

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Felipe de Giacco Elias
Tamyres Alves Gomes

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS E USO DA LEVODOPA NO
TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA
ABORDAGEM COMPARATIVA

São Paulo
2015

Felipe de Giacco Elias
Tamyres Alves Gomes

**Agonistas dopaminérgicos e uso da levodopa no tratamento da
doença de Parkinson: uma abordagem comparativa**

Trabalho de Conclusão de curso
apresentado ao curso de biomedicina
do Centro Universitário São Camilo,
orientado pelo Prof^a. Dra. Ana Yara
Serrano Gomes como requisito parcial
para obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

São Paulo
2015

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Elias, Felipe de Giacco

Agonistas dopaminérgicos e uso da levodopa no tratamento da doença de Parkinson: uma abordagem comparativa / Felipe de Giacco Elias, Tamyres Alves Gomes. -- São Paulo : Centro Universitário São Camilo, 2015.

63 p.

Orientação de Ana Yara Serrano Gomes

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2015.

1. Agonistas dopaminérgicos 2. Levodopa 3. Terapêutica 4. Doença de Parkinson I. Gomes, Tamyres Alves II. Gomes, Ana Yara Serrano III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 615.19

Felipe de Giacco Elias
Tamyres Alves Gomes

**AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS E USO DA LEVODOPA NO
TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA
ABORDAGEM COMPARATIVA**

São Paulo, 30 de outubro de 2015

Ana Yara Serrano Gomes

Roberta de Medeiros

Edgar Julian Paredes Gamero

ELIAS, Felipe de Giacco; GOMES, Tamyres Alves. **AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS E USO DA LEVODOPA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON: UMA ABORDAGEM COMPARATIVA**. 2015. 65 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

Com o aumento da idade média das pessoas, estima-se um aumento na incidência da Doença de Parkinson (DP). Em 2020, é previsto que cerca de 40 milhões de pessoas sejam portadoras da doença. A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva que resulta da morte de neurônios dopaminérgicos, sem cura, apenas tratamento. Há uma grande variedade de medicações que podem ser fornecidas para o portador a fim de tratar esta doença, mas sabe-se que todas elas, por se tratar de uma doença neurodegenerativa a quantidade de neurônios saudáveis é cada vez menor já que este tecido não se regenera, com o tempo de uso não é mais observado o efeito farmacêutico esperado, diminuindo a qualidade de vida dos portadores. A escolha de tratamento é sempre uma grande dúvida na hora de tratar um paciente devido às particularidades de cada uma das drogas, como os eventos adversos e o tempo médio de eficácia. A levodopa, usada em combinação com um inibidor da dopa descarboxilase (DDC), é o tratamento mais eficaz, entretanto o paciente apresenta quadros de discinesias e *wearing off*, prejudicando a qualidade de vida do paciente. Quando temos a associação de levodopa, inibidor da DDC e entacapona, pode ser observado uma diminuição das complicações motoras, devido a diminuição na dose da levodopa. Os agonistas dopaminérgicos estão sendo preconizados no tratamento da DP por apresentarem eficácia e menos eventos adversos, principalmente em fases iniciais e, quando for necessário, a levodopa com o inibidor da DDC é introduzido no tratamento, fazendo com que sua dose seja reduzida, diminuindo as complicações que ela apresenta.

Palavras chave: Agonistas dopaminérgicos, Levodopa. Terapêutica; Doença de Parkinson.

ELIAS, Felipe de Giacco; GOMES, Tamyres Alves. **DOPAMINE AGONISTS AND LEVODOPA USE IN THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE: AN COMPARATIVE APPROACH**. 2015. 65 f. TCC (Graduation in Biomedicin) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

With increasing of the global life expectancy, it is estimated an increase in the incidence of Parkinson's disease (PD). In 2020, it is predicted that about 40 million people will be carriers of the disease. PD is a progressive neurodegenerative disease that results in the death of dopaminergic neurons, without curing, only treatment. There's a variety of drugs that can be used to treat this disease, but for being a neurodegenerative disease the amount of healthy neurons is shrinking since this tissue does not regenerate, it is known that they all, in long-term use, is no longer observed the expected pharmaceutical effect, reducing the quality of life of patients. The choice of treatment is always a big question to treating a patient due to the particularities of each of the drugs, such as adverse events and the mean duration of effectiveness. Levodopa, used in combination with a dopa decarboxylase inhibitor (DDC), is the most effective treatment, but the patient can have dyskinesias and wearing off, decreasing the quality of life of patients. The combination of levodopa, entacapone and a DDC inhibitor results in a decrease of motor complications, due to a decrease in levodopa dose. Dopaminergic agonists are being recommended in the treatment of PD by presenting efficacy and fewer adverse events, especially in the initial phases and, when necessary, levodopa with DDC inhibitor is introduced into the treatment, resulting in a dose reduction, decreasing complications.

Keywords: *Dopaminergic agonists. Levodopa. Therapy. Parkinson's Disease.*

Lista de Gráficos

- Gráfico 1 - Perfis de levodopa plasmática usando estratégias de dose. Pacientes apresentavam reaparecimento de sintomas devido ao *wearing off* causado pelo (A) aumento da dose diária; (B) aumentando a frequência de dose da levodopa..... 29
- Gráfico 2 - Perfis de levodopa plasmática usando levodopa/carbidopa/entacapona x levodopa/carbidopa. Tratamento com levodopa/carbidopa/entacapona 3 vezes ao dia aumenta de modo significativo as quedas plasmáticas da droga comparadas ao grupo levodopa/carbidopa 30
- Gráfico 3 - Eficácia da levodopa/Dopa descarboxilase e entacapona em terapia em curto prazo. Este tratamento pode melhorar o controle funcional determinado pela escala UPDRS (total/motor/atividades da vida diária (ADL)) quando comparadas ao grupo placebo durante 6 meses. 30
- Gráfico 4 - Eficácia da levodopa/dopa descarboxilase e entacapona em tratamento em longo prazo. Mostrou-se funcional depois de 3 anos de uso da associação 32
- Gráfico 5 - Variação na escala de qualidade de vida da DP ao decorrer da pesquisa 45
- Gráfico 6 - Porcentagem de pacientes apresentando complicações dopaminérgicas 46

Gráfico 7 - Média da mudança na pontuação na escala UPDRS em cada uma das visitas desde a visita inicial até o fim do período de manutenção, observando uma grande variação entre os dois grupos.....	48
Gráfico 8 - Média da mudança na pontuação na escala UPDRS (focada nas atividades da vida diária (ADL)) em cada uma das visitas desde a visita inicial até o fim do período de manutenção, observando uma grande variação entre os dois grupos	48
Gráfico 9 - Proporção dos participantes livres de discinesias em ambos os grupos (em anos)	49
Gráfico 10 - Pontuação na escala das atividades diárias da vida e da função motora da escala UPDRS (em semanas).....	50
Gráfico 11 - Mudanças na pontuação da escala de Parkinson entre o grupo piribedil e o grupo placebo durante 12 semanas de uso	52

Lista de Quadros

Quadro 1 - Localizações anatômicas principais dos receptores dopaminérgicos dos grupos D1 (D1 e D5) e D2 (D2, D3, D4)	21
Quadro 2 - Estágios e sua respectiva correlação da escala HY.....	26
Quadro 3 - Eventos adversos mais comuns associados ao uso da terapia com levodopa/inibidores da dopa descarboxilase e entacapona.	31
Quadro 4 - Afinidade dos agonistas dopaminérgicos	35
Quadro 5 - Farmacocinética da levodopa e dos agonistas dopaminérgicos	36
Quadro 6 - Incidência (em %) dos eventos adversos comuns reportados entre os grupos (ocorridos com ao menos 8% ou com uma diferença maior que 5% entre os dois grupos).....	42
Quadro 7 - Eventos adversos (nº/%) reportados por 10 ou mais participantes em ambos os grupos	43

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação da via dopaminérgica do sistema nigroestriatal	15
Figura 2 - Representação química das catecolaminas (DA/NE/EPI).....	16
Figura 3 - Representação química da tirosina.....	16
Figura 4 - Biossíntese das catecolaminas	17
Figura 5 - Neurotransmissão dopaminérgica.....	18
Figura 6 - Metabolismo das catecolaminas	20
Figura 7 - Subtipos de receptores dopaminérgicos	21
Figura 8 - Diferenciação da atuação normal/na DP da DA.....	22
Figura 9 - Esquema simplificado da organização do sistema motor extrapiramidal e dos efeitos que ocorrem da doença de Parkinson. ...	23
Figura 10 - Reação de Fenton.....	24
Figura 11 - Estrutura química da levodopa	27
Figura 12 – Representação da estrutura química dos agonistas dopaminérgicos ergolínicos	33
Figura 13 – Estrutura química do Ácido lisérgico	34
Figura 14 - Representação das estruturas químicas dos agonistas dopaminérgicos não ergolínicos	34
Figura 15 - Representação da oxidação da dopamina mostrando uma possível formação de radicais livres	38

Lista de Abreviaturas

AC Adenilato Ciclase

ACh Acetilcolina

ADL Escala das atividades da vida diária

AMPC Adenosina Monofosfato Cíclico

BHE Barreira Hemato Encefálica

COMT catecol-O-metil transferase

DA Dopamina

DAT Transportador de dopamina

DDC Dopa Descarboxilase

DP Doença de Parkinson

EPI Epinefrina

HY Escala de Hoehn e Yahr

MAO Monoamina Oxidase

MPP+ Metilfenilpiridina

MPTP Metilfeniletrahidroperina

NE Norepinefrina

PIP₂ Fosfatadilinositol

UPDRS Escala Unificada de Avaliação da Doença De Parkinson

VMAT Transportador de monoaminas vesicular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
3 METODOLOGIA.....	14
4 DESENVOLVIMENTO	15
4.1 A DONÇA DE PARKINSON: ASPECTOS GERAIS	15
4.2 VIA DOPAMINÉRGICA	16
4.3 ESCALAS DE CLASSIFICAÇÃO DA DP	25
4.4 TRATAMENTO	27
4.4.1 LEVODOPA.....	27
4.4.2 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS	32
4.4.2.1 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS ERGOLÍNICOS.....	32
4.4.2.1 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NÃO ERGOLÍNICOS.....	34
4.4.3 OUTROS TRATAMENTOS	38
4.4.3.1 BLOQUEADORES DA DEGRADAÇÃO ENZIMÁTICA	39
4.4.3.2 AMANTADINA.....	39
4.4.3.3 ANTICOLINÉRGICOS.....	39
4.4.3.4 TERAPIA PROTETORA.....	40
4.5 LEVODOPA X AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS	40
4.5.1 EVENTOS ADVERSOS	40
4.5.2 QUADRO CLÍNICO DOS PACIENTES	44
5 CONCLUSÃO.....	53
6 REFERÊNCIAS.....	55

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP), inicialmente denominada “paralisia agitante”, foi descrita em 1817 pelo médico inglês James Parkinson (STEIDL; ZIEGLER; FERREIRA, 2007). É uma doença neurodegenerativa que causa a perda progressiva das habilidades e da independência, sendo os sintomas: distúrbios motores como tremores constantes, rigidez, acinesia (dificuldade em iniciar movimentos) e desequilíbrio (SANTOS et al., 2012).

A DP é comum em pessoas idosas, pois afeta 1 em cada 1.000 indivíduos entre 65-74 anos e 1 em cada 100 após os 75 anos, sendo mais comum em homens do que em mulheres, na proporção 2:1. Só no Brasil, cerca de 3,4% das pessoas acima de 64 anos são acometidos pela doença, já mundialmente, são aproximadamente 6 milhões de casos, fazendo com que seja a doença neurodegenerativa mais comum, depois da doença de Alzheimer. Com o aumento da idade média das pessoas, estima-se um aumento na incidência da DP. Em 2020, é previsto que cerca de 40 milhões de pessoas sejam portadoras da DP (MELLO; BOTELHO, 2010; RC et al., 2007; SILVA et al., 2012; STOWE et al., 2010).

A DP é uma doença neurodegenerativa progressiva que resulta da morte de neurônios dopaminérgicos, presentes na substância negra. Não há um teste confiável que consiga distinguir a DP de outras doenças que tenham apresentações clínicas semelhantes. O diagnóstico é essencialmente uma análise clínica com base na história e exames de imagem (INGLATERRA, 2006).

Pessoas com DP classicamente apresentam-se com os sinais e sintomas associados com parkinsonismo, ou seja, hipocinesia (diminuição da atividade funcional), bradicinesia (movimentos lentos), rigidez e tremor (INGLATERRA, 2006; RANG; DALE; RITTER, 2004).

Apesar dos avanços terapêuticos apresentados nos últimos tempos, a terapia com levodopa permanece o “tratamento chave” para a DP. No entanto, durante a terapia, pode-se observar complicações em longo prazo com a

utilização da levodopa, como discinesias (movimentos repetitivos involuntários), e uma resposta curta para cada dose referida como "*wearing off*" (reaparecimento ou piora de um sintoma da doença de Parkinson, através do uso da levodopa). Esses problemas afetam 100% dos pacientes jovens após 6 anos de tratamento. No caso de pacientes idosos, pode afetar até cerca de 50% dos pacientes após 6 anos de terapia (CLARKE; SPELLER, 1999).

Atualmente, admite-se que estas complicações resultem da estimulação pulsátil dos receptores dopaminérgicos do corpo estriado. Como a levodopa tem meia vida curta (cerca de 90 minutos), a ativação dos receptores é muito breve. Pelo contrário, agonistas dopaminérgicos, graças a sua meia vida mais longa (por exemplo, 8 a 12h no caso do pramipexol), presumivelmente produzem estimulação mais próxima à fisiológica dos receptores dopaminérgicos (CARDOSO et al., 2006).

Os agonistas dopaminérgicos atuam sobre os receptores de dopamina presentes nos neurônios pós-sinápticos e não precisam ser convertidos em dopamina tal como a levodopa. Embora estes agentes não sejam tão eficazes como pode ser assumido a partir deste mecanismo de ação, geram menos flutuações de resposta em monoterapia (CLARKE; SPELLER, 1999).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar e discutir a atuação e os resultados dos agonistas dopaminérgicos usados na terapia da doença de Parkinson, comparando com a levodopaterapia, considerado o melhor tratamento farmacológico disponível no mercado.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever brevemente alguns aspectos sobre a Doença de Parkinson, como sua etiologia e as alterações que podem ser observadas.
- Comentar brevemente sobre a farmacoterapia utilizada atualmente para o tratamento da Doença de Parkinson.
- Apontar quais são os prós e contras da levodopa e dos agonistas dopaminérgicos usados no tratamento da Doença de Parkinson.
- Comparar a atuação da levodopa e dos agonistas dopaminérgicos quando usados na fase inicial e quando usados na DP avançada.
- Apresentar um pensamento crítico a respeito da relação eventos adversos x qualidade de vida quando usado a levodopa e quando usado os agonistas dopaminérgicos.

3 METODOLOGIA

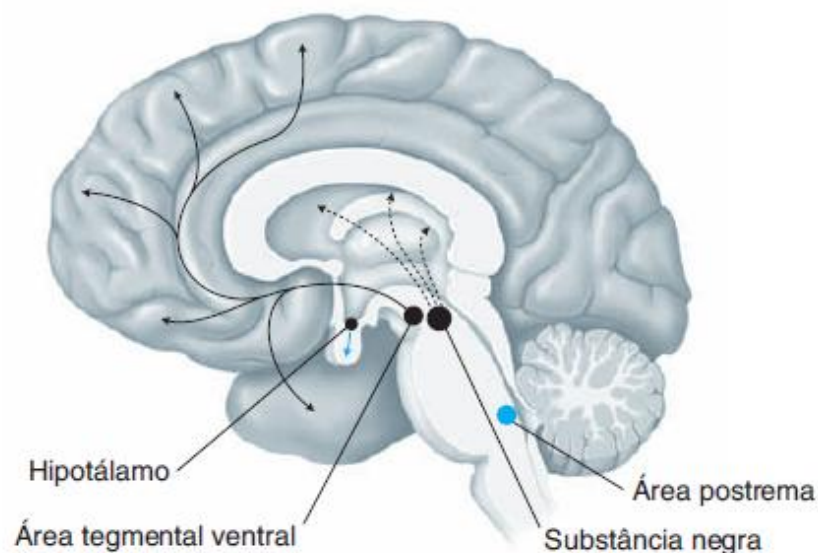
Realizar um levantamento bibliográfico usando bases de dados, como Bireme, Scielo, Pubmed e Google Acadêmico, sem utilização de filtros referente ao ano de publicação, utilizando os descritores *Agonistas dopaminérgicos, levodopa, carbidopa, eventos adversos, Doença de Parkinson*, dentre outros, e de livros utilizados da biblioteca Padre Inocente Padrizzani do Centro Universitário São Camilo.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 A DONÇA DE PARKINSON: ASPECTOS GERAIS

É uma doença degenerativa e crônica tendo sua patogenia no sistema nervoso central envolvendo os gânglios da base, sendo causada pela deficiência da dopamina via nigroestriatal e cortical, como apresentado na figura 1, interferindo principalmente no sistema motor (RC et al., 2007; STEIDL; ZIEGLER; FERREIRA, 2007), provocando sintomas motores característicos e incapacitantes (TUMAS, 2006).

Figura 1: Representação da via dopaminérgica do sistema nigroestriatal



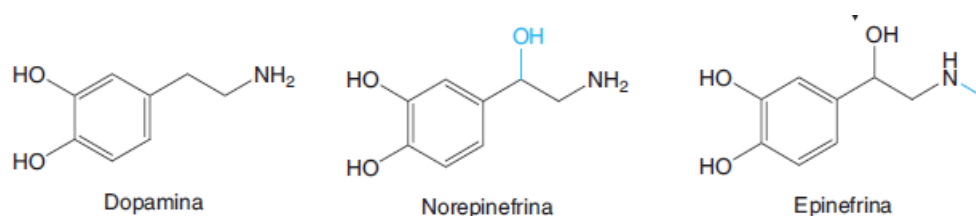
Fonte: (GOLAN, 2009)

A DP ainda possui uma etiologia obscura, mas acredita-se que vários fatores desencadeiam a doença, tais como genéticos (mutação na proteína α -sinucleína, levando a uma forma autossômica dominante de DP), neurotoxinas ambientais (MPTP/MPP+), estresse oxidativo, anormalidade das mitocôndrias, e excitotoxicidade (BARBOSA; SALLEM, 2005; SANTOS et al., 2007).

4.2 VIA DOPAMINÉRGICA

A dopamina (DA) é um neurotransmissor pertencente à família das catecolaminas. Além da dopamina, nesta mesma família temos a norepinefrina (NE) e a epinefrina (EPI) (Figura 2). A estrutura básica das catecolaminas consiste em um catecol conectado a um grupo amina por uma ponte etil. As catecolaminas do Sistema Nervoso Central estão relacionadas com diversos sistemas e características do nosso organismo, como o estresse, sistema de alerta, cardiovascular, pressão arterial, atividade motora, humor, regulação do sono, dentre outros (GOLAN, 2009).

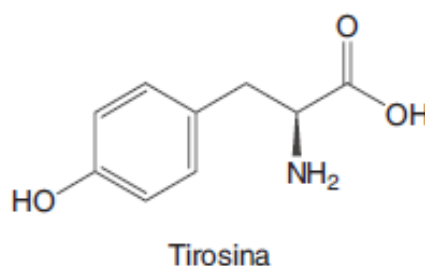
Figura 2: Representação química das catecolaminas (DA/NE/EPI)



Fonte: (GOLAN, 2009)

O aminoácido tirosina (Figura 3) é o precursor de todas as catecolaminas. A maior parte da tirosina é obtida na dieta, e uma pequena proporção também pode ser sintetizada no fígado a partir da fenilalanina, pela atuação da enzima fenilalanina hidroxilase (GOLAN, 2009).

Figura 3: Representação química da tirosina

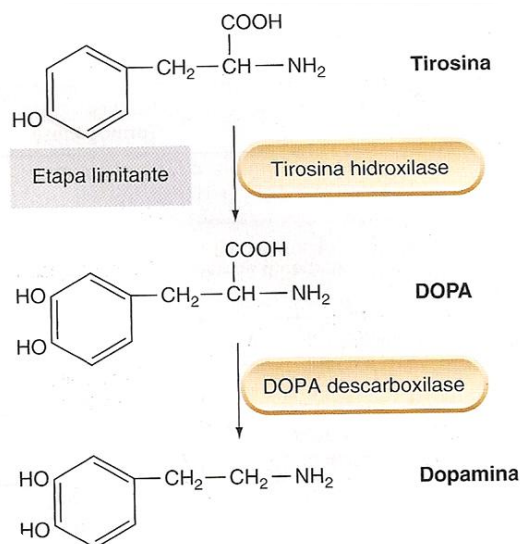


Fonte: (GOLAN, 2009)

A primeira etapa na síntese de DA consiste na conversão da tirosina em L-DOPA, ou levodopa, por oxidação no anel de benzeno. É importante

assinalar que a oxidação da tirosina a L-DOPA é a etapa que limita a velocidade na produção não apenas da DA, mas também de todos os neurotransmissores da família das catecolaminas (GOLAN, 2009). A próxima e última etapa na síntese de DA consiste na conversão da L-DOPA em DA pela enzima dopa descarboxilase (DDC), como podemos observar todo este processo na figura 4. A DDC é expressa por neurônios dopaminérgicos, células não dopaminérgicas e na glia, na parte periférica do corpo é expressa em quase todos os tipos celulares do corpo e são capazes de atuar na L-DOPA, removendo a carboxila (-COOH), formando a DA (GOLAN, 2009).

Figura 4: Biossíntese das catecolaminas

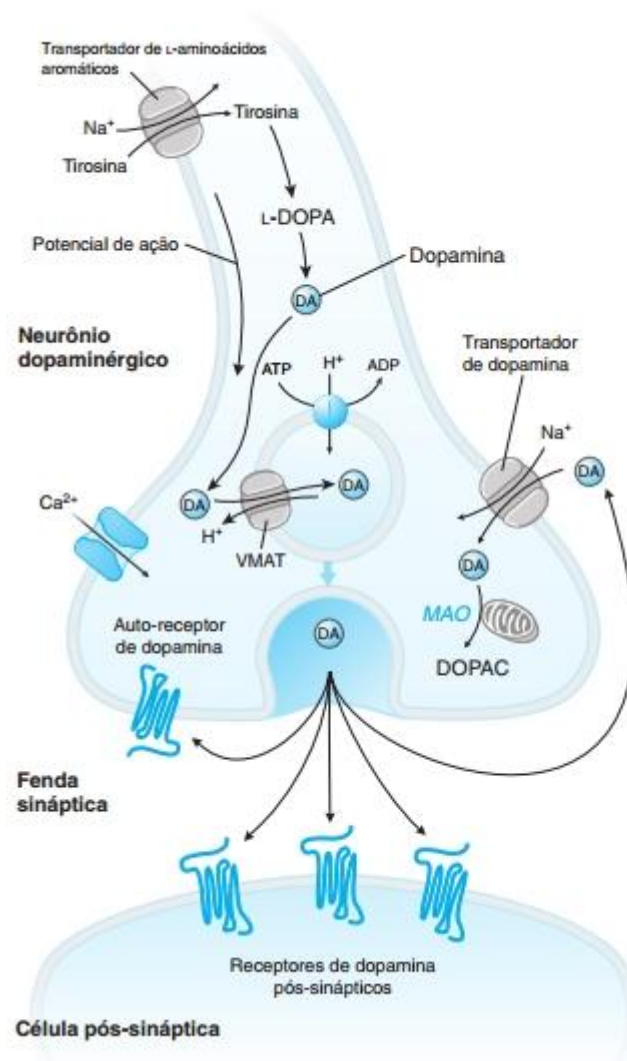


Fonte: Modificado de (RANG; DALE; RITTER, 2004)

Após ser sintetizada, a DA é transportada para o interior de vesículas secretoras para serem armazenadas e, posteriormente, liberadas. O transportador de monoaminas vesicular (VMAT) é um antitransportador de prótons que permite o deslocamento de prótons ao longo do gradiente (para fora da vesícula) enquanto efetua o transporte simultâneo de DA para dentro da vesícula, contra o seu gradiente de concentração. Com a estimulação da célula nervosa, as vesículas de armazenamento de DA fundem-se com a membrana plasmática de modo dependente de Ca^{2+} , liberando DA na fenda sináptica, como pode ser observado na figura 5. A DA presente na fenda pode ligar-se tanto a receptores de DA pós-sinápticos quanto a autoreceptores (receptores capazes de regular a liberação do neurotransmissor na fenda, uma

vez que é sensibilizado pelo neurotransmissor que o próprio neurônio pode liberar, gerando um *feedback* negativo e diminuindo a excreção no neurotransmissor) de DA pré-sinápticos (GOLAN, 2009).

Figura 5: Neurotransmissão dopaminérgica



Fonte: (GOLAN, 2009)

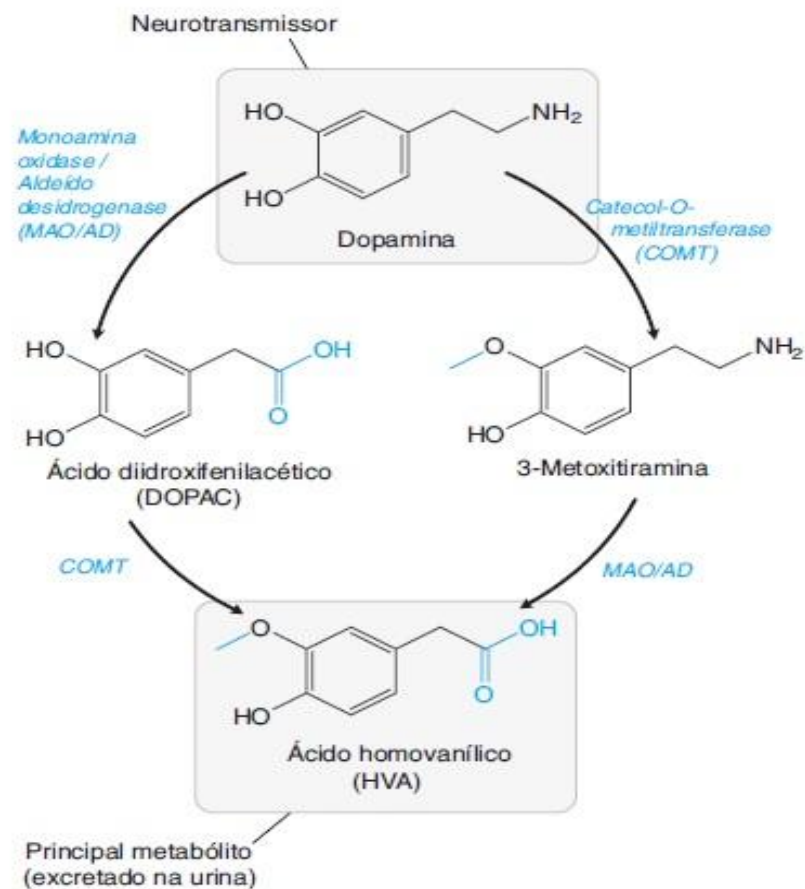
Existem vários mecanismos para remover a DA da fenda sináptica e interromper o sinal produzido pelo neurotransmissor. A maior parte da DA liberada na fenda sináptica é transportada de volta à célula pré-sináptica recaptada pelo transportador de dopamina (DAT). O DAT pertence à família de bombas de recaptação de catecolaminas. A recaptação da DA envolve o transporte do neurotransmissor contra o gradiente de concentração e, por

consequente, requer uma fonte de energia. Por essa razão, o DAT acopla a recaptação de DA com o cotransporte de Na^+ ao longo de seu gradiente de concentração na célula. Com efeito, tanto o Na^+ quanto o Cl^- são cotransportados com a DA no interior da célula. Como o gradiente de Na^+ é mantido pela bomba de $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$, a recaptação de DA depende indiretamente da presença de uma bomba de Na^+/K^+ funcional, como apresentado na figura 5. A DA captada no interior da célula pré-sináptica pode ser reciclada em vesículas para uso subsequente na neurotransmissão, pela VMAT ou pode ser degradada pela ação das enzimas monoamina oxidase (MAO) ou catecol-O-metil transferase (COMT) (GOLAN, 2009).

A MAO é uma enzima-chave cuja função consiste em interromper a ação das catecolaminas tanto no cérebro quanto na periferia. A MAO é encontrada em duas isoformas: a MAO-A, que é expressa no cérebro, bem como na periferia, e a MAO-B, que se concentra no SNC. Ambas as isoformas da MAO podem degradar a DA, bem como uma ampla variedade de compostos monoamínicos. Em condições normais, a MAO-B é responsável pelo catabolismo da maior parte da DA do SNC (GOLAN, 2009).

A DA sináptica que não é captada na célula pré-sináptica pode difundir-se para fora da fenda sináptica ou ser degradada pela ação da COMT, como pode ser visto na figura 6. A COMT é expressa no cérebro, e ainda, no fígado, no rim e no coração; ela é capaz de inativar as catecolaminas pela adição de um grupo metila ao grupo hidroxila do anel benzeno. No SNC, a COMT é expressa primariamente pelos neurônios (GOLAN, 2009).

Figura 6: Metabolismo das catecolaminas



Fonte: (GOLAN, 2009)

A DA e os agonistas dopaminérgicos são capazes de ativar receptores, há cinco tipos de receptores dopaminérgicos, o D_1 , D_2 , D_3 , D_4 e o D_5 , estes são separados em dois grupos, o grupo D_1 (D_1 e D_5) e grupo o D_2 (D_2 , D_3 e D_4), estes receptores estão distribuídos anatomicamente, como mostra o quadro 1 (MATTOS; MATTOS, 1999).

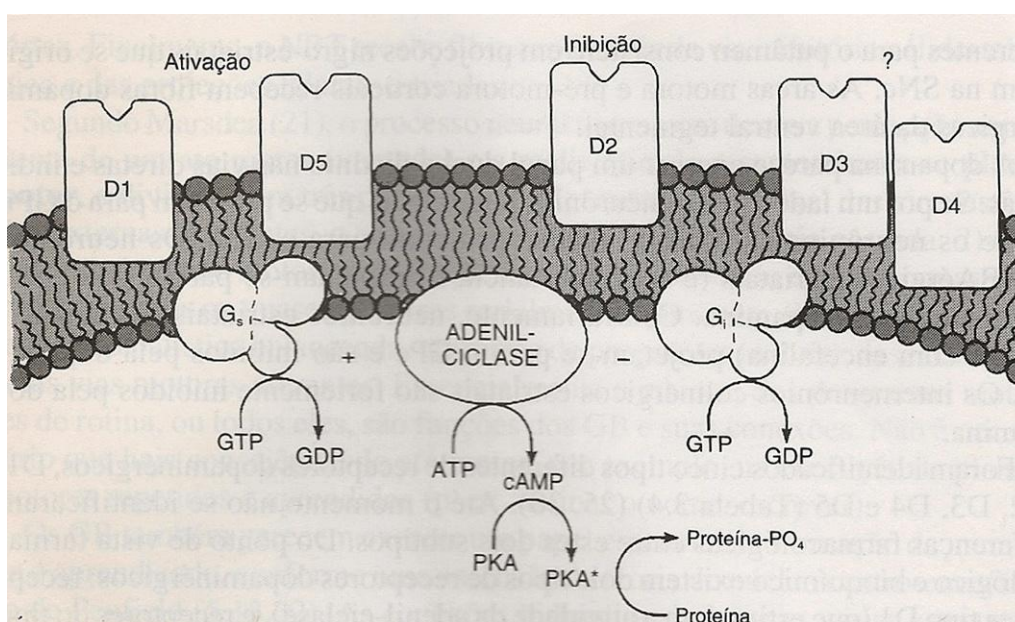
Quadro 1. Localizações anatômicas principais dos receptores dopaminérgicos dos grupos D₁ (D₁ e D₅) e D₂ (D₂, D₃, D₄)

Receptores	Localização anatômica
D ₁	Caudado, putâmen, accumbens e trato olfativo.
D ₂	Hipocampo e hipotálamo.
D ₃	Caudado, putâmen, accumbens e trato olfativo.
D ₄	Áreas límbicas, trato olfativo, accumbens, ilhas Calleja e hipotálamo.
D ₅	Córtex frontal, hipocampo e accumbens.

Fonte: Modificado de (MATTOS; MATTOS, 1999)

Os receptores da família D₁ induzem a ativação da Adenilato ciclase (AC), através da ação direta da proteína G. Com esta ativação, o ATP será convertido em AMPc, resultando no seu aumento na região intracelular e na hidrólise do fosfatidilinositol (PIP₂), fazendo com que haja a mobilização de Ca²⁺ e na ativação da PKA que induz a liberação de subunidades catalíticas que fosforilam substratos diferentes. Já os receptores da família D₂, quando estimulados, temos a inibição da AC, resultando em uma diminuição do AMPc intracelular, inibindo a PKA e a modulação das correntes de K⁺ e de Ca²⁺ (Figura 7) (GOODMAN; GILMAN, 2007; RANGEL-BARAJAS; CORONEL; FLORÁN, 2015).

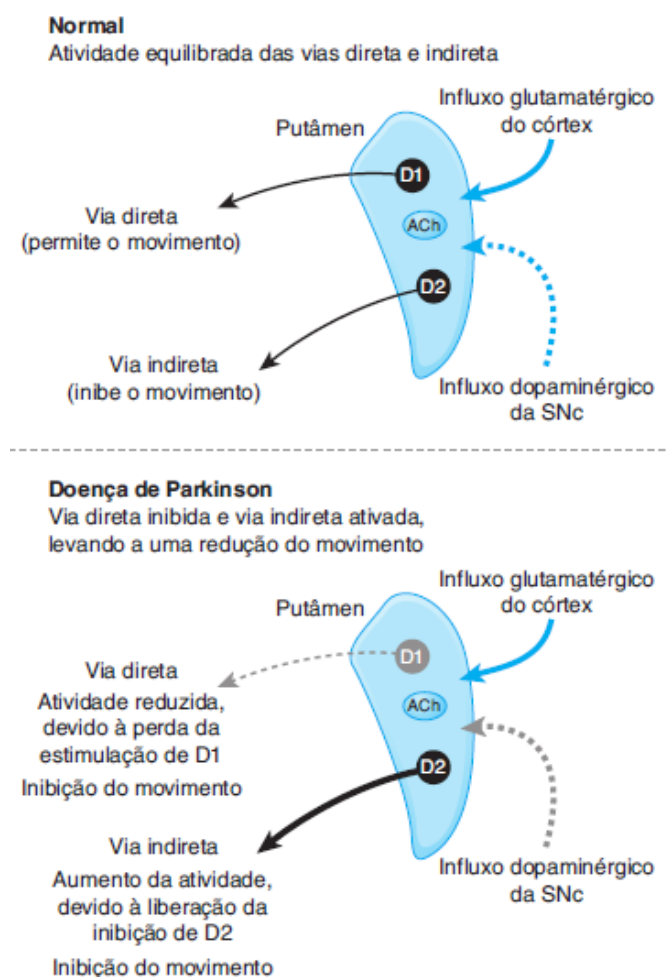
Figura 7: Subtipos de receptores dopaminérgicos



Fonte: (MENEZES; TEIVE, 1996)

Fisiologicamente, como mostra a figura 8, o influxo de DA e do glutamato, bem como a atuação da acetilcolina (ACh) ativam a via direta, que permite o movimento – receptores D_1 , e a via indireta, que inibe o movimento – receptores D_2 , resultando em uma atuação não exacerbada de nenhuma das vias. Na DP, com o influxo comprometido da via dopaminérgica, a via direta é comprometida, exacerbando a via indireta, inibindo a movimentação, apresentando os sintomas clássicos da DP (GOLAN, 2009).

Figura 8: Diferenciação da atuação normal/na DP da DA.



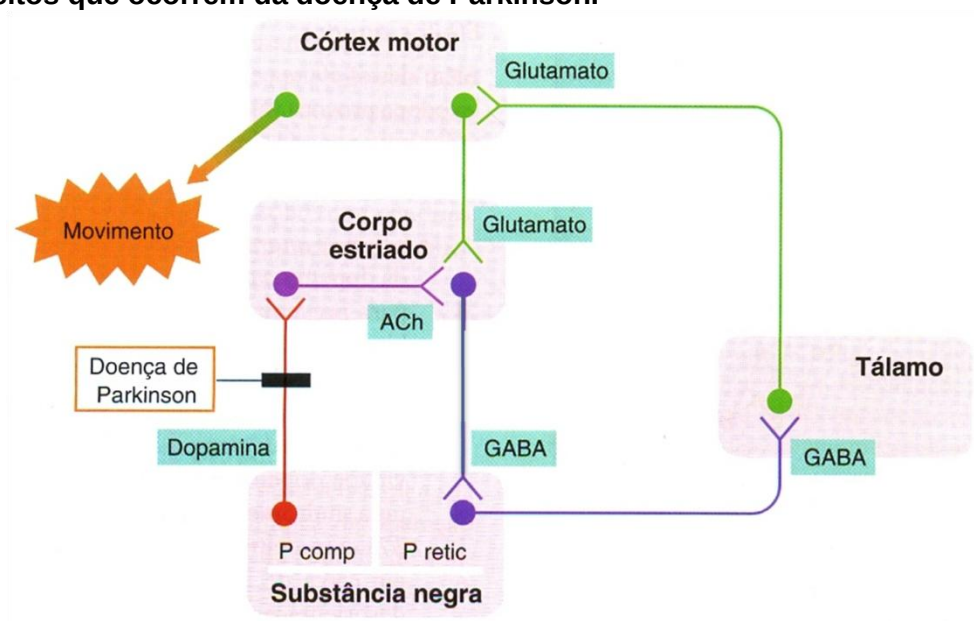
Fonte: (GOLAN, 2009)

Já na DP, como citado anteriormente, é caracterizada pela destruição dos neurônios da substância negra, sistema que transmite sinais que são responsáveis por controlar os movimentos do corpo pelos sinais gerados pelos

neurotransmissores e receptores na fenda. Essa alteração se deve a uma condição conhecida como “degeneração neuronal” e que será a responsável por uma redução considerável pela quantidade de DA formada, determinando uma transmissão nervosa deficiente que, além de serem incapazes de se renovar, são particularmente sensíveis ao envelhecimento. Com a senescência, reduz-se, fisiologicamente, o número de neurônios (SANT et al., 2008), em última análise, também levando ao aparecimento dos sintomas dessa doença (TEIVE, 2000).

Na DP podemos observar que a via dopaminérgica inibitória que faz uma conexão entre a substância negra e o corpo estriado está prejudicada, aumentando a liberação de ACh, resultando no aumento da atividade das células GABAérgicas no corpo estriado, liberando o GABA (ação inibitória) que resulta na inibição das células GABAérgicas presentes na substância negra, diminuindo sobre o tálamo e o córtex favorecendo a liberação de glutamato (excitatório) no córtex motor, representado na figura 9. Essa associação da diminuição da liberação de DA com a hiperatividade de neurônios colinérgicos, faz com que o indivíduo apresente hipocinesia (diminuição da atividade funcional), rigidez e tremores (RANG; DALE; RITTER, 2004).

Figura 9: Esquema simplificado da organização do sistema motor extrapiramidal e dos efeitos que ocorrem da doença de Parkinson.



Fonte: Modificado de (RANG; DALE; RITTER 2004)

A metilfeniletrahidroperina (MPTP) pode ser um possível mecanismo para desencadear a doença de Parkinson. Essa substância consegue penetrar facilmente a barreira hematoencefálica e entra nas células cerebrais. Por ser anfipática, é capturada por organelas ácidas, principalmente lisossomos, dos astrócitos. O próprio MPTP não parece ser tóxico, mas o seu produto oxidado, a metilfenilpiridina (MPP⁺), é tóxico. Essa reação acontece pela atuação da MAO-B, isoforma da MAO encontrada em grandes quantidades no SNC, que catalisa a reação que converte o MPTP em MPP⁺. O produto da oxidação atinge o fluido extracelular e, em seguida, é transportado para terminais nervosos da DA, pela ação do DAT (SIEGEL et al., 1999), acredita-se que o MPTP foi acidentalmente obtido durante a produção do MPPP, um opióide sintético com efeitos similares ao da morfina, este evento foi descoberto após o relato de sintomas da DP em pessoas que fizeram o uso do MPPP contaminado com MPTP, normalmente usuários de drogas ilícitas (SIAN et al., 1999).

Na DP, e em outras doenças neurodegenerativas, podemos observar o acúmulo de ferro no cérebro, normalmente o ferro é encontrado na ferro-enzima tirosina hidroxilase, responsável pela conversão de tirosina em levodopa, em estoque na feritina e também na neuromelanina, pigmento presente nos neurônios da substância negra, armazena grande quantidade de ferro que pode migrar progressivamente para o citosol durante a patogênese da DP, o que justifica o acúmulo do mesmo na região. Este fenômeno tem, assim, gerado interesse significativo e indica um elemento de fisiopatologia compartilhada. Este processo aumenta as espécies reativas de oxigênio, uma vez que quando o ferro atua com peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (Figura 10), forma radicais superóxido (HO[•]), capazes de oxidar carboidratos, lipídios, proteínas e DNA (KRUEER, 2013; SANT et al., 2008; BARBOSA; MEDEIROS; AUGUSTO, 2006; AGUIAR et al., 2007).

Figura 10: Reação de Fenton.



Fonte: Modificado de (AGUIAR et al., 2007)

Estes radicais fazem com que os neurônios dopaminérgicos nigrais sejam particularmente suscetíveis ao estresse oxidativo (FERNANDEZ et al., 2007), causado pelo desequilíbrio entre fatores que promovem a formação de radicais livres e os mecanismos de defesa antioxidativos (KRUEER, 2013; SANT et al., 2008; BARBOSA).

4.3 ESCALAS DE CLASSIFICAÇÃO DA DP

De forma geral, as escalas de classificação da DP servem para auxiliar na identificação do grau da doença no qual o portador da mesma se encontra, bem como fazer o acompanhamento da progressão do tratamento realizado (MELLO; BOTELHO, 2010; GOULART; PEREIRA, 2005; TUMAS, 2006).

Cada uma destas escalas possuem suas características próprias, sendo as mais utilizadas mundialmente: a escala de Hoehn e Yahr modificada (HY) a escala unificada de avaliação da doença de Parkinson (UPDRS), tanto em procedimentos clínicos quanto de pesquisa, pois são mundialmente conhecidas, válidas, confiáveis e úteis (MELLO; BOTELHO, 2010; GOULART; PEREIRA, 2005; TUMAS, 2006).

A escala de HY (Quadro 2), por exemplo, é dividida em oito estágios, sendo que o estágio 0 corresponde à um paciente sem sinais da doença, o estágio 1 à uma doença unilateral, o estágio 1,5 relaciona-se ao acometimento unilateral e axial. Quando evoluímos para o estágio 2, podemos observar que entramos em uma fase onde a doença acomete o portador da DP bilateralmente, sem comprometimento dos reflexos (estágio 2), com recuperação nos testes de reflexos posturais (estágio 2,5). A partir do estágio 3, já podemos observar uma complexidade moderada da doença, pois os portadores apresentam instabilidade postural, independente das atividades realizadas no dia a dia, o estágio 4 está relacionado à um alto grau de incapacitação, onde o portador depende de ajuda de terceiros para poder andar, ou ficar em pé. No último estágio da doença, o 5, segundo a escala HY, o portador está com a doença em um grau tão elevado que ele estará sempre

na cama, ou em uma cadeira de rodas, devido ao grau de complexidade da doença, tornando-se totalmente dependente de uma ajuda de terceiros (GASPARIN et al., 2015; MELLO; BOTELHO, 2010; GOULART; PEREIRA, 2005)

Quadro 2 - Estágios e sua respectiva correlação da escala HY

ESTÁGIOS	SINAIS
Estágio 0	Sem sinais da doença.
Estágio 1	Doença unilateral
Estágio 1,5	Acometimento unilateral e axial
Estágio 2	Doença bilateral, sem comprometimento dos reflexos posturais
Estágio 2,5	Doença bilateral leve, com recuperação nos testes de reflexos posturais
Estágio 3	Doença bilateral de leve a moderada. Há instabilidade postural, independente das atividades diárias.
Estágio 4	Alto grau de incapacitação, ainda consegue andar ou ficar em pé com auxílio.
Estágio 5	Confinado a cama ou cadeira de rodas, a menos que ajudado.

Fonte: Modificado de (GASPARIN et al., 2015)

O diagnóstico nem sempre é simples. Foi realizado um estudo no Reino Unido, onde apenas 44% dos pacientes com DP tiveram o diagnóstico previsto por um neurologista, os outros pacientes foram encaminhados a outras especialidades, como clínicos gerais, ortopedistas, urologistas, psiquiatras e reumatologistas. A dor foi o sintoma mais frequente, o que dificultou o reconhecimento de DP, fazendo com que outros sintomas contribuíssem para um diagnóstico errado (FUNG, 2015).

A escolha do tratamento é discutida entre os especialistas da área. Essa discussão é persistente, pois a opinião própria de cada clínico é levada em consideração, por exemplo, há neurologistas que sugerem que os agonistas devem ser a droga de primeira escolha no tratamento dos portadores da DP, mesmo o uso da levodopa apresentando inquestionável eficácia terapêutica, pois assim, essa decisão clínica postergaria complicações relacionadas à levodopaterapia (TUMAS, 2006).

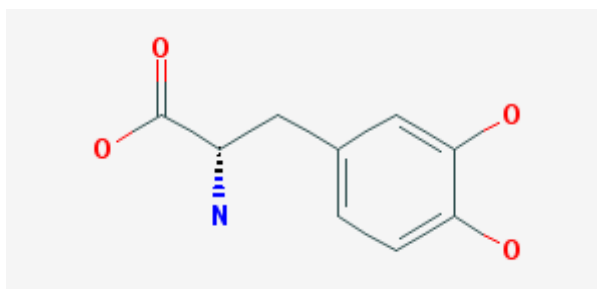
4.4 TRATAMENTO

4.4.1 LEVODOPA

Uma das anormalidades bioquímicas que podemos observar é uma redução dos níveis de DA, devido à perda de neurônios dopaminérgicos nigrais que se projetam para o núcleo estriado (Figura 1). Para tanto, é utilizada a levodopa, que se constituiu na maior conquista no campo do tratamento sintomático da doença e continua sendo a droga mais efetiva no controle das manifestações clínicas da doença (MENEZES; TEIVE, 1996).

A Levodopa (Figura 11) é convertida em DA sob a ação da DDC, porém, essa transformação pode ocorrer sistemicamente, antes de a droga alcançar o sistema nervoso central (MENEZES; TEIVE, 1996).

Figura 11: Estrutura química da levodopa.



Fonte: (LEVODOPA, 2012)

A levodopa é o tratamento primordial utilizado para a DP, a qual é utilizada em combinação com a carbidopa ou benserazida, que são inibidores

da DDC de ação periférica, diminuindo a descarboxilação da levodopa no tecido extracerebral, resultando na redução da dose necessária e diminui os eventos adversos relacionamos à alta dose de levodopa. A levodopa é bem absorvida pelo intestino delgado por transporte ativo secundário de aminoácidos aromáticos. Sua meia vida plasmática é muito curta, cerca de duas horas. A conversão em DA na periferia que seria cerca de 95% da dose de levodopa, é impedida em grande parte pelo inibidor da DDC, essa ação se dá por necessária uma vez que a DA não atravessa a barreira hematoencefálica (BHE). Sua descarboxilação ocorre rapidamente no cérebro, já que os inibidores da descarboxilase não atravessam a BHE (RANG; DALE; RITTER, 2004).

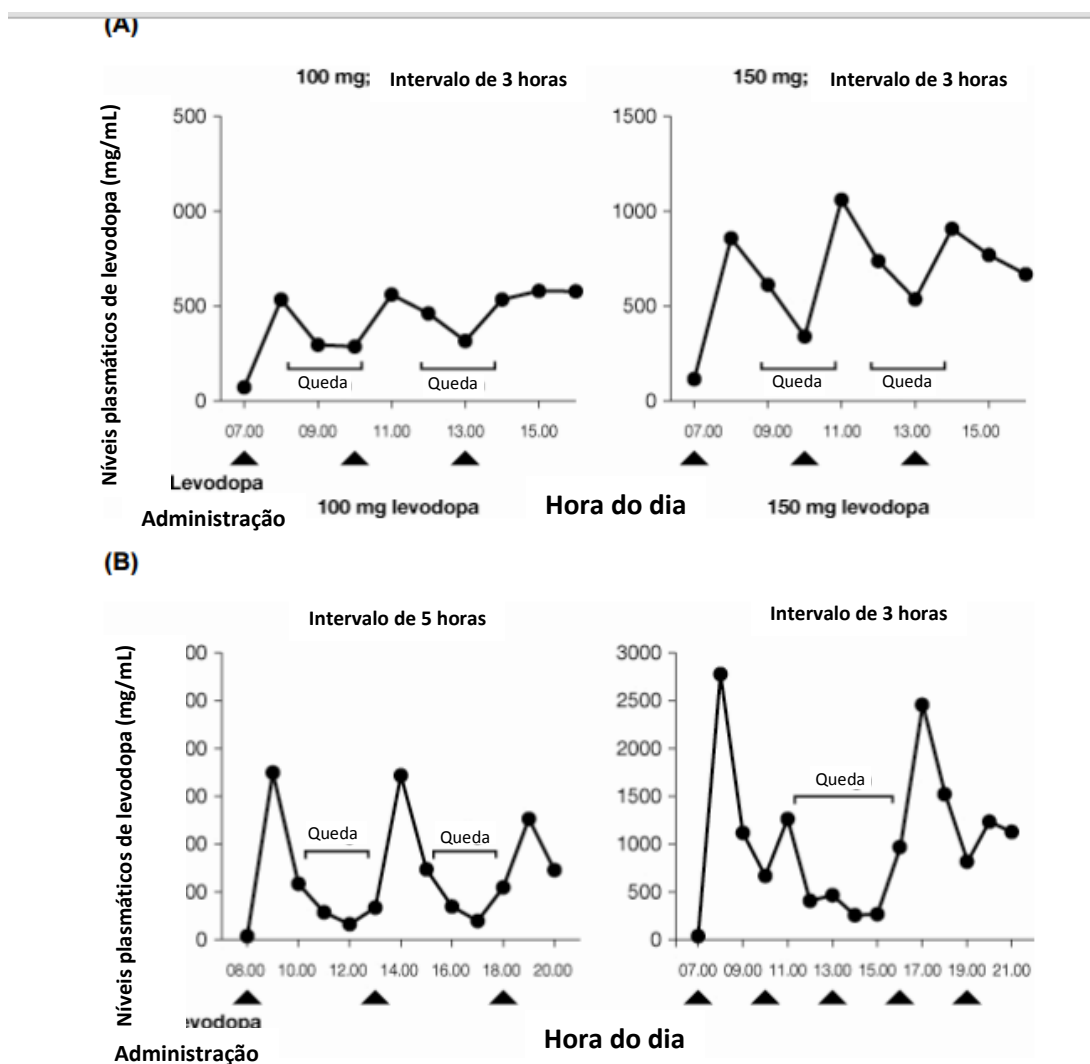
Em administrações por longos períodos de tempo, a associação de levodopa com carbidopa e entacapona, inibidor da COMT, resultam em uma terapia de levodopa otimizada, uma vez que esta associação aumenta a meia vida (intervalo de tempo em que o composto se reduz à metade) em 85%, uma vez que o fármaco será transformado em DA no tecido periférico em uma quantidade ainda menor, aumentando a entrega de levodopa no tecido cerebral, além de aumentar a biodisponibilidade (quantidade do medicamento que alcança a circulação sistêmica e a velocidade em que isto ocorre), em 35%, da levodopa, podendo assim aumentar o intervalo entre as doses/diminuir a dose (BROOKS, 2008).

Negativamente, investigadores chegaram à mesma conclusão a respeito do uso da levodopa, pois mesmo sendo considerada, ainda hoje, como o método ouro de tratamento da DP, com o seu uso crônico já é sabido a incidência dos eventos adversos como complicações motoras, o fator *wearing off* e discinesias (ARBOUW et al., 2009), tendo evidências que estas complicações são decorrentes do curto tempo de meia vida da levodopa, resultando uma estimulação pulsátil dos receptores dopaminérgicos (CARDOSO et al., 2006).

Quando a dose de levodopa administrada é aumentada, isso não elimina os períodos em que a concentração plasmática da droga cai bruscamente, e

este aumento de dose ainda aumenta o risco de discinesias, pela estimulação pulsátil. O fracionamento da dose também apresentou um resultado similar, como mostra o gráfico 1 (BROOKS, 2008).

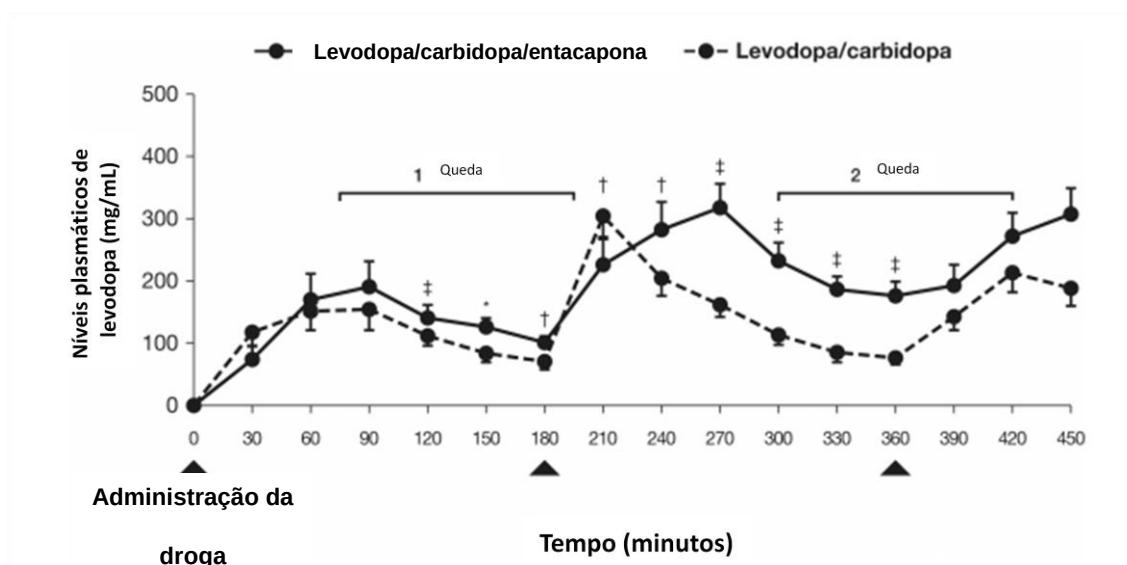
Gráfico 1. Perfis de levodopa plasmática usando estratégias de dose. Pacientes apresentavam reaparecimento de sintomas devido ao *wearing off* causado pelo (A) aumento da dose diária; (B) aumentando a frequência de dose da levodopa



Fonte: Modificado de (BROOKS, 2008)

Comparando a levodopa associada com carbidopa e entacapona, e a levodopa associada à carbidopa, podemos observar um aumento desses períodos onde se observa uma queda nos níveis plasmáticos de levodopa, como mostra o gráfico 2, apesar do maior tempo, a concentração é mais estável neste grupo (BROOKS, 2008).

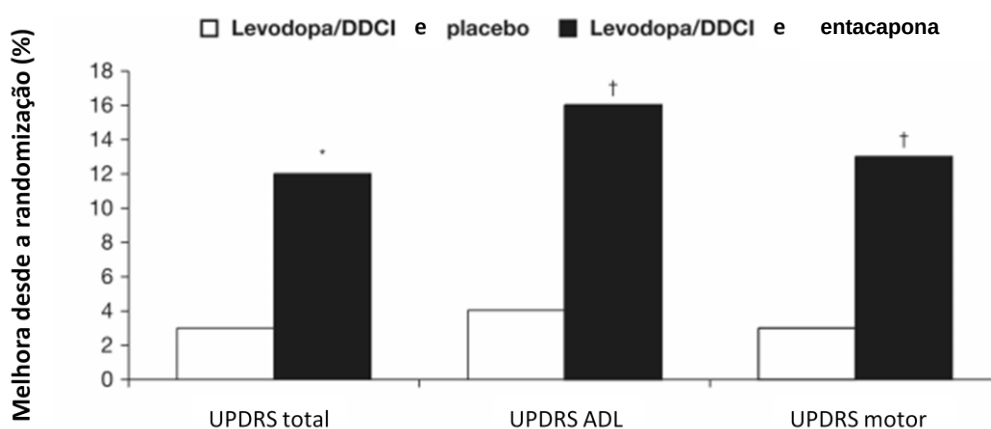
Gráfico 2. Perfis de levodopa plasmática usando levodopa/carbidopa/entacapona x levodopa/carbidopa. Tratamento com levodopa/carbidopa/entacapona 3 vezes ao dia aumenta de modo significativo as quedas plasmáticas da droga comparadas ao grupo levodopa/carbidopa.



Fonte: Modificado de (BROOKS, 2008)

Em contrapartida, o armazenamento e entrega da levodopa nos neurônios estriatais aumenta em 50% quando se usa a entacapona, diminuindo os sintomas e diminuindo complicações motoras, melhorando a qualidade de vida, usando a escala UPDRS como método de avaliação, como mostra o gráfico 3 (BROOKS, 2008).

Gráfico 3. Eficácia da levodopa/Dopa descarboxilase e entacapona em terapia em curto prazo. Este tratamento pode melhorar o controle funcional determinado pela escala UPDRS (total/motor/atividades da vida diária (ADL)) quando comparadas ao grupo placebo durante 6 meses.



Fonte: Modificado de (BROOKS, 2008)

Os pesquisadores do estudo mostram que o grupo usando entacapona, teve uma diminuição de 12% na dose de levodopa em 6 meses, em contrapartida, o grupo placebo teve um aumento de 2% da dose para se observar o efeito terapêutico esperado, resultando em uma diferença de 102 mg/dia de diferença entre os grupos (BROOKS, 2008).

Apesar da melhora da qualidade de vida, o grupo usando entacapona mostrou aumentar a incidência de eventos adversos dos pacientes do grupo, como mostra o quadro 3 (BROOKS, 2008)

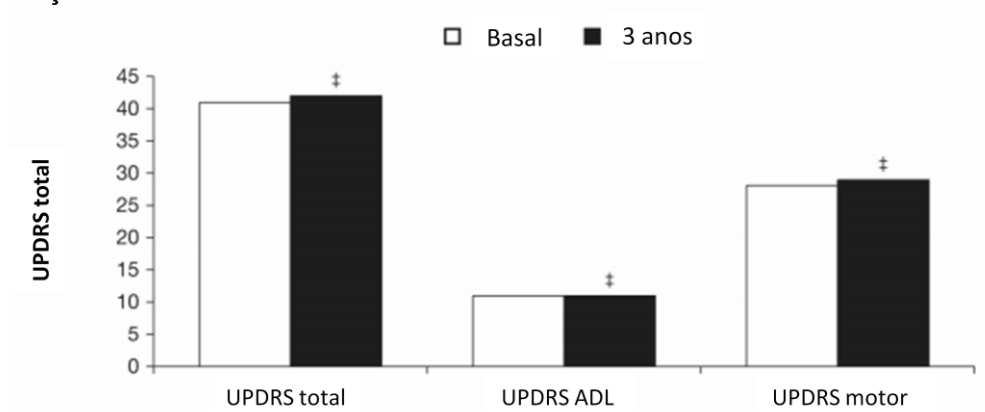
Quadro 3. Eventos adversos mais comuns associados ao uso da terapia com levodopa/inibidores da dopa descarboxilase e entacapona.

<i>Evento Adverso</i>	<i>Pacientes (%)</i>	
	<i>Entacapona(n = 806)</i>	<i>Placebo (n= 497)</i>
Discinesia	30,4	17,5
Náusea	13,6	7,4
Descoloração da urina	10,8	0
Diarréia	10,3	3,8
Dor abdominal	9,6	5,6
Vômito	7,3	4,2
Contipação	7,2	4,2
Fadiga	6,1	3,6

Fonte: Modificado de (BROOKS, 2008)

Mesmo com a maior incidência de eventos, a associação se mostrou eficaz na observação da UPDRS desde a randomização dos pacientes até ao estudo de extensão de 3 anos, como mostra o gráfico 4, uma vez que os eventos adversos como discinesias dolorosas não teve diferença e as discinesias que ocorreram puderam ser efetivamente contornadas com a redução da dose administrada (BROOKS, 2008).

Gráfico 4. Eficácia da levodopa/dopa descarboxilase e entacapona em tratamento em longo prazo. Mostrou-se funcional depois de 3 anos de uso da associação.



Fonte: (BROOKS, 2008)

4.4.2 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

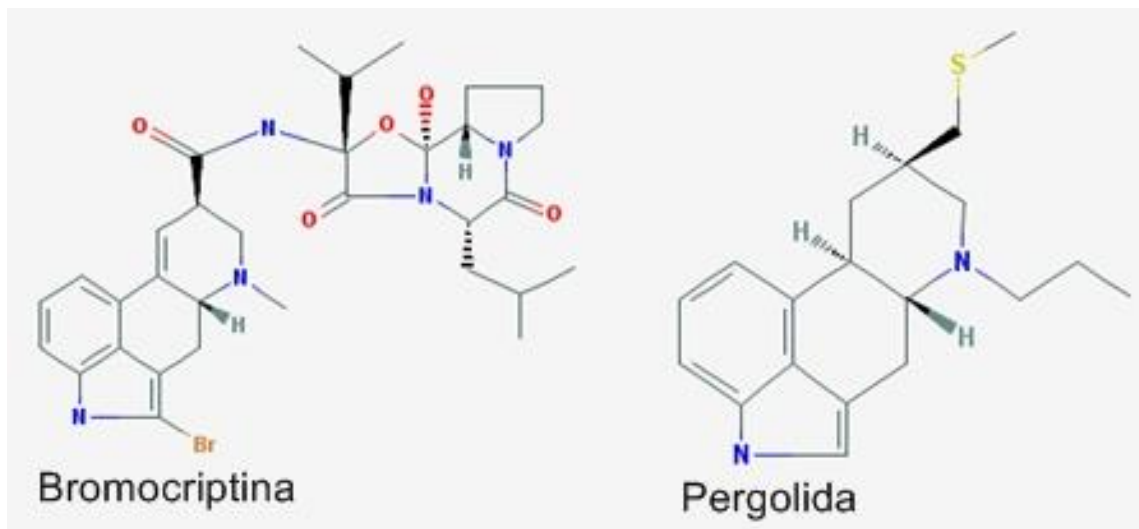
Os agonistas são classificados como substâncias que ao ocuparem um receptor promovem a sua ativação devido a mudanças na conformação da proteína, gerando uma resposta. Logo, estas substâncias possuem tanto afinidade e eficácia intrínseca (RANG; DALE; RITTER, 2004).

Os agonistas dopaminérgicos são substâncias que agem estimulando diretamente os receptores dopaminérgicos. Essa ação farmacológica é supostamente a principal responsável pelos efeitos terapêuticos sobre os sintomas motores na DP. As ações desse grupo de drogas sobre o sistema nervoso central dependem da interação relativa de cada uma delas com os diferentes subtipos de receptores dopaminérgicos descritos, uma vez que cada um dos agonistas possui afinidade diferente pelos diferentes tipos de receptores (TUMAS, 2006).

4.4.2.1 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS ERGOLÍNICOS.

Essas substâncias recebem essa denominação, por serem derivadas do *ergot*, sendo elas a bromocriptina e a pergolida (figura 12).

Figura 12: Representação da estrutura química dos agonistas dopaminérgicos ergolínicos.

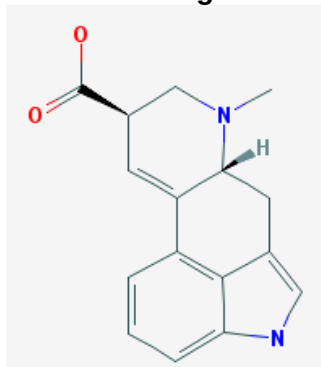


Fonte: Modificado de (BROMOCRIPTINE, 2008; PERGOLIDE, 2008)

O esporão do centeio (*Ergot*), *Claviceps purpúrea*, é um patógeno comum de sementes de gramíneas temperadas e cereais. Ele infecta gramíneas e desenvolve um tecido fúngico chamado de esclerócio ao invés de uma semente de grama. O *ergot* é definido como um patógeno vegetal porque esgota os recursos do hospedeiro e causa perda de sementes diretamente para a unidade de acolhimento (WÄLI et al., 2013).

Clinicamente, as semelhanças estruturais dos alcalóides do *Ergot* para os neurotransmissores permite que essas substâncias possam ser utilizadas para tratar doenças que envolvam aspectos cognitivos e neurológicos, incluindo demência, enxaqueca e DP, além de distúrbios tais como diabetes tipo 2 e hiperprolactinemia. Os agonistas podem ser derivados do *ergot* (ergolínicos) ou não (não ergolínicos), assim como outras substâncias, como o chamado ácido lisérgico dietilamida (LSD), um derivado semi-sintético do *Ergot* (figura 13) (ROBINSON; PANACCIONE, 2014).

Figura 13: Estrutura química do Ácido lisérgico.

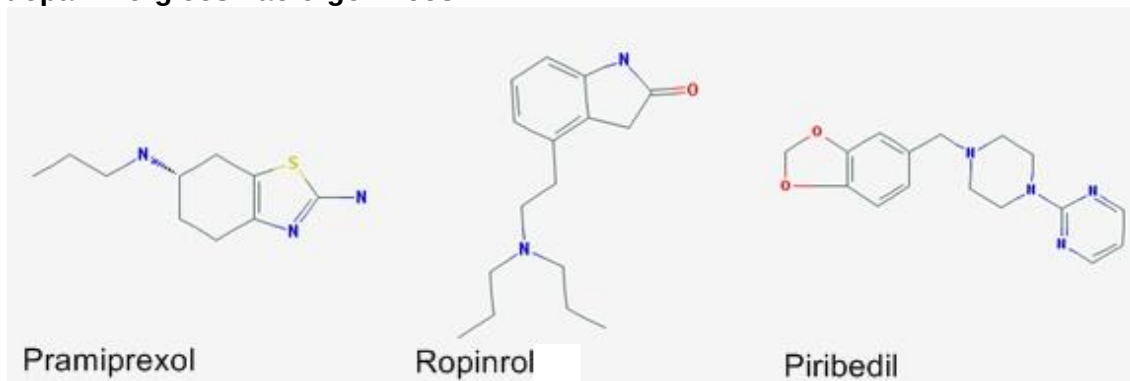


Fonte: (LYSERGIC ACID, 2012)

4.4.2.1 AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NÃO ERGOLÍNICOS

Os agonistas dopaminérgicos não ergolínicos são substâncias que não são derivadas do *ergot*, sendo elas o pramiprexol, ropinrol e piribedil (figura 14).

Figura 14. Representação das estruturas químicas dos agonistas dopaminérgicos não ergolínicos.



Fonte: Modificado de (PIRIBEDIL, 2008; PRAMIPREXOL, 2008; ROPINROLE, 2008)

Cada um dos agonistas possui uma característica própria a respeito da afinidade (ligação de um fármaco com o seu respectivo receptor) com os subtipos específicos de receptores, e com relação a eficácia intrínseca, podem ser inclusive antagonista (substância que se liga a um receptor e não dispara resposta), dependendo do subtipo de receptor pelo qual apresentam maior

afinidade, como mostra o quadro a seguir (Quadro 4) (MATTOS; MATTOS, 1999).

Em relação ao grupo D1, a apomorfina, a pergolida e a cabergolina possuem baixa afinidade pelos receptores, a bromocriptina e a lisurida antagonizam estes receptores, e o ropinirol e o pramipexol não possuem afinidade para tal, para os receptores do grupo D2, com exceção da bromocriptina que possui uma média afinidade pelos receptores, a apomorfina, a lisurida, a pergolida, a cabergolina, o ropinirol e o pramipexol possuem alta afinidade pelos receptores do grupo (MATTOS; MATTOS, 1999). Já o agonista piribedil possui afinidade aos receptores dopaminérgicos do grupo D2 (D2 e D3) (MICHELI et al., 2015).

Quadro 4. Afinidade dos agonistas dopaminérgicos.

Agonistas Dopaminérgicos	Receptor		Classificação
	D ₁	D ₂	
Apomorfina	+	+++	NAE
Bromocriptina	-	++	ER
Lisurida	-	+++	ER
Pergolida	+	+++	ER
Cabergolina	+	+++	ER
Ropinirol	0	+++	NAE
Pramipexol	0	+++	NAE

0 : Sem afinidade; - : antagonista; + : agonista (baixa afinidade); ++ : agonista (média afinidade); +++ : agonista (alta afinidade)

Fonte: Modificado de (MATTOS; MATTOS, 1999)

O uso dos agonistas dopaminérgicos, mesmo com sua maior incidência de eventos adversos, é visto como um bom método de tratamento para os portadores da DP mais jovens, uma vez que possuem um maior tempo de meia vida (Quadro 5), reduzindo as flutuações e discinesias, mesmo com aproximadamente 50% dos participantes de pesquisa terem descontinuado o uso dos agonistas não ergolínicos após três anos de uso, devido aos eventos adversos ou a falta de eficácia terapêutica com o uso contínuo da medicação, ou também podem ser usados como um medicamento adicional, em associações, no tratamento em pacientes mais idosos (ARBOUW et al., 2009;

CARDOSO et al., 2006), diminuindo em até 30% o número de horas no período *off* (período no qual a dose da levodopa utilizada não apresenta o efeito esperado por não apresentara concentração da faixa terapêutica da droga) da levodopa (CARDOSO et al., 2006).

Quadro 5. Farmacocinética da levodopa e dos agonistas dopaminérgicos.

	Absorção	Distribuição	Biotransformação	Excreção	Tempo de meia vida (hrs)
Levodopa	Rápida	Pouco ligada a proteínas plasmáticas (10-30%)	- Dopa Descarboxilase - COMT	Leite Materno	0,6-1,3
Bromocriptina	Rápida	Muito ligada a proteínas plasmáticas (96%)	Hepática	Hepática (94%) Renal (6%)	3-4
Pergolida	Rápida	Muito ligada a proteínas plasmáticas (90%)	Alta	Renal	24
Pramipexol	Rápida	Não ligada a proteínas plasmáticas	Baixa	Renal	10
Ropinirole	Rápida	Pouco ligada a proteínas plasmáticas (10-40%)	Hepática	Renal	6
Piribedil	Rápida	Pouco ligada a proteínas plasmáticas	Hepática	Renal (68%) Hepática (25%)	6,9

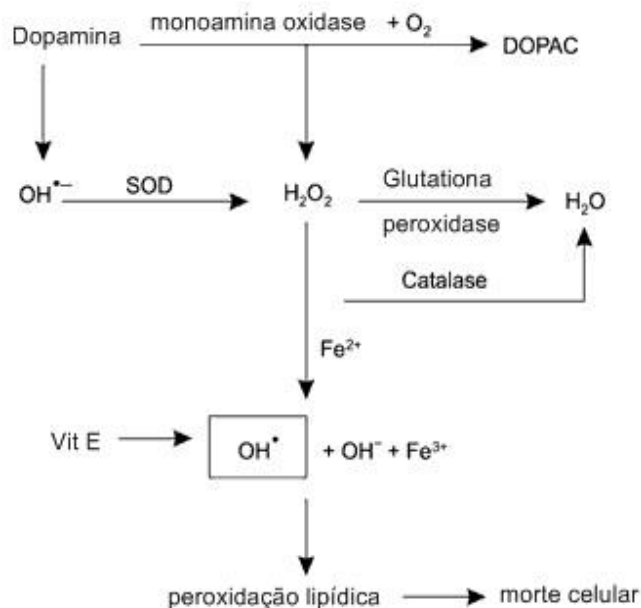
Fontes: (BROOKS, 2008; ELI LILLY DO BRASIL LTDA., 2015; FIOCRUZ, 2002; ORION CORPORATION, 2015; FAGRON, 2015; INFARMED, 2010; INFARMED, 2014, INFARMED, 2014; NOVARTIS, 2015; SERVIER, 2013)

De modo distinto da levodopa, os agonistas não precisam ser metabolizados por enzimas que estão nos neurônios, mas atuam diretamente nos receptores e disparam resposta. Este aspecto é uma vantagem considerável, uma vez que neurônios dopaminérgicos são encontrados em quantidades cada vez menores devido à própria progressão da doença (MENESES; TEIVE, 1996).

Os eventos adversos mais comuns relacionados aos agonistas dopaminérgicos são: náusea, vômitos, tonturas, sonolência, edema, hipotensão ortostática (diminuição da pressão arterial em posição vertical, diminuindo o fluxo sanguíneo ao cérebro, podendo causar desmaios) e alucinações, podendo ter eventos mais graves, como fibrose pleural e valvulopatia cardíaca (TUMAS, 2006).

Como já ressaltado anteriormente, outro aspecto favorável na ação desses agentes farmacológicos é o fato não aumentarem a síntese de DA no organismo, já que ativam diretamente os receptores. Por essa razão não aumentam a geração de radicais livres, decorrentes da oxidação de DA relacionado ao grupo catecol presente em sua estrutura, o que é oxidado facilmente por um processo que envolve a transferência de um elétron para o oxigênio. Com isso, temos a formação de um radical superóxido, peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila e outros. Esses radicais são capazes de gerar um estado de estresse oxidativo, que contribui para o processo degenerativo que afeta os neurônios nigrais na DP (Figura 15) (MENESES; TEIVE, 1996; RIVAS-ARANCIBIA et al., 2011).

Figura 15: Representação da oxidação da Dopamina, mostrando uma possível formação de radicais livres.



FONTE: Modificado de (KULKARNI, NAIDU, 2003)

Outro ponto positivo desta classe, é que os agonistas são capazes de atravessar a BHE, assim, não precisam competir pelos transportadores de aminoácidos, assim como a levodopa, fato importante já que a terapia combinada é comum. Devido a estes fatores, somado com o tempo de meia vida elevado, o uso dos agonistas está associado a um menor risco de complicações motoras, como discinesias e eventos *wearing off* (TUMAS, 2006).

4.4.3 OUTROS TRATAMENTOS

Devido à sabida falta de eficácia dos agonistas em longo prazo, além do seu alto custo, e as complicações motoras relacionadas à administração da levodopa, alguns especialistas, inicialmente, escolhem outras farmacoterapias que estão disponíveis no mercado para postergar a administração da levodopa.

4.4.3.1 BLOQUEADORES DA DEGRADAÇÃO ENZIMÁTICA

A degradação enzimática de DA ocorre pela ação da MAO e da COMT. Existem dois tipos de MAO, a A, que atua também sobre outras catecolaminas, e a B, que tem uma atuação mais específica sobre a DA. A enzima MAO A está distribuída amplamente pelos tecidos do corpo, fígado, trato gastrointestinal, tecido nervoso, enquanto a MAO B concentra-se, em sua maioria, no tecido nervoso e nas plaquetas. Com a inibição seletiva da MAO B, haverá uma elevação dos níveis de DA sem os inconvenientes da ação sobre os níveis de NE, já que ela é degradada, principalmente, pela MAO A, sendo assim, não havendo riscos de crise hipertensiva, além de diminuir a degradação da DA pela MAO B no tecido nervoso. (MENEZES; TEIVE, 1996).

4.4.3.2 AMANTADINA

A atividade antiparkinsoniana deste fármaco foi descoberta casualmente, e o primeiro estudo demonstrando sua atividade benéfica sobre a DP foi o de Schwab e col., em 1969 (MENEZES; TEIVE, 1996).

A sua eficácia é consideravelmente menor que a da levodopa, sendo indicado para as fases iniciais da DP, mostrando-se eficaz em 6 a 12 meses aproximadamente, o efeito antiparkinsoniano da amantadina ainda não é totalmente descrito, mas sabe-se que possui uma função antagonista não competitiva dos receptores NMDA do glutamato e também aumenta a liberação de dopamina na fenda sináptica e retarda a sua captação (SALARINI, 2012).

4.4.3.3 ANTICOLINÉRGICOS

Os Anticolinérgicos tem ação antiparkinsoniana conhecida há mais de um século e eram as únicas drogas disponíveis para o tratamento da DP, até a descoberta da levodopa (MENEZES; TEIVE, 1996).

A variedade de anticolinérgicos disponíveis no mercado é grande, mas nenhum apresenta superioridade comprovada. Dentre eles, os mais utilizados são o biperideno e o triexifenidil (MENEZES; TEIVE, 1996).

4.4.3.4 TERAPIA PROTETORA

Inibidores seletivos da MAO B, como o L-deprenil, impedem a conversão de MPTP a MPP⁺ e previnem o parkinsonismo induzido por essa substância em animais. Desse modo, se a DP está relacionada a uma prototoxina semelhante, as reações de oxidação devem estar envolvidas na sua gênese (MENEZES; TEIVE, 1999).

Outra possibilidade de participação de reações oxidativas na patogênese da DP advém da constatação de que o próprio metabolismo da DA, no processo de desaminação catalisado por MAO B, pode gerar subprodutos tóxicos podendo ser eles radicais hidroxila, superóxido, 6-hidroxidopamina e quinonas. Essa situação agrava-se quando, devido ao declínio da atividade dopaminérgica decorrente da perda de neurônios nigrais, o metabolismo intensifica-se nos remanescentes, como mecanismo de compensação. Neste caso, novamente o emprego do L-deprenil pode diminuir a formação de radicais livres (MENEZES; TEIVE, 1999).

4.5 LEVODOPA X AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

4.5.1 EVENTOS ADVERSOS

Os efeitos adversos mais comuns com o uso da levodopaterapia são: perda do apetite, diarreia, boca seca, dor na boca e na garganta, constipação, mudanças no paladar, confusão, nervosismo, dificuldades em dormir ou de se manter adormecido, dor de cabeça, fraqueza, pesadelos e tontura (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2015).

Em um estudo usando a levodopa, 150 pacientes fizeram da medicação, destes, 19 foram excluídos da pesquisa, pois estavam relatando sonolência (1 paciente), Náuseas e Vômitos (6 pacientes), quadros de discinesia (1 paciente), e relatou-se uma piora do quadro (2 pacientes), além dos 7

pacientes que decidiram abortar a pesquisa sem relatar o motivo. Dois pacientes morreram durante a pesquisa, em outro estudo, eventos similares foram reportados: discinesia, náuseas e vômitos, diarreia, dor abdominal, constipação (PARKINSON STUDY GROUP, 2000; BROOKS, 2008).

Em outro estudo com 89 participantes do grupo levodopa, 2 deles reportaram alucinações (OLIVIER et al, 2000).

Segundo um estudo antigo, 9 dos 31 participantes do grupo da bromocriptina apresentaram eventos que impossibilitavam a continuidade da utilização da medicação, sendo eles náuseas e vômitos persistentes (2 participantes), alucinações (4 participantes), rigidez do pescoço e dores de cabeça (1 participante) e, usando levodopa simultaneamente, apresentou uma piora nos quadros de discinesias (1 participante). Nos outros pacientes, foram observados os efeitos colaterais esperados quando é administrado a levodopa. Mesmo que os participantes tenham apresentado quadros de náuseas e vômitos, estes quadros são menos frequentes quando a medicação em questão é utilizada, uma vez que comparado a um estudo da época que usava levodopa, cerca de 80% dos participantes apresentaram quadros de enjoo (PARKES et al., 1976), já em relação à pergolida, foi observado um risco elevado de doenças cardíacas (fibrose) (BROOKS, 2008).

Em um estudo usando pramipexol, 151 pacientes fizeram o uso do agonista, destes, 23 decidiram sair da pesquisa, sendo os relatos: sonolência (4 pacientes), náuseas e vômitos (4 pacientes), alucinações (3 pacientes), formação de edema (3 pacientes), desmaios (2 pacientes) e relatou-se uma piora do quadro (1 paciente), além dos 6 pacientes que decidiram abortar a pesquisa sem relatar o motivo (PARKINSON STUDY GROUP, 2000).

Em um estudo comparando o uso do pramipexol ao placebo, os dados do quadro 6 foram exibidos, indicando uma maior incidência de cansaço, discinesia, agitação, sonhos vívidos, hipotensão postural, cólicas, hipotensão, ataxia (falta de coordenação dos movimentos voluntários), náuseas, sudorese, alucinações, lacrimejamento anormal, cálculos renais e noctúria no grupo usando pramipexol, enquanto no grupo placebo, houve uma maior incidência

de insônia, dores de cabeça, sonolência, agravamento da DP, retorno de quadros de algia e tontura (PINTER; POGARELL; OERTEL, 1999).

Quadro 6. Incidência (em %) dos eventos adversos comuns reportados entre os grupos (ocorridos com ao menos 8% ou com uma diferença maior que 5% entre os dois grupos).

<i>Evento</i>	<i>Pramipexol(n = 34)</i>	<i>Placebo (n= 44)</i>
Fadiga	29,4	4,5
Discinesia	14,7	4,5
Insônia	4,7	9,1
Agitação	11,8	6,8
Sonhos Vívidos	11,8	0,0
Hipotensão Postural	8,8	2,3
Cólica	8,8	4,5
Hipotensão	8,8	4,5
Ataxia	8,8	4,5
Náusea	8,8	6,8
Sudorese	8,8	6,8
Dor de cabeça	5,9	18,2
Alucinações	5,9	0,0
Lacrimejamento anormal	5,9	0,0
Cálculo Renal	5,9	0,0
Noctúria	5,9	0,0
Sonolência	5,9	9,1
Tontura	2,9	27,3
Agravamento da DP	2,9	13,4
Quadros de algia	0,0	6,8

Fonte: Modificado de (PINTER; POGARELL; OERTEL, 1999)

Nos testes iniciais do ropinirol não foram encontrados dados estatísticos relevantes em relação aos efeitos colaterais e a alteração da qualidade de vida dos portadores da DP (PARKINSON STUDY GROUP, 2000). Já em um projeto de 5 anos de estudo, os participantes do grupo ropinirol apresentaram alucinações (31 de 179 participantes – 17,3%), Náuseas (87 de 179 – 48,6%) e

diversos outros eventos, como mostra o quadro a seguir (Quadro 7) (OLIVIER et al, 2000).

Quadro 7. Eventos adversos (nº/%) reportados por 10 ou mais participantes em ambos os grupos.

<i>Evento</i>	<i>Ropinirole(n = 179)</i>	<i>Levodopa (n= 89)</i>
Nausea	87 / 48,6	44 / 49,4
Sonolencia	49 / 27,4	17 / 19,1
Insônia	45 / 25,1	21 / 23,6
Agravamento da DP	40 / 22,3	18 / 20,2
Indigestão	37 / 20,7	15 / 16,9
Tontura	36 / 20,1	17 / 19,1
Alucinações	31 / 17,3	5 / 5,6
Vômitos	29 / 16,2	10 / 11,2
Tremores	29 / 16,2	11 / 12,4
Dor abdominal	27 / 15,1	13 / 14,6
Depressão	26 / 14,5	20 / 22,5
Dor de cabeça	25 / 14,0	16 / 18,0
Edema nas pernas	25 / 14,0	5 / 5,6
Ataxia	25 / 14,0	8 / 9,0
Ansiedade	21 / 11,7	8 / 9,0
Hipotensão postural	21 / 11,7	11 / 12,4
Constipação	17 / 9,5	11 / 12,4
Discinesias	16 / 8,9	23 / 25,8
Distonia	12 / 6,7	11 / 12,4
Sudorese	11 / 6,1	9 / 10,1

Fonte: Modificado de (OLIVIER et al, 2000)

Em um estudo comparando o uso do placebo (18 participantes) e o uso do piribedil (19 participantes), os participantes do grupo piribedil reportaram quadros de discinesias (2 participantes - 9,5%), alucinações (1 paciente - 5,3%) e irritabilidade (1 participante - 5,3%) (THOBOIS et al., 2013).

4.5.2 QUADRO CLÍNICO DOS PACIENTES

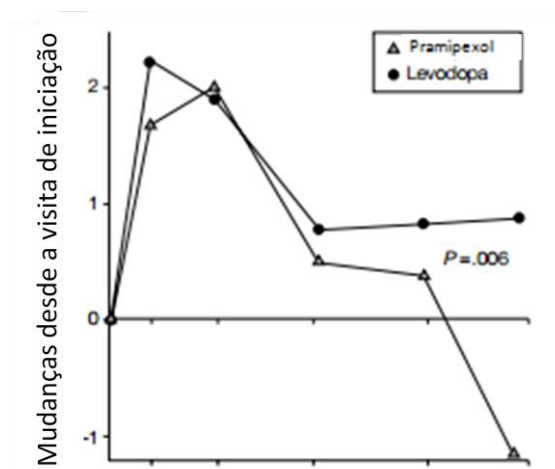
Há relatos que o uso concomitante de levodopa com a bromocriptina pode piorar os quadros de discinesias causados pela levodopa, pois quando os pacientes usavam apenas a bromocriptina, estes quadros não eram observados tão de perto quanto aos que usavam simultaneamente as duas drogas (PARKES et al., 1976).

Em um estudo usando a pergolida comparada a levodopa, o grupo levodopa apresentou uma melhora de 6,4 pontos na escala UPDRS, enquanto o grupo do agonista apresentou uma piora de 2,1 pontos na mesma escala, o estudo teve uma duração de 3 anos (BROOKS, 2008). Além do fato citado acima, a pergolida não está mais disponível em alguns países, como o EUA, por exemplo, devido ao evento adverso grave observado quando usada a pergolida, a fibrose cardíaca (BROOKS, 2008).

O pramipexol pode atuar como um neuroprotetor para os neurônios dopaminérgicos (PARKINSON STUDY GROUP, 2000). Ao contrário da levodopa, o uso do pramipexol apresentou um retardo para apresentar as complicações dopaminérgicas, o *wearing off* (39 dos 172 participantes – 23% - após 199 semanas) (OLIVIER et al, 2000) e os quadros de discinesia, além destes eventos acometer um número menor de pacientes (PARKINSON STUDY GROUP, 2000).

Comparando a levodopa com o pramipexol, a qualidade de vida aumentou em aproximadamente dois pontos durante os primeiros 6 meses do estudo. No fim do estudo, após cerca de 2 anos, a diferença entre os dois grupos era estatisticamente significativa para a escala de qualidade de vida da DP, favorecendo a levodopa. Não foram observadas variações com significância estatística entre os dois grupos no começo da pesquisa, como mostra a gráfico 5, ou seja, mesmo após seis meses de uso, a melhoria da qualidade de vida continua sendo observada, mesmo apresentando melhorias inferiores ao início da administração, a terapia continua com um resultado positivo (PARKINSON STUDY GROUP, 2000).

Gráfico 5. Variação na escala de qualidade de vida da DP ao decorrer da pesquisa.



Fonte: Modificado de (PARKINSON STUDY GROUP, 2000)

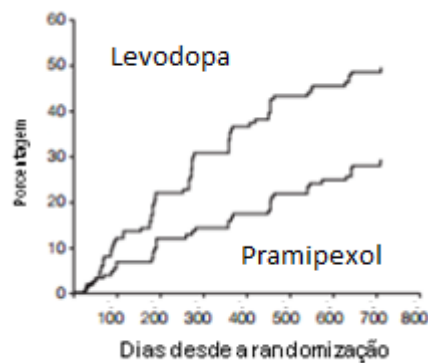
Usando a escala UPDRS como critério de avaliação, um estudo de 4 anos resultou em uma melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes que usavam levodopa ao invés do pramipexol. Um estudo similar, de 5 anos de duração, apresentou os mesmos resultados, mas comparando a levodopa com o agonista ropinirol (BROOKS, 2008).

Como mostrado nos gráficos abaixo (Gráfico 6), comparado ao pramipexol, com o uso da levodopa há uma maior incidência de pacientes apresentando pioras no quadro quando o medicamento é administrado (efeito conhecido como *wearing off*, discinesias e mais pacientes que apresentam as primeiras complicações relacionadas ao tratamento dopaminérgico (a primeira ocorrência de *wearing off*, discinesia ou flutuações *on-off*), tudo isso em um menor intervalo de tempo (PARKINSON STUDY GROUP, 2000).

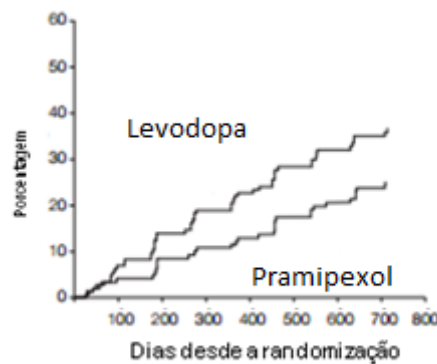
Acredita-se que os quadros de discinesias, frequentes nesses grupos, dos quais no estudo, 40 dos 89 participantes do grupo levodopa (45%) apresentaram discinesia, seja por causa da grande dose administrada quando comparada aos agonistas (OLIVIER et al, 2000), e não só a discinesia. Sugere-se que as complicações associadas à levodopa são resultados de uma grande dose de levodopa para o cérebro causado pela meia vida curta no plasma da levodopaterapia convencional (levodopa e um inibidor da DDC) (BROOKS, 2008).

Gráfico 6. Porcentagem de pacientes apresentando complicações dopaminérgicas.

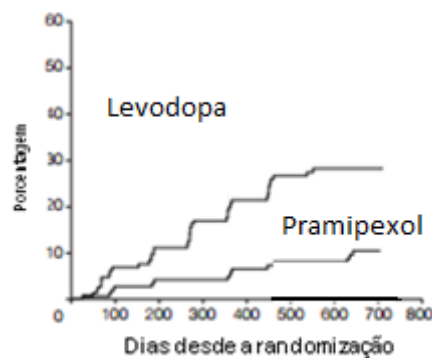
A: Pacientes apresentando a primeira complicação dopaminérgica.



B: Pacientes apresentando *wearing off*.



C: Pacientes apresentando discinesias.



Fonte: Modificado de (PARKINSON STUDY GROUP, 2000)

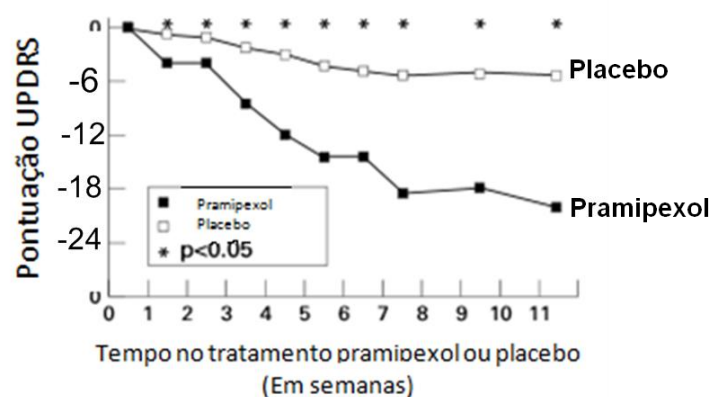
Foi feito um estudo analisando a frequência destas complicações em portadores da DP em Londres e na Inglaterra, e mostrou que flutuações e discinesias ocorrem em, respectivamente, 40% e 28% dos parkinsonianos

tratados por 5,2 anos com dose diária média de levodopa de 423,3mg, sendo esta uma grande incidência (CARDOSO et al, 2006).

Acredita-se que os resultados positivos para a levodopa são devido ao fato dos agonistas ativarem, principalmente, os receptores D2, enquanto a levodopa ativa receptores D1 e D2. Mas mesmo com estes resultados, muitos especialistas pensam antes de prescrever a levodopa aos seus pacientes devido a sabida incidência de problemas motores, que podem aparecer pelo menos de 5 a 6 meses após a administração de doses maiores que 600mg/dia. Estes profissionais preferem postergar a administração da levodopa a fim de postergar também, discinesias e efeitos *wearing off* (BROOKS, 2008).

Em outro estudo, analisando o uso da levodopa concomitantemente ao pramipexol, comparando com o uso concomitante da levodopa com o placebo no tratamento da DP avançada, os resultados foram satisfatórios. De forma geral, o grupo utilizando o agonista apresentaram bons resultados comparado ao grupo placebo, como mostra a gráfico 7, o grupo placebo teve uma diminuição muito discreta da pontuação inicial do grau da DP (UPDRS) realizada com os participantes do estudo, significando uma melhora não muito significativa, já o grupo utilizando o agonista o resultado mostrou-se mais eficaz durante o período de 11 semanas de uso do medicamento. (PINTER; POGARELL; OERTEL, 1999).

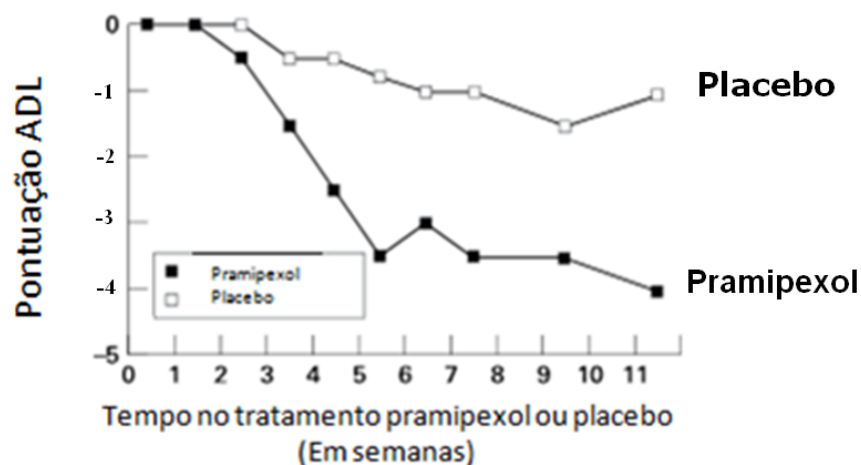
Gráfico 7. Média da mudança na pontuação na escala UPDRS em cada uma das visitas desde a visita inicial até o fim do período de manutenção, observando uma grande variação entre os dois grupos.



Fonte: Modificado de (PINTER; POGARELL; OERTEL, 1999)

Assim como a diminuição da pontuação UPDRS dos participantes, o mesmo padrão de resultado foi observado quanto à capacidade de realizar atividades diárias sem complicações, utilizando a escala UPDRS focada nas atividades da vida diária (ADL) como mostra o gráfico 8, os resultados se mantiveram no mesmo padrão na fase pós estudo, mostrando assim, eficácia do agonista, mesmo em estágios avançados da DP (PINTER; POGARELL; OERTEL, 1999).

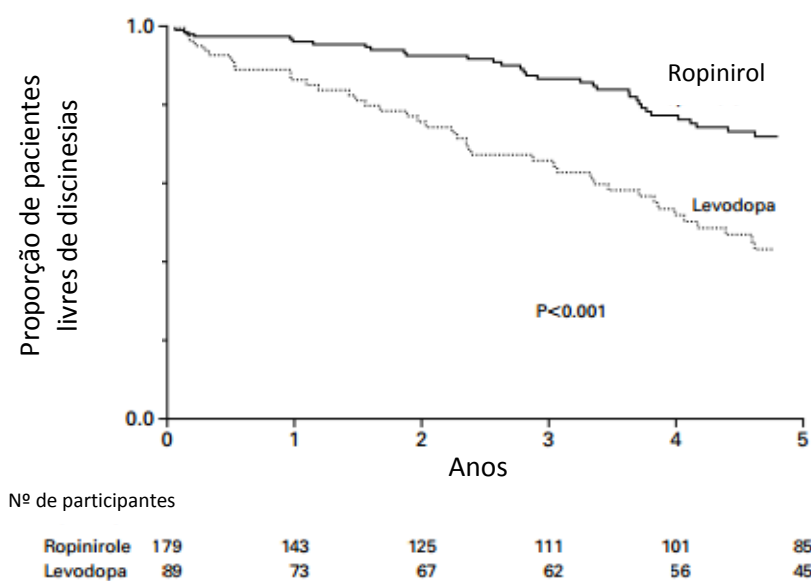
Gráfico 8. Média da mudança na pontuação na escala UPDRS (focada nas atividades da vida diária (ADL)) em cada uma das visitas desde a visita inicial até o fim do período de manutenção, observando uma grande variação entre os dois grupos.



Fonte: Modificado de (PINTER; POGARELL; OERTEL, 1999)

Há descrito que o uso inicial do ropinirol para o tratamento da DP reduz a incidência de discinesias quando comparados ao uso inicial de levodopa e este fato foi comprovado em um estudo comparativo entre a levodopa e o ropinirol, demonstrado no gráfico a seguir (Gráfico 9) (OLIVIER et al, 2000; PARKINSON STUDY GROUP, 2000).

Gráfico 9. Proporção dos participantes livres de discinesias em ambos os grupos (em anos)

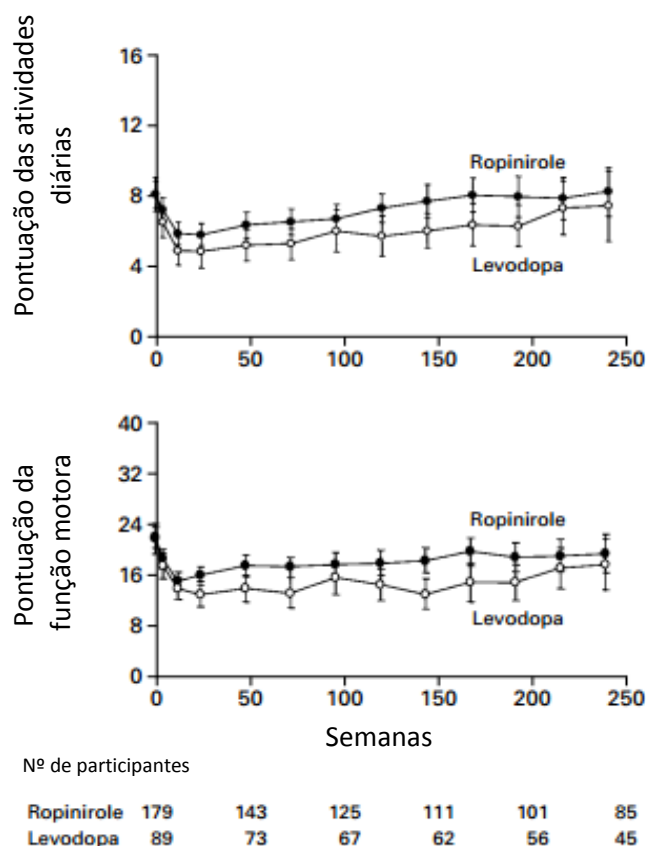


Fonte: Modificado de (OLIVIER et al, 2000)

Neste estudo, apenas 36 dos 179 (20%) participantes de pesquisa do grupo ropinirol apresentaram quadro de discinesia, sendo que, antes da administração de levodopa, apenas 9 dos 179 (5%) tiveram discinesia (OLIVIER et al, 2000).

Os participantes do grupo ropinirol apresentaram maiores pontuações na escala de realização das atividades diárias quando comparadas à levodopa, e também apresentaram melhores níveis de função motora, como mostra os gráficos abaixo (Gráfico 10) (OLIVIER et al, 2000).

Gráfico 10. Pontuação na escala das atividades diárias da vida e da função motora da escala UPDRS (em semanas).



Fonte: Modificado de (OLIVIER et al, 2000)

Ao total, 14 dos 179 (8%) participantes do grupo ropinirol foram excluídos da pesquisa por falta de eficácia e 6 dos 179 (3%) foram excluídos por apresentarem uma piora do quadro. Já dos participantes do grupo da levodopa, 5 dos 89 (6%) foram excluídos pela falta de eficácia e 3 dos 89 (3%) pela piora da DP (OLIVIER et al, 2000).

Em um estudo comparando o ropinirol com a levodopa associada aos inibidores da DDC, a levodopa apresentou resultados positivos quando comparado ao agonista, usando a escala motora da UPDRS, a levodopa teve uma melhora de 4,8 pontos contra os 0,8 pontos do agonista em longo prazo (5 anos de estudo), já na escala das atividades diárias da UPDRS apresentou melhoras em ambos os grupos (BROOKS, 2008).

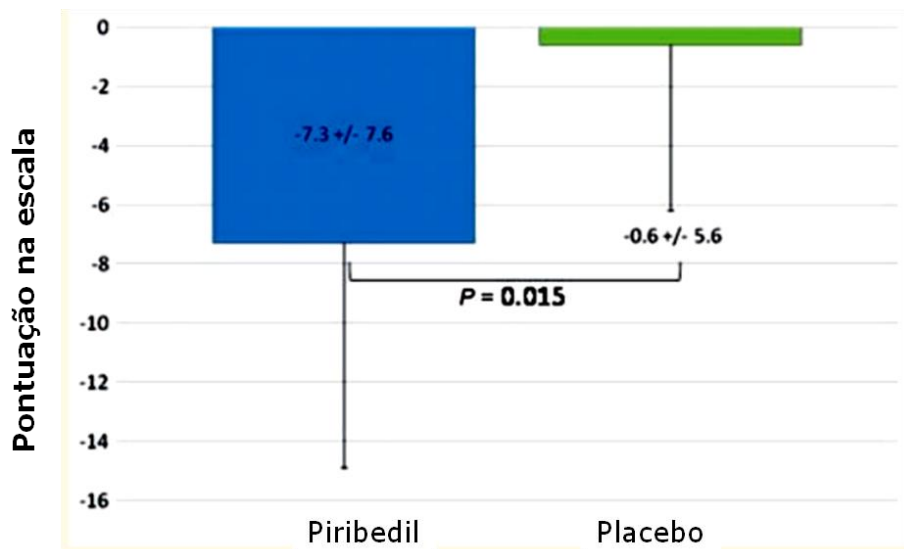
Em outro estudo, os participantes do grupo da levodopa apresentaram quadros de “congela” enquanto se movimentavam (22 de 88 – 25%) após 207 semanas de estudo, em relação aos agonistas, após 166 semanas de uso da medicação, os participantes do grupo ropinirol (57 de 179 – 32 %) começaram apresentar quadros de congela enquanto se movimentavam (OLIVIER et al, 2000).

Quando o critério de avaliação é apresentar quadros de *wearing off*, o grupo de usuários da levodopa começam a apresentar estes quadros antes dos usuários dos agonistas, 29 de 85 participantes de um estudo (34%) apresentaram estes quadros após 145 semanas de uso contínuo da medicação (OLIVIER et al, 2000).

Uma das vantagens do uso do piribedil é a rara ocorrência de quadros de complicações motoras, como discinesias, além deste ponto, em um estudo, o piribedil apresentou resultados de neuroproteção relacionado à dependência da DA, uma vez que o uso do mesmo pode diminuir a atual dosagem de levodopa, reduzindo assim a quantidade de radicais livres, que causam peroxidação lipídica, dano ao DNA, apoptose e destruição da cadeia respiratória da mitocôndria (KONG et al., 2015).

Além de bons resultados iniciais como mostra o gráfico 11, que representa que o grupo piribedil reduziu os pontos da escala de Parkinson utilizada no estudo, os pacientes do mesmo grupo apresentaram uma melhoria nos quadros de depressão e ansiedade (THOBOIS et al., 2013)

Gráfico 11. Mudanças na pontuação da escala de parkinson entre os grupo piribedil e o grupo placebo durante 12 semanas de uso.



Fonte: Modificado de (THOBOIS et al., 2013)

Isso mostra que o uso da droga mostra-se eficaz, podendo ser uma farmacoterapia preconizada na fase inicial da DP a fim de postergar a administração da levodopa associada aos inibidores da DDC.

5 CONCLUSÃO

Há diversos medicamentos que podem ser utilizados, principalmente na fase inicial da DP, podendo postergar o início da administração da levodopa, postergando também os clássicos eventos de discinesias e eventos *wearing off* devido à destruição gradual dos neurônios, que resultam na falta de eficácia dos medicamentos utilizados para o tratamento da DP. Por isso, é essencial uma minuciosa avaliação clínica do quadro do paciente, para que seja escolhido o melhor tratamento.

A administração da levodopa associada aos inibidores da DDC é inevitável, pois mesmo apresentando complicações motoras com o tempo, é o único tratamento disponível que, em longo prazo, continua com resultados positivos ao paciente de acordo com as avaliações das escalas, não como os resultados observados inicialmente, mas continuam positivos.

As complicações motoras associadas à levodopa deve-se à sua alta dose administrada, a associação da levodopa, DDC e entacapona (levodopaterapia otimizada) se mostrou eficaz para diminuir essa dose administrada e deve ser utilizada quando o paciente está com uma alta dose da levodopa, tendo assim, melhoras na qualidade de vida.

Os agonistas dopaminérgicos ergolínicos não são considerados eficazes para serem utilizados no tratamento da doença, pois, quando associados com a levodopa, os pacientes apresentam mais complicações, com alguns eventos adversos graves, como cardiopatias, refletindo na proibição da venda de um dos agonistas no mercado. Já em relação aos agonistas dopaminérgicos não ergolínicos, vemos que eles se mostram eficazes no tratamento, porém, isso se aplica a fase inicial da doença sendo necessário que o tratamento seja suplementado com a levodopa para que o paciente apresente resultados satisfatórios.

A tendência é que os agonistas dopaminérgicos não ergolínicos sejam a primeira escolha para o tratamento da DP, para que o paciente não apresente muitas complicações, retardando o uso da levodopa e, quando a levodopa, juntamente com o inibidor da DDC, for introduzida no tratamento, sua dose será menor, reduzindo os quadros de complicações, discinesias e *wearing off*.

Os bloqueadores da degradação enzimática, a amantadina, os anticolinérgicos e a terapia protetora também se mostram eficazes na fase inicial da doença e podem ser uma escolha para os médicos que não indicam o uso dos agonistas, devido aos eventos adversos mais frequentes e pelo alto custo dessa medicação.

Como se sabe, a idade média da população mundial está aumentando, e acompanhando este fato, o número de pesquisas da área de doenças neurodegenerativas tende a crescer cada vez mais, isto resultará em maiores conhecimentos sobre tratamentos que possam apresentar eficácia terapêutica em um período maior e também informações que os clínicos poderão usar para receitar um tratamento que apresente menos eventos adversos e complicações motoras aos seus pacientes.

6 REFERÊNCIAS

AGUIAR, André et al. Mecanismo e aplicações da reação de fenton assistida por compostos fenólicos redutores de ferro. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 30, n. 3, p.623-628, jan. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n3/22.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2015.

ARBOUW, Maurits E. L. et al. Clinical and pharmacogenetic determinants for the discontinuation of non-ergoline dopamine agonists in Parkinson's disease. **Eur J ClinPharmacol**, [s.l.], v. 65, n. 12, p.1245-1251, 8 ago. 2009. Disponível em: <http://download.springer.com/static/pdf/853/art%3A10.1007%2Fs00228-009-0708-6.pdf?originUrl=http://link.springer.com/article/10.1007/s00228-009-0708-6&token2=exp=1434896475~acl=/static/pdf/853/art%253A10.1007%252Fs00228-009-0708-6.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs00228-009-0708-6*~hmac=418ed0a0eaece75747492fb85c9cbcdf5c59df377dc3ee14e5b0fb2ea2785eae>. Acesso em: 21 jun. 2015.

BARBOSA, Egberto Reis; SALLEM, Flávio Augusto Sekeff. Doença de Parkinson: Diagnóstico. **Neurociências**, São Paulo, v. 13, n. 3, p.158-165, jul. 2005. Disponível em: <[http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2005/RN_13_03/Pages from RN_13_03-8.pdf](http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2005/RN_13_03/Pages_from_RN_13_03-8.pdf)>. Acesso em: 07 fev. 2015.

BARBOSA, Lívea Fujita; MEDEIROS, Marisa H.g. de; AUGUSTO, Ohara. Danos oxidativos e neurodegeneração: o que aprendemos com animais transgênicos e nocautes?. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 29, n. 3, p.1352-1360, jun. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v29n6/33.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2015.

BROMOCRIPTINE. Estados Unidos: National Center for Biotechnology Information, 2008. Disponível em: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/49965589#section=2D-Structure>>. Acesso em: 20 set. 2015.

BROOKS, David J. Optimizing levodopa therapy for Parkinson's disease with levodopa/carbidopa/entacapone:: implications from a clinical and patient perspective. **Neuropsychiatric Disease And Treatment**, London, p.39-47, 2008. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2515910/pdf/ndt-0401-39.pdf>>.

Acesso em: 29 ago. 2015.

CARDOSO, Francisco et al. Importância dos Agonistas Dopaminérgicos nas Fases Inicial e Avançada da Doença de Parkinson. **Neurociências**, São Paulo, v. 14, n. 3, p.161-166, set. 2006. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2006/RN_14_03/PagesfromRN_14_03-7.pdf>. Acesso em: 02 dez. 2014.

CLARKE, Carl e; SPELLER, Julie. Pergolide versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-14, 26 abr. 1996. Wiley-Blackwell. DOI: 10.1002/14651858.cd000236. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000236/epdf>>. Acesso em: 20 set. 2015.

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.. **MESILATO DE PERGOLIDA**. Disponível em: <<http://www.doencadeparkinson.com.br/celance.htm>>. Acesso em: 20 ago. 2015.

ELLO, Marcella Patrícia Bezerra de; BOTELHO, Ana Carla Gomes. Correlação das escalas de avaliação utilizadas na doença de Parkinson com aplicabilidade na fisioterapia. **FisioterMov**, Paraná, v. 23, n. 1, p.121-127, jan. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/fm/v23n1/12.pdf>>. Acesso em: 26 jun. 2015.

FAGRON. **Levodopa**. Disponível em: <http://cdn.fagron.com.br/doc_prod/docs_9/doc_868.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2015.

FERNANDEZ, Liana Lisboa et al. Ferro e neurodegeneração. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 17, n. 4, p.218-224, out. 2007

FIOCRUZ. **Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas:** Doença de Parkinson. 2002. Disponível em: <<http://www.saudeidoso.iciet.fiocruz.br/pdf/antigos/ProtocolodeParkinson.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2015.

FUNG, Victor S C. New and emerging treatments for parkinson disease. **The Medical Journal Of Australia**, Sydney, p.283-284, 6 abr. 2015. Disponível em: <<https://www.mja.com.au/journal/2015/202/6/new-and-emerging-treatments-parkinson-disease>>. Acesso em: 20 jun. 2015.

GASPARIM, Aretuza Zauaetal . Deglutição e tosse nos diferentes graus da doença de Parkinson. **Arquivos Int. Otorrinolaringol.**, São Paulo , v. 15, n. 2, p. 181-188, June 2011 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-48722011000200010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 04 jul. 2015.

GOLAN, David E. **Princípios de farmacologia:** a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GOODMAN, Louis S.; GILMAN, Alfred. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-hill, 2007. 1821 p.

GOULART, Fátima; PEREIRA, Luciana Xavier. Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia. **Fisioterapia e Pesquisa**, Belo Horizonte, v. 2, n. 1, p.46-56, abr. 2005. Disponível em: <[http://www.crefito3.com.br/revista/usp/01_04/Pages from pg01_60-49a56.pdf](http://www.crefito3.com.br/revista/usp/01_04/Pages_from_pg01_60-49a56.pdf)>. Acesso em: 04 jul. 2015.

INFARMED. **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:** Ropinirol. 2010. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41580&tipo_documento=rcm>. Acesso em: 20 ago. 2015.

INFARMED. **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO**
MEDICAMENTO: Bromocriptina. 2014. Disponível em:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1211&tipo_documento=rcm. Acesso em: 20 ago. 2015.

INFARMED. **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO**
MEDICAMENTO: Pirebidil. 2014. Disponível em:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8740&tipo_documento=fi. Acesso em: 20 ago. 2015.

INGLATERRA. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITIONS. (Org.). **Parkinson's Disease:** National clinical guideline for management in primary and secondary care. Londres: Royal College Of Physicians, 2006. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0008872/>. Acesso em: 20 set. 2015.

KONG, Ping et al. Neuroprotection of MAO-B inhibitor and dopamine agonist in Parkinson disease. **International Journal Of Clinical And Experimental Medicine**, New York, v. 8, n. 1, p.431-439, 2015. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4358469/pdf/ijcem0008-0431.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2015.

KRUEGER, Michael C.. The Neuropathology of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. **International Review of Neurobiology**, [s.l.], p.165-194, 2013. Elsevier BV. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429307/>. Acesso em: 30 jul. 2015.

KULKARNI, S. K.; NAIDU, P. S. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: Current concepts and future perspectives. **Drugs of Today**, Toronto, v. 39, n. 1, p.1-19, 2003. Prous Science. Disponível em:
https://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_summary_pr?p_JournalId=4&p_RefId=799430&p_IsPs=N. Acesso em: 10 out. 2015.

LEVODOPA. Estados Unidos: National Center for Biotechnology Information, 2012. Disponível em: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/134337524#section=2D-Structure>>. Acesso em: 20 set 2015.

LYSERGIC ACID. Estados Unidos: National Center for Biotechnology Information, 2012. Disponível em: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/135650563#section=2D-Structure>>. Acesso em: 20 set 2015.

MATTOS, James Pitágoras de; MATTOS, Vânia Maria de B. Corrêa. NOVOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 2-A, p.329-332, 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X1999000200029&script=sci_arttext>. Acesso em: 02 dez. 2014.

MICHELI, Federico E. et al. Piribedil and Pathological Gambling in six Parkinsonian patients. **Arq. Neuro-psiquiatr.**, São Paulo, v. 73, n. 2, p.115-118, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v73n2/0004-282X-anp-73-02-115.pdf>>. Acesso em: 28 jul. 2015.

NOVARTIS. **Bromocriptina**. Disponível em: <<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/lmgConteudos/2866.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2015.

OLIVIER, Rascol et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early parkinson's disease who were treated with ropinrole or levodopa . **The New England Journal Of Medicine**, Massachussets, v. 342, p.1484-1491, 18 maio 2000. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200005183422004>>. Acesso em: 20 jun. 2015.

ORION CORPORATION. **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO: Levodopa**. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002441/WC500113070.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2015.

PARKES, J. D. et al. Bromocriptine treatment in Parkinson's disease. **Journal Of Neurology, Neurosurgery, And Psychiatry**, [s.i], v. 39, n. 1, p.184-193, jan. 1976. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC492245/pdf/jnnpsyc00164-0080.pdf>>. Acesso em: 30 jul. 2015.

PARKINSON STUDY GROUP. Pramiprexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. **American Medical Association**, Chicago, v. 284, n. 15, p.1931-1938, 18 out. 2000. Disponível em: <<http://pmmp.cnki.net/Resources/CDDPdf/evd%5C200801%5CJAMA%5C%E9%9A%8F%E6%9C%BA%E5%AF%B9%E7%85%A7%E8%AF%95%E9%AA%8C%5Cjama2000284101931.pdf>>. Acesso em: 13 jan. 2015.

PERGOLIDE. Estados Unidos: National Center for Biotechnology Information, 2008. Disponível em: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/49965528#section=Top>>. Acesso em: 20 set. 2015.

PINTER, M M; POGARELL, O; OERTEL, W H. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, Austria, v. 66, p.436-441, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1736320/pdf/v066p00436.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2015.

PIRIBEDIL. Estados Unidos: National Center for Biotechnology Information, 2008. Disponível em: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/50036468#section=Top>>. Acesso em: 20 set. 2015.

PRAMIPREXOLE. Estados Unidos: National Center for Biotechnology Information, 2008. Disponível em: <<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/49890661#section=2D-Structure>>. Acesso em: 20 set. 2015.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 904 p.

RANGEL-BARAJAS, Claudia; CORONEL, Israel; FLORÁN, Benjamín. Dopamine Receptors and Neurodegeneration. **Aging And Disease**, [s.l.], v. 6, n. 5, p.349-368, 2015. Aging and Disease. DOI: 10.14336/ad.2015.0330. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567218/>>. Acesso em: 06 nov. 2015.

RC, Lana et al. Percepção da qualidade de vida de indivíduos com doença de Parkinson através do PDQ-39. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n. 5, p.309-402, out. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfis/v11n5/a11v11n5>>. Acesso em: 02 dez. 2014.

RIVAS-ARANCIBIA, Selva et al. Oxidative Stress and Neurodegenerative Disease. **Neurodegenerative Diseases - Processes, Prevention, Protection And Monitoring**, [s.l.], p.53-88, 9 dez. 2011. InTech. DOI: 10.5772/28857. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/neurodegenerative-diseases-processes-prevention-protection-and-monitoring/oxidative-stress-and-neurodegenerative-disease>>. Acesso em: 2 out. 2015

ROBINSON, S. L.; PANACCIONE, D. G.. Heterologous Expression of Lysergic Acid and Novel Ergot Alkaloids in *Aspergillus fumigatus*. **Applied And Environmental Microbiology**, [s.l.], v. 80, n. 20, p.6465-6472, 8 ago. 2014. American Society for Microbiology. DOI: 10.1128/aem.02137-14. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4178656/>>. Acesso em: 25 set. 2015.

SALARINI, Diego. O uso da amantadina no tratamento da doença de Parkinson. **Especial Neuropsiquiatria 7**, São Paulo, v. 69, p.18-23, set. 2012. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5215>. Acesso em: 20 set. 2015.

SANT, Cintia Ribeiro de et al. Abordagem fisioterapêutica na doença de Parkinson. *Rbceh, Passo Fundo*, v. 5, n. 1, p.80-89, jun. 2008.

SANTOS, Viviane Vieira et al. Effects of a physical therapy home-based exercise program for Parkinson's disease. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, v. 25, n. 4, p.709-715, out. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/fm/v25n4/a03v25n4.pdf>>. Acesso em: 28 nov. 2014.

SERVIER. **SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Pirebidil**. 2013. Disponível em: <http://www.servier.com/sites/default/files/SPC_TRIVASTAL_50mg.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2015.

SIAN, J et al. MPTP-Induced Parkinsonian Syndrome. In: SIEGEL, George J et al. **Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott-raven, 1999. p. 1-2. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27974/>>. Acesso em: 24 set. 2015.

SIEGEL, George J et al. **Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects** 6th edition. 6. ed. Philadelphia: Lippincott-raven, 1999.

SILVA, Luiza Furtado e et al. Idiopathic Parkinson's disease: vocal and quality of life analysis. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, Belo Horizonte, v. 70, n. 9, p.674-679, maio 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v70n9/v70n9a05.pdf>>. Acesso em: 02 dez. 2014.

STEIDL, Eduardo Matias dos Santos; ZIEGLER, Juliana Ramos; FERREIRA, Fernanda Vargas. **DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**. Disc. Scientia: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 8, n. 1, p.115-129, jan. 2007. Disponível em: <<http://sites.unifra.br/Portals/36/CSAUDE/2007/parkinson.pdf>>. Acesso em: 07 fev. 2015.

STOWE, Rebecca et al. **Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications (Review)**. 1 ed. Inglaterra: The Cochrane Collaboration, 2010. 175 p. Disponível em: <<https://slack-files.com/files-pri-safe/T0356FPF5-F0356L32Z/cd007166.pdf?c=1418215155-e97baa5827de9a2ba6a94f8133387e95c6934259>>. Acesso em: 02 dez. 2014.

TEIVE, Hélio A. G.. **Doença de Parkinson: Um Guia Prático para Pacientes e Familiares**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. 158 p.

THOBOIS, S. et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. **Brain: A JOURNAL OF NEUROLOGY**, [s.l.], v. 136, n. 5, p.1568-1577, 29 mar. 2013. Disponível em: <<http://brain.oxfordjournals.org/content/brain/136/5/1568.full.pdf>>. Acesso em: 28 jul. 2015.

TUMAS, Vitor. Os Agonistas Dopaminérgicos e a Qualidade de Vida na Doença de Parkinson. **Neurociências**, São Paulo, v. 12, n. 2, p.54-56, ago. 2006. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2006/RN_14_02/Pagesfrom_RN_14_02-8.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2015.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **Levodopa and Carbidopa**. Disponível em: <<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a601068.html#side-effects>>. Acesso em: 20 set. 2015.

WÄLI, Pauliina P. et al. Is the Pathogenic Ergot Fungus a Conditional Defensive Mutualist for Its Host Grass? **Plos One**, [s.l.], v. 8, n. 7, p.1-8, 10 jul. 2013. Public Library of Science (PLoS). DOI: 10.1371/journal.pone.0069249. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3707848/>>. Acesso em: 20 set. 2015.