções adversas graves como: delírio, hiperpirexia, sudção excessiva, sedação profunda ou crise hipertensiva

- **Rasagilina + Fentanilo (Abstral®, Actiq®, Breakyl®, Durogesic®, Effentora®, Fentanil®)**

A associação da rasagilina, como iMAO-B, com o fentanilo que é um opióide, pode resultar em estimulação serotoninérgica excessiva ou aumento da acção farmacológica do fentanilo. Deve-se iniciar o tratamento com fentanilo 14 dias após terminar a rasagilina

- **Rasagilina + Hidrolisado cerebral porco (Cognicer®)**

A associação do hidrolisado cerebral de porco que é um psicoanaléptico, com a rasagilina, como iMAO não é recomendada, pelo risco de aditividade de efeitos

- **Rasagilina + Milnaceprano (Dolcipran®, Ixel®)**

A associação de milnaceprano, que é um antidepressivo, com a rasagilina, como iMAO-B, pode resultar em estimulação serotoninérgica excessiva, com consequente risco de síndrome serotoninérgica

- **Rasagilina + Prilindol (Implementor®)**

O prilindol, como simpaticomimético, induz a libertação de norepinefrina. A rasagilina, como iMAO-B, potencia o efeito simpaticomimético do prilindol, provocando risco de crise hipertensiva

- **Rasagilina + Tianeptina (Stablon®)**

A tianeptina inibe a recaptação da serotonina e os iMAOs, como a rasagilina interferem no metabolismo da serotonina, pode provocar o síndrome serotoninérgica que causa sintomas como: hipertensão, hipertermia, colapso e convulsões

- **Rasagilina + Tramadol (Azemdol®, Baltram®, Gelotralib®, Loniterol®, Paxilfar®, Theradol®, Tramal®, Zaldiar®, Zilpen®, Zytram®)**

O tramadol inibe a recaptação da noradrenalina e da serotonina. A associação do tramadol, com a rasagilina como iMAO, pode provocar o síndrome serotoninérgica havendo a possibilidade de originar sintomas como: hipertensão, hipertermia, colapso e convulsões

- **Rasagilina + Xilometazolina (Marexyl®, Otrifar®, Otrivina®)**

A associação da xilometazolina, que é um descongestionante nasal, com a rasagilina que é um agonista dopaminérgico, pode desencadear um aumento de efeitos hipertensivos

### **3.5- Interações moderadas de Requip® - Ropinirol**

O ropinirol é indicado para o tratamento da DP, em monoterapia ou associado à levodopa (períodos “off” ou flutuações “fim de dose” ou 2on-off”), contudo, apresenta interações moderadas.

- **Ropinirol + Asenapina (Sycrest®)**

A asenapina como anti-psicótico, tem uma acção antagonista da dopamina pelo que pode antagonizar os efeitos de ropinirole, anti-parkinsoniano antagonista da dopamina

- **Ropinirol + Enoxacina (Enoxor®, Vinone®)**

O ropinirol é metabolizado principalmente pela isoenzima CYP1a2 do citocromo p450, e sendo a enoxacina sua inibidora, verifica-se um aumento da concentração do ropinirol com risco potencial de efeitos adversos

- **Ropinirol + Estradiol (Qlaira®)**

Em doentes tratados com doses elevadas de estrogénios, observou-se o aumento das concentrações plasmáticas de ropinirol

- **Ropinirol + Fluvoxamina (Dumyrox®, Luvox®)**

A fluvoxamina inibe o metabolismo CYP1a2 do ropinirol, verificando-se o aumento dos seus níveis séricos, o que potencia o risco de sobredosagem; deve-se monitorizar o doente e, se necessário, reduzir as doses

- **Ropinirol – Rosoxacina (Eradacil®)**

A rosoxacina pode inibir o metabolismo do ropinirol e aumentar a sua concentração sérica. Deve-se considerar a potenciação das reacções adversas do ropinirol como náuseas, tonturas e sonolência.

#### **4. PRINCIPAIS CONTRA-INDICAÇÕES DOS ANTIPARKINSÓNICOS MAIS UTILIZADOS EM PORTUGAL**

Contra-indicação, segundo a FDA, constitui a descrição de uma situação na qual o fármaco não deve ser utilizado, porque apresenta um risco que pode ultrapassar o benefício.

As contra-indicações englobam todas as situações, estados fisiopatológicos, nas quais pelo menos uma substância activa constituinte do medicamento está contra-indicada, ou quando é necessária precaução na sua administração.

Também relativamente às contra-indicações utilizou-se a classificação de graus descrita no Manual da Componente Profissional do Sifarma 2000. Esta classificação utiliza como principal fonte de informação sobre contra-indicações o RCM, complementada e consolidada por outras fontes como o Martin Dale, e as monografias do DrugDex®, parte integrante do Micromedex® HealthCare Series.

Em situação de atendimento na Farmácia Comunitária o Sifarma 2000 propõe mensagens de alerta e acções com carácter orientador que podem ser analisadas com o doente.

Tal, como acontece nas interações medicamentosas e como já se referiu, no Sifarma 2000 a cada contra-indicação está associado um grau de gravidade.

- **Grau grave** – diz respeito a situações cujas potenciais consequências são graves: a) quando a utilização do medicamento pode colocar a vida em risco, ou quando há proibição da utilização da substância activa em determinado estado fisiopatológico; b) quando é referida como contra-indicação absoluta no RCM, ou quando uma das outras fontes de informação de suporte alerta para que essa substância activa não deva ser administrada em determinado estado fisiopatológico.

Nestas situações o Sifarma 2000, tal como para as interações, obriga a contactar o médico prescriptor e a registar uma justificação de forma a poder concluir o atendimento.

- **Grau moderado** – descreve situações em que a administração da substância activa pode desencadear consequências que tenham uma gravidade intermédia entre uma contra-indicação grave e uma contra-indicação ligeira
- **Grau ligeiro** – a administração da substância activa sugere que se tomem algumas precauções.

Tal como se optou em relação às interações, também se irão descrever, apenas, as contra-indicações, dos principais anti-parkinsónicos utilizados no ambulatório, que no Sifarma 2000 são classificadas como graves e moderadas.

**4.1 – Contra-indicações do Stalevo® e do Sinemet® -  
Carbidopa/Levodopa/Entacapona**

**4.1.1 – Contra-indicação grave:**

- A administração de entacapona está contra-indicada em doentes com feocromocitoma, porque ao aumentar a disponibilidade da dopamina, vai potenciar o risco de crise hipertensiva.

**4.1.2- Contra-indicações moderadas:**

- A administração de levodopa está contra-indicada na amamentação porque a levodopa distribui-se no leite materno e também porque inibe a secreção de prolactina, podendo interferir com a lactação
- A administração de levodopa está contra-indicada em doentes com cancro; a levodopa não deve ser utilizada em doentes com suspeita de lesões malignas na pele ou história de melanoma, dado que é susceptível de activar/reactivar um melanoma
- A administração de levodopa é contra-indicada em doentes com doença cardiovascular; a administração de doses elevadas de levodopa em doentes com doença cardiovascular grave deve ser feita com precaução pelo risco de desenvolver arritmias e agravar a patologia
- A administração de levodopa em situações de depressão ou psicose é contra-indicada porque pode causar alterações psíquicas, havendo o risco de agravamento das doenças pré-existentes ou de desencadear tendências suicidas

- A administração de levodopa em doentes com enfarte miocárdio recente é contra-indicada; na sequência de um enfarte de miocárdio, a levodopa deve ser administrada com precaução e sob rigorosa vigilância médica dado o risco de desenvolvimento de efeitos adversos a nível cardiovascular
- A administração de levodopa em doentes com glaucoma é contra-indicada, a levodopa deve ser usada com precaução em doentes com glaucoma de ângulo fechado porque pode aumentar a pressão intraocular e o efeito mediático, agravando a patologia existente
- A administração de levodopa durante a gravidez é contra-indicada, porque a levodopa revelou efeitos adversos no desenvolvimento fetal e pós-natal, em estudos animais. O risco potencial para os seres humanos é ainda desconhecido
- A administração de levodopa em doentes com insuficiência renal deve ser realizada com precaução, pelo risco de acumulação do fármaco no organismo, com consequente manifestação de toxicidade e de agravamento da retenção urinária
- A administração de levodopa em doentes com úlcera gastroduodenal ou gastrite deve ser realizada com precaução porque pode provocar hemorragias a nível do tracto gastrointestinal e agravar a patologia existente
- A administração da levodopa em doentes com diabetes mellitus tipo 2 está contra-indicada; a levodopa pode provocar alterações dos níveis de glucose no sangue por interferir com a libertação de insulina
- A administração da entacapona em doentes com insuficiência hepática está contra-indicada; a entacapona deve ser usada com precaução em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada porque o seu metabolismo fica retardado o que leva ao aumento dos níveis séricos

- A administração de entacapona durante a gravidez não é recomendada porque não há experiências de administração a mulheres grávidas
- A administração de entacapona está contra-indicada na amamentação porque em estudos animais, a entacapona foi excretada no leite materno e, a segurança da sua utilização em humanos não está estabelecida.

#### **4.2-Contra-indicações do Parlodel® - Bromocriptina**

No caso do Parlodel não estão descritas no Sifarma 2000 contra-indicações graves.

##### **4.2.1 – Contra-indicações moderadas**

- A administração da bromocriptina está contra-indicada com o consumo de álcool, porque pode diminuir a tolerância ao fármaco e aumentar a incidência de efeitos adversos
- A administração da bromocriptina em doentes com doença cardiovascular deve ser realizada com precaução, pela maior susceptibilidade a efeitos adversos cardíacos e ao descontrolo da pressão arterial
- A administração da bromocriptina não é recomendada em situações de depressão, porque pode causar perturbações psíquicas, como confusão, alucinações e delírio, o que irá agravar o estado depressivo
- A administração da bromocriptina é contra-indicada durante a gravidez, porque a bromocriptina, como inibidor da prolactina, atravessa a placenta; deve ser ponderada a relação risco/benefício

- A administração da bromocriptina é contra-indicada, pelo possível agravamento da patologia pré-existente, em doentes com hipertensão não controlada, com perturbações hipertensivas da gravidez e com hipertensão no pós-parto.

### **4.3-Contra-indicações do Azilect® - Rasagilina**

Para o Azilect estão descritas no Sifarma 2000, contra-indicações graves, moderadas e ligeiras

#### **4.3.1 – Contra-indicação grave**

- A administração de rasagilina está totalmente contra-indicada em doentes com insuficiência hepática grave ou moderada; só deve ser administrada, com precaução, a doentes com insuficiência hepática ligeira

#### **4.3.2 – Contra-indicações moderadas**

- A administração de rasagilina deve ser administrada com precaução durante a gravidez, por não existirem dados disponíveis sobre os efeitos no feto
- A administração da rasagilina durante a amamentação é contra-indicada; estudos indicam que esta substância inibe a secreção da prolactina e pode inibir a lactação; desconhece-se se é excretada no leite materno.

#### **4.4 - Contra-indicações do Requip® comprimidos libertação prolongada – Ropinirol**

Para o Requip o Sifarma 2000 assinala contra-indicações graves, moderadas e ligeiras.

##### **4.4.1 – Contra-indicações graves:**

- A administração de ropinirol é contra-indicada durante a amamentação porque, ao inibir a secreção da prolactina, pode inibir a lactação
- A administração de ropinirol é contra-indicada durante a gravidez, porque não foram feitos estudos que demonstrem o efeito da sua administração em seres humanos; estudos em animais provaram existir toxicidade reprodutiva.

##### **4.4.2 – Contra-indicações moderadas:**

- O ropinirol deve ser utilizado com precaução em doentes cardiovasculares, porque pode exarcebar a doença pré-existente
- Em doentes com idade superior a 65 anos, a eliminação de ropinirol é menor; por este facto há que ter cuidado na prescrição das dosagens que devem ser administradas de forma gradual
- O ropinirol deve ser utilizado com cuidado em doentes hipotensos devido ao aumento do risco de hipotensão postural
- Como o ropinirol é extensamente metabolizado a nível hepático, há que tomar precauções em doentes com insuficiência hepática

- O ropinirol está contra-indicado em doentes com insuficiência renal porque, nesses casos, a segurança não foi estabelecida
- Doentes psicóticos só devem ser tratados com agonistas dopaminérgicos se se concluir que os benefícios são superiores ao risco de se exacerbarem as perturbações.

## **5- PARA O FUTURO - DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO PARA A DOENÇA DE PARKINSON**

### **5.1- Opicapone**

O laboratório português de Indústria Farmacêutica, Bial, assinou um contrato de licenciamento exclusivo com a empresa farmacêutica japonesa, Ono Pharmaceutical Co., Ltd, com o objectivo do desenvolvimento e da comercialização, de um novo fármaco para a Doença de Parkinson, o opicapone. A empresa japonesa Ono Pharmaceutical Co., Ltd, realiza investigação orientada para o desenvolvimento de medicamentos inovadores em áreas específicas.

O opicapone encontra-se na Fase III de ensaios clínicos (2013), fase em que se realizam testes confirmatórios com o objectivo de provar a eficácia e determinar a tolerabilidade e a segurança do futuro medicamento.

Este medicamento, enquanto inibidor da COMT, está a ser desenvolvido enquanto adjuvante da levodopa, fármaco que ainda apresenta a maior eficácia na terapêutica sintomática da Doença de Parkinson.

Após finalizados os ensaios clínicos da Fase III, seguir-se-á o registo junto das autoridades regulamentares e a posterior aprovação para introdução no mercado.

O opicapone deverá terminar a última fase de ensaios clínicos, Fase III, no início de 2014, de forma a cumprir a previsão de entrada no mercado, para comercialização, em 2015.

A molécula com o nome de código BIA 9-1067 foi patenteada em 2005. Actualmente o fármaco tem o nome de opicapone.

Os doentes de Parkinson, com a evolução da doença, desenvolvem o fenómeno “wearing-off”, deterioração de fim de dose, em que a duração do efeito da levodopa é diminuída. A utilização de terapêutica adjuvante, tem como objectivo, responder ao fenómeno “wearing-off”, para aumentar ou manter o efeito da levodopa.

Como se referiu no capítulo 2. os inibidores da COMT têm sido amplamente utilizados para prolongar a duração dos efeitos benéficos exercidos pela levodopa na sintomatologia da doença de Parkinson.

Nos estudos clínicos e segundo a Bial, o opicapone deverá garantir uma resposta mais eficaz que os outros adjuvantes da levodopa no tratamento da Doença de Parkinson. O opicapone, comparativamente com outras moléculas, demonstrou um maior aumento na exposição sistémica à levodopa e demonstrou uma longa duração na inibição da COMT, em toma única diária.

## **6 – OUTRAS TERAPÊUTICAS**

### **6.1 – TERAPÊUTICA HOMEOPÁTICA NA DOENÇA DE PARKINSON**

Actualmente, a adesão à terapêutica homeopática está a aumentar, em muitos casos, pelos bons resultados obtidos, e porque esta terapêutica alternativa não apresenta as interacções e os efeitos secundários, por vezes graves, a curto ou a longo prazo, que a maioria dos medicamentos da alopatia induzem.

Para a DP podem utilizar-se preparações obtidas a partir de um cogumelo, o *Agaricus muscarius* e de uma trepadeira, *Gelsemium sempervirens*.

#### **6.1- *Agaricus muscarius* (*Amamita muscaria*; Amamita mata-moscas; cogumelo falso; *Amanitaceae*)**

O *Agaricus muscarius* é um cogumelo das regiões temperadas, com cor vermelha-alaranjada luminosa e com pintas regulares de flocos brancos; distingue-se do cogumelo verdadeiro (*Amamita caesarea*) pelas pequenas lâminas e pelo pé branco.

A tintura-mãe é preparada a partir do cogumelo inteiro, fresco.

A muscarina é o principal constituinte com acção farmacológica. A muscarina, em pequenas quantidades, actua como parassimpaticomimético.



Fig.4 – Representação ilustrativa do cogumelo *Agaricus muscarius*, imagem retirada no site: [http://micologiananet.blogspot.pt/2010\\_06\\_01\\_archive.html](http://micologiananet.blogspot.pt/2010_06_01_archive.html)

Observações clínicas realizadas, que enriquecem os dados de farmacologia, confirmam a acção de *Agaricus muscarius*, fundamentalmente ao nível do Sistema Nervoso e do Sistema Muscular.

O *Agaricus muscarius* actua como parassimpaticomimético atenuando:

1. Os espasmos musculares, que se traduzem em tiques da face, nistagmos, torcicolos; movimentos com contracção dos membros;
2. Os espasmos de origem medular, contraturas raquidianas dolorosas e agravadas pela anteroflexão;
3. Os espasmos do tórax com constrição, opressão e tosse espasmódica.

O *Agaricus muscarius* também tem acção farmacológica, como parassimpaticomimético, nos sintomas de deterioração neurológica e muscular, na agitação eufórica desordenada, na atitude depressiva, nos distúrbios de comportamento e de carácter.

Estas acções, face aos sintomas e aos sinais da DP, podem constituir uma terapêutica alternativa aos fármacos referidos no capítulo 2.

#### **6.1.1.1 - Principais indicações clínicas do *Agaricus muscarius***

Descrevem-se, em seguida, algumas indicações clínicas relacionadas com a terapêutica sintomática e os sinais da DP.

##### **6.1.1.1.1 - Distúrbios do comportamento**

As preparações homeopáticas podem ser utilizadas nos distúrbios intelectuais - do comportamento e do carácter - nos tiques, nos fenómenos espasmódicos e nos movimentos involuntários.

##### **6.1.1.1.2 - Angiologia**

O *Agaricus muscarius* pode ser usada no tratamento de parestesia

### **6.1.1.1.3 – Neurologia**

Os produtos retirados deste cogumelo estão também indicados para a terapêutica de diversos tipos de tremores e de situações que necessitam de analgésicos como: dores de coluna, contraturas raquidianas, dores pseudo-anginosas e síndromes neuroalgiodistróficas.

### **6.2- *Gelsemium sempervirens***

A *Gelsemium sempervirens* é uma planta trepadeira, da família *Loganacea* também conhecida como Jasmim Amarelo, nativa do sul dos Estados Unidos de América. Foi utilizada, inicialmente, para tratamento de nevralgias. Na terapêutica homeopática a tintura-mãe é extraída da raiz da planta. Esta planta contém três alcalóides: a gelsemina (principal princípio activo), a gelseminina e o semperverino. Possui, ainda, o ácido gelsémico, que se encontra cristalizado e inerte.

No animal, os alcalóides da tintura-mãe actuam ao nível do Sistema Nervoso, fixando-se nos receptores colinérgicos do tipo muscarínicos e do tipo nicotínicos.

Nos EUA, a gelsemina e os extratos de *Gelsemium sempervirens* foram empregues como antinevrálgicos, analgésicos e antiespasmódicos (nevralgias faciais e dentárias).

A sua utilização terapêutica clássica, permaneceu muito limitada devido à elevadíssima toxicidade provocada pelos alcalóides.

Uma monografia publicada, em 1862, pelo Doutor E.H. Hale relata as numerosas experimentações feitas em parceria com o seu colaborador Doutor Douglas, e os resultados da introdução deste medicamento na prática homeopática. A experimentação, mostra uma acção patogénica sobre o Sistema Nervoso, com uma primeira fase de excitabilidade, de tremores, de câibras e de descoordenação motora; uma segunda fase induz parastésias, prostração e astenia intensas.

## GELSEMIUM

*Gelsemium sempervirens*



Fig. 5 – Representação ilustrativa da trepadeira *Gelsemium sempervirens*, imagem retirada do site: <http://homeopathyplus.com.au/gelsemium-gels/>

### **6.1.2.1- Principais indicações clínicas para prescrição de *Gelsemium sempervirens***

Para os defensores e utilizadores da homeopatia a *Gelsemium sempervirens* está indicada nas seguintes situações:

#### **6.1.2.1.1 – Infectologia**

Os alcaloides em preparações homeopáticas estão indicados para a gripe e síndromes gripais, porque este medicamento constitui uma terapêutica para sintomas como febre, tremor, prostração, congestão cefálica, fadiga, sensação de pernas cansadas.

Há também indicação para situações como: paralisias, paralisias motoras localizadas de origem viral, paralisias faciais.

**6.1.2.1.2 - Neurologia**

A *Gelsemium sempervirens* em doses homeopáticas está indicada para cefaleias e enxaquecas, distúrbios geralmente acompanhados por apatia e por prostração. É também útil na terapêutica de neuropraxias (paralisias) consecutivas a uma compressão prolongada ou a uma distensão. Os extratos de *Gelsemium sempervirens* também se podem utilizar para tremores aumentados pela emotividade e para o tratamento de miastenias.

**6.1.2.1.3 – Distúrbios do comportamento**

Os medicamentos homeopáticos à base de *Gelsemium sempervirens* podem ser utilizados em distúrbios do comportamento como medo por antecipação, distúrbios da memória, tremores. São indicados, ainda, para estados de ansiedade, para transtornos por choques afectivos ou emocionais intensos e para insónias.

## **6.2 - Cirurgia-Deep Brain Stimulation (DBS)**

Actualmente, em Portugal, a cirurgia – Deep Brain Stimulation, constitui uma das grandes alternativas terapêuticas na Doença de Parkinson, porque reduz os sintomas e melhora a qualidade de vida. Os doentes com sintomas mais severos, como tremor, rigidez muscular e lentidão de movimentos, ao terem sido submetidos a uma cirurgia específica, que utiliza um sistema de estimulação cerebral profunda, melhoraram bastante a sua qualidade de vida.

Segundo, o Professor Doutor Rui Vaz, neurocirurgião e director do Serviço de Neurocirurgia do Hospital de São João do Porto, “ esta terapia inovadora administra, de forma segura e eficaz, estimulação eléctrica às estruturas do cérebro que controlam a função motora. A estimulação eléctrica, alimentada por um neuroestimulador, é normalmente administrada ao núcleo subtalâmico”. Este clínico também refere que “os fortes candidatos à utilização desta tecnologia inovadora são os doentes que se encontram numa fase avançada da doença. A cirurgia para o tratamento da DP permite que estes doentes possam retomar muitas das actividades diárias e melhorar a qualidade de vida, ao reduzir a intensidade dos sintomas em cerca de 70%”.

As intervenções realizadas permitem encarar com optimismo esta via de tratamento para a Doença de Parkinson.

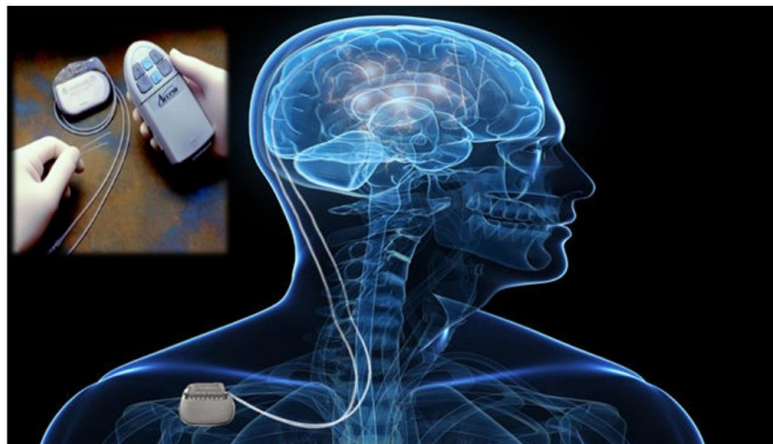


Fig.6 – Representação ilustrativa da cirurgia Deep Brain Stimulation (DBS), montagem de imagens retiradas nos sites: <http://www.examiner.com/article/deep-brain-stimulation-has-great-success-for-treating-major-depression> , <http://bme240.eng.uci.edu/students/06s/cwlee/Future.htm>

## Conclusão

A Doença de Parkinson com uma elevada prevalência é um dos grandes problemas de Saúde Pública a nível mundial, que afecta particularmente a população mais idosa. É uma doença cuja origem não está completamente esclarecida e para a qual ainda não foi possível estabelecer parâmetros que sinalizem a cura. Com base na realização desta dissertação, pode-se concluir que com a Farmacoterapêutica os sinais e a sintomatologia da Doença de Parkinson têm sido vincadamente atenuados e retardados. Ao longo dos séculos XX e XXI, houve e continua a haver um forte investimento na investigação de novos medicamentos. Fundamentalmente com a utilização da levodopa assistiu-se a um assinalável aumento da qualidade de vida e da esperança média de vida dos doentes com Parkinson.

Paralelamente, novas terapêuticas têm sido utilizadas, sendo de destacar a homeopatia em estadios muito iniciais e a cirurgia - Deep Brain Stimulation em fases mais avançadas.

A Farmacoterapia, contudo, continua a ser a forma de intervenção mais usual e mais eficaz para evitar o agravamento dos sintomas.

Com base na realização desta dissertação, verifica-se que, quer as graves interacções medicamentosas quer as graves contra-indicações das substâncias activas anti-parkinsónicas justificam que na Farmácia Comunitária o doente seja alertado, esclarecido, securizado, em suma, seja apoiado científica e afectivamente pelo farmacêutico. Verifica-se ainda, que a utilização de medicamentos anti-parkinsónicos é, sem dúvida, uma das situações em que é fundamental e de grande pertinência a cooperação entre os médicos que acompanham e os farmacêuticos da Farmácia Comunitária que, em muitos casos, quase diariamente, contactam com os doentes.

A Farmacoterapêutica em permanente evolução e a cooperação saudável entre vários profissionais de saúde são pilares fundamentais para um combate mais eficaz e mais humanizado da Doença de Parkinson, dando mais “Anos à Vida” e mais “Vida aos Anos” (Organização Mundial da Saúde).

## Bibliografia

- Andrade, L.A.F., Ferraz, H.B. (1997). Inibição enzimática e tratamento da doença de Parkinson. *Revista Neurociência*, 1, pp.27-33
- Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson (Lisboa)
- Bosboom, J. (2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease, *journal neural transmission*, pp.1303-1315
- Dale, M. [*et al.*] (2008). Doenças Neurodegenerativas. In: Santos, R. (6ª edição) *Farmacologia*. Elsevier pp.517-521
- Ferraz, H. (2004) Dopamine Agonists on Parkinson's Disease Treatment. *Revista de Neurociências* volume 12 – nº4 Out./Dez. 2004
- Ferreira, J. et al (2010). A Double-blind, Randomized, Placebo and Active-Controlled Study of Nebicapone for the Treatment motor Fluctuation in Parkinson's Disease, *neuroscience & therapeutics*, 36, pp. 337-347
- Goodman, L.S. e Gilman, A. (2005). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eleventh Edition, Mc Graw-Hill, pp. 411-419
- Guldberg, H.C., Marsden, C.A. (1975). Catechol-o-methyl transferase: pharmacological aspects and physiological role. *Pharmacological reviews*, 27 pp.135-206
- Huang, Y. (2004). Genetic contributions to Parkinson's disease, *brain research reviews*, 46, pp.44-70
- Lermouth, D.A., Kiss, L.E., Soares-da-Silva, P. (2010). The chemistry of catechol-o-methyltransferase inhibitors. *International review neurobiology*, 95, pp.119-162
- Levy, A. e Ferreira, J. (2003). *Doença de Parkinson: Manual Prático*. Lisboa, Lidel
- Limogni, J. C. P. (2001). Principais sintomas, causas e formas clínicas. In: Limogni, J.C.P. *Conhecendo melhor a doença de Parkinson: uma abordagem multidisciplinar com orientações práticas para o dia-a-dia*. São Paulo, Plexus editora, pp.14-15

Mannisto, P.T. [*et al.*] (1999) Catechol-o-methyl transferase (COMT) : biochemistry molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitor, *pharmacological reviews*, vol.51, nº4

Mannisto, P.T. [*et al.*] (1994) Clinical potential of catechol-o-methyltransferase inhibitors as adjuvants in Parkinson's Disease. *CNS drugs*, 1, pp. 172-179

Manual da Componente Profissional (Sifarma 2000) - ANF

Mattos, J. (1999). Novos Agonistas Dopaminérgicos, *Arq. Neuropsiquiatria* 57 (2-A): pp.329-332

Lewis P. Rowland, Hiram Houston Merritt (2005) *Merritt's Neurology*. 11th edition, Lippincott Williams & Wilkins

Nutt, J.G., Fellman, J.H. (1984). Pharmacokinetics of Levodopa. *Clinical Neuropharmacology*, 7, pp.35-49

Outeiro, T. (2009). *Jornal de ciência, tecnologia e empreendimento*. Dopamina e Parkinson – cientistas portugueses e norte-americanos revelam pistas moleculares

Phawa, R. [*et al.*] (2006). Practise parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology, 66, pp.983-995

Prontuário Terapêutico nº11, 2013 - Infarmed

Rezac, M. (2007). Current Pharmacotherapeutic Treatment Options in Parkinson's Disease, pp.214-222

Rodrigues, M. Campos, L.C. (2006). Estratégia para o tratamento com levodopa na doença de Parkinson, *revista analítica*, nº23, Junho/Julho, pp.44-51

Scottish intercollegiate guidelines network. 2010. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's Disease: a national clinical guideline, nº113

Tugwell, C. (2008). *Parkinson's Disease in Focus*. USA, Pharmaceutical Press

Sites consultados:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001762/>

<http://www.parkinson.pt>

<http://www.cienciahoje.pt/index.php?oid=34732&op=all#>

[http://www.bial.com/pt/noticias\\_e\\_eventos.12/bial\\_licencia\\_novo\\_medicamento\\_parkinson.a246.html](http://www.bial.com/pt/noticias_e_eventos.12/bial_licencia_novo_medicamento_parkinson.a246.html)

[http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/utentes/doencas\\_neurologicas/cirurgia\\_reduz\\_sintomas\\_dos\\_doentes\\_de\\_parkinson](http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/utentes/doencas_neurologicas/cirurgia_reduz_sintomas_dos_doentes_de_parkinson)

<http://www.tocris.com/pharmacologicalBrowser.php?ItemId=4993&researchArea=128845#.UpVS5MRdXuJ>

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a601236.html>

<http://parkinsons-disease.emedtv.com/bromocriptine/drug-interactions-with-bromocriptine.html>

<http://www.manualmerck.net.html>

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a601236.html>

<https://www.michaeljfox.org/>

[http://www.pdf.org/pubs\\_scientists](http://www.pdf.org/pubs_scientists)

[http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=7894&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7894&tipo_doc=rcm)

**ANEXO 1.****Medicamentos anti-parkinsonianos disponíveis em Portugal segundo o Prontuário Terapêutico nº11 (2013)**

<b>Substância activa</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Dosagem/composição</b>
<b>Biperideno</b>	Akineton	2mg; 5mg/mL
	Akineton Retard	4mg
<b>Tri-hexifenidilo</b>	Artane	2mg, 5mg
<b>Levodopa + Benserazida</b>	Madopar	100+25mg; 200+50mg
<b>Levodopa + Carbidopa</b>	Ledopsan	100+25mg; 250+25mg
	Sinemet 25/100	100+25mg;25+250mg
	Sinemet SR	200+50mg
<b>Levodopa + Carbidopa + Entacapone</b>	Stalevo®	50+12,5+200mg
		100+25+200mg
		150+37,5+200mg
		200+50+200mg
<b>Bromocriptina</b>	Parlodel®	2,5mg;5mg;10mg
<b>Mesilato de di-hidroergocriptina</b>	Striatal®	20mg
<b>Pergolida</b>	Pergolida®	0,25mg;0,5mg;2mg
	Permax®	2mg;4mg;8mg
<b>Rasagilina</b>	Azilect®	1mg
<b>Selegina</b>	Xilopar®	1,25mg
	Jumex®	5mg
<b>Entacapone</b>	Comtan®	200mg
<b>Amantadina</b>	Parkadina®	100mg

