

ESTRATÉGIA PARA O TRATAMENTO COM LEVODOPA NA DOENÇA DE PARKINSON

Resumo

Doença de Parkinson é uma doença caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos da via nigro-estriatal. Os tratamentos farmacológicos disponíveis têm como base restaurar a atividade dopaminérgica para melhorar a mobilidade funcional aumentando a qualidade de vida dos pacientes. A levodopa é tratamento de escolha para esta doença, entretanto a presença de efeitos adversos provocados por este fármaco faz com que seja cautelosa a sua utilização. O objetivo deste estudo foi reunir o conhecimento científico referente à farmacodinâmica e farmacocinética da levodopa e terapias de associações apresentando as técnicas que estão sendo estudadas para reduzir os efeitos adversos induzidos pela Levodopa. Para tanto, foi feito um levantamento bibliográfico em indexadores de artigos científicos. Como resultado observou-se um significativo número de estudos que estão sendo realizados sobre a levodopa e as alternativas para reduzir os riscos dos efeitos adversos causados por este medicamento. Algumas associações medicamentosas que são propostas constituem as melhores opções apresentadas até o momento. No entanto, esses tratamentos com Levodopa em pacientes com Doença de Parkinson continuam não sendo tão seguros e eficazes.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, levodopa, farmacocinética, dopaminérgico agonista, selegilina

Milena Rodrigues¹ e
Luciane Costa Campos^{2*}

Departamento de Farmácia
Universidade do Extremo Sul
Catarinense

¹ E-mail:
milena_rodrigues22@hotmail.
com

^{2*} Autora para
correspondência:
PPG Ciências da Saúde, PPG
Ciências Ambientais
Av Universitária, 1105
CEP: 88806-000. Criciúma. SC
E-mail: lca@unesc.rct-sc.br

Summary

Parkinson is a disease characterized by the degeneration of the dopaminergic neurons of the Nigro-Estriatal pathway. The characteristic symptoms of this disease are: tremor in rest, bradykinesia or hypokinesia, muscular rigidity and loss of postural reflexes. The pharmacological attempts are mainly of restoring the dopaminergic activity that is reduced and the treatment helps to maintain a good functional mobility increasing the expectation of the patients' life. Levodopa was shown the best treatment for this disease; however the presence of adverse effects provoked by this drug does with that it is cautious its use. The Objective of this work was to gather the scientific knowledge regarding the pharmacodynamics and pharmacokinetics of Levodopa and therapies of associations. To present the techniques that are being studied to reduce the adverse effects induced by Levodopa. The following methodology in this study was based on the work of Crosby; Deane and Clark. A bibliographical rising was accomplished in scientific goods indexadors.

Many studies were and they are being accomplished on Levodopa and the several alternatives to reduce the risks of the adverse effects caused by this medicine. Some medicines associations that are proposed constitute the best options presented until the moment. However, those treatments with Levodopa in patients with Parkinson Disease continue not being so safe and effective.

Keywords: Parkinson disease, levodopa, pharmacodynamics, pharmacokinetics, dopaminergic agonist, selegilina

Introdução

Doença de Parkinson (DP) é uma doença idiopática neurodegenerativa que afeta aproximadamente 1% da população com idade acima de 50 anos. Os sintomas característicos desta doença são: tremor em repouso (que tende a diminuir durante movimentos voluntários); bradicinesia ou hipocinesia (lentidão e escassez de movimentos, além de dificuldade de iniciar ou interromper a marcha), rigidez muscular (aumento da resistência ao movimento passivo dos membros), e a perda de reflexos posturais que leva a alteração da marcha e queda. Presença de alterações na motricidade ocular extrínseca, demência grave e ataxia cerebelar surgem numa fase mais avançada da doença. Sem tratamento a Doença de Parkinson progride de 5 a 10 anos até um estágio rígido, acinético, no qual o paciente não consegue cuidar de si mesmo. Frequentemente a morte ocorre como resultado das complicações da imobilidade, incluindo a pneumonia de aspiração e a embolia pulmonar.

A disponibilidade de tratamento tornou possível manter uma boa mobilidade funcional durante anos e aumentando consideravelmente a expectativa de vida dos pacientes tratados. As tentativas farmacológicas são principalmente de restaurar a atividade dopaminérgica que se encontra reduzida, desta forma as drogas utilizadas são bem sucedidas no alívio de sintomas característicos da doença. Entretanto, os frequentes efeitos indesejáveis dos fármacos antiparkinsonianos tradicionais determinam que esses só sejam iniciados quando os sintomas estiverem prejudicando o desempenho profissional ou das tarefas diárias. Sendo a Doença de Parkinson um distúrbio neurodegenerativo com progressão inalterável, numa fase mais avançada da doença os tratamentos medicamentosos serão menos eficazes em atenuar seus sintomas.

Fisiopatologia da doença de Parkinson

A doença de Parkinson se caracteriza pela degeneração progressiva e irreversível de neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal, pela qual as informações são enviadas da substância negra ao corpo estriado. São regiões intimamente relacionadas ao sistema motor que controla a atividade muscular. Estudos de PET (tomografia com emissão de pósitrons) revelam que o aparecimento dos sintomas surge quando já ocorreu a degeneração de 20-40% dos neurônios dopaminérgicos destas regiões.

Outros neurotransmissores também estão envolvidos na neuropatologia desta doença. Sintomas como rigidez e o tremor envolvem distúrbios neuroquímicos das catecolaminas acetilcolina, noradrenalina e serotonina.

Levantou-se a possibilidade de que um estresse oxidativo induzido pela dopamina possa ser à base da vulnerabilidade dos neurônios dopaminérgicos na Doença de Parkinson. A degradação da dopamina em DOPAC (ácido 3,4-di-hidroxifenilacético) é feita pela MAO e gera peróxido

de hidrogênio (H_2O_2), que na presença de Fe^{2+} , abundante nos gânglios da base, pode gerar radicais livres hidroxil ($OH\cdot$). Caso, os mecanismos protetores fossem inadequados, esses radicais livres poderiam levar a degeneração de neurônios dopaminérgicos (Goodman e Gilman, 1996).

O Parkinsonismo pode ser também induzido por drogas. Um composto denominado 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), provoca a destruição irreversível dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais. O MPTP atua ao ser convertido pela enzima monoamina oxidase (MAO-B) em um metabólito tóxico, MPP⁺ (1-metil-4-fenilpiridínico). Este, por sua vez, é captado pelo sistema de transporte da dopamina, e assim atua de modo seletivo sobre os neurônios dopaminérgicos. Inibem as reações de oxidação mitocôndrias, produzindo um estresse oxidativo. A selegilina, um inibidor seletivo da MAO-B, impede a neurotoxicidade induzida pelo MPTP ao bloquear a conversão no metabólito MPP⁺.

Como mecanismo compensatório da perda dos neurônios, ocorre uma hiperatividade dopaminérgica, um aumento do número e da sensibilidade de receptores pós-sinápticos na tentativa de preservar a transmissão de dopamina nos neurônios restantes.

Biossíntese da dopamina

A dopamina é uma catecolamina sintetizada nos terminais dos neurônios dopaminérgicos a partir da tirosina. A etapa que limita a velocidade da síntese de dopamina e a conversão da L-tirosina em L-diidroxifenilalanina (LEVODOPA) é catalisada pela enzima tirosina hidroxilase, presente nos neurônios catecolanérgicos.

A Levodopa é rapidamente convertida em dopamina pela descarboxilase do L-aminoácido aromático. A dopamina é transportada para o interior de vesículas sinápticas localizadas nos terminais nervosos por uma proteína transportadora e ali armazenada. A liberação da dopamina armazenada ocorre por exocitose, por despolarização da célula que ocorre pela entrada de Ca^{2+} . Na fenda sináptica, a dopamina libera-se aos seus receptores pré ou pós-sinápticos, sendo também recaptada por uma proteína carreadora específica e ao mesmo tempo outra parte é degradada pelas ações sequenciais da monoamina oxidase (MAO) e da catecol-O-metil transferase (COMT). Essa degradação dá origem a dois produtos metabólicos, o ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC) e o ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (HVA), principal produto do metabolismo da dopamina nos seres humanos. (Goodman; Gilman, 1996)

Receptores da dopamina

As ações da dopamina no cérebro são mediadas por uma família de proteínas receptoras deste neurotransmis-

sor. Existem 5 tipos diferentes de receptores de dopamina no cérebro, mas no que diz respeito à Doença de Parkinson, os receptores mais importantes no tratamento são D1 e principalmente D2 por estarem localizados na via nigroestriatal, responsável pelo controle motor. (Goodman; Gilman, 1996)

Tratamento Farmacológico da Doença de Parkinson

Levodopa (L-dopa)

A Levodopa é o metabólito precursor da dopamina, por si só inerte, atuando através da sua descarboxilação a dopamina. Na metabolização da Levodopa ocorre a formação do metabólito 3-O-metildopa (3-OMD). No cérebro ela é rapidamente descarboxilada a dopamina.

Apenas 1-3% aproximadamente da Levodopa administrada chega inalterada no cérebro, sendo que grande parte administrada é descarboxilada pela MAO presente na mucosa intestinal e em outros locais periféricos. A dopamina liberada na circulação pela conversão periférica da Levodopa causa efeitos gastrointestinais indesejados, em especial náuseas.

A fim de diminuir a concentração de Levodopa degradada na via sistêmica, e diminuir a dose de Levodopa administrada diariamente, faz-se uma associação com um inibidor da descarboxilase do L-aminoácido aromático de ação periférica tais como a Carbidopa e Benzerazida. Essa associação diminui o metabolismo sistêmico da Levodopa, aumenta seus níveis plasmáticos, aumenta o tempo de meia-vida plasmática, aumentando desta forma a concentração de Levodopa disponível na circulação cerebral. Efeitos Indesejáveis: Efeitos gastrintestinais: anorexia, náuseas e vômito aparecem quando a Levodopa é utilizada sem um inibidor periférico da descarboxilase. Efeitos cardiovasculares: pacientes que fazem uso de Levodopa podem apresentar arritmias cardíacas, incluindo taquicardia, extra-sístoles ventriculares e fibrilação atrial, efeitos atribuídos a formação de catecolaminas periféricas. Discinesia: 80% dos pacientes que recebem a Levodopa como tratamento prolongado apresentam movimentos involuntários de contorção (discinesia). Pacientes que fazem uso de Levodopa mais carbidopa apresentam discinesia mais freqüentemente do que aqueles que usam apenas Levodopa como tratamento. Esse sintoma pode ser aliviado com a diminuição da dose, porém os sintomas da doença retornam. O surgimento de discinesia intensa requer a retirada do inibidor periférico da descarboxilase. Efeito ON/OFF: com uso continuado de Levodopa ocorrem flutuações do estado clínico, quando a rigidez e hipocinesia agravam-se subitamente podendo durar poucos minutos ou até mesmo horas. Esse efeito ON/OFF ou “liga/desliga” pode fazer o paciente parar de andar de repente, e

fazê-lo sentir-se fixado no chão. Esse efeito não é observado em paciente que não fazem tratamento com drogas. Desta forma, tem sido sugerido que, com a evolução da doença, ocorre perda da capacidade dos neurônios de armazenar a dopamina. Na tentativa de reverter esses efeitos são utilizadas administrações de doses menores com intervalos mais curtos;

Selegilina

As monoaminas são oxidadas por dois tipos de isoenzimas da MAO (MAO-A e MAO-B). A Monoamina Oxidase A (MAO-A) metaboliza principalmente noradrenalina e serotonina; a MAO-B metaboliza principalmente a dopamina, sendo mais predominante no estriado. Supõe-se que a eficácia da Selegilina no tratamento do parkinsonismo, esteja ligada a propriedades de retardar a degradação da dopamina no estriado. A fim de diminuir o efeito de flutuações causado pela Levodopa, utiliza-se a selegilina como adjuvante no tratamento, uma vez que ela intensifica e prolonga os efeitos antiparkinsonianos da Levodopa, possibilitando assim a redução de sua dose. Porém, a selegilina pode aumentar os efeitos adversos provocados pela L-dopa.

Bromocriptina

A bromocriptina é um agonista dopaminérgico, que age fortemente sobre os receptores D2 e um agonista parcial dos receptores D1. Como essas drogas não necessitam de conversão enzimática para realizar sua atividade, e não dependem da capacidade funcional dos neurônios nigroestriatais, mostram-se mais eficazes do que a Levodopa no tratamento da fase final da Doença de Parkinson. A bromocriptina apresenta mais seletividade para diferentes subtipos de receptores de dopamina. Além disso, os agonistas de dopamina apresentam uma ação mais duradoura do que a Levodopa. Os efeitos adversos que podem ocorrer no paciente que faz uso desta droga são: anorexia, náuseas, vômitos, constipação, dispepsia, hipotensão postural, arritmias cardíacas, discinesia, confusão mental, alucinações, delírios, congestão nasal, eritromegalia dentre outros.

Pergolida

A Pergolida é uma droga agonista dopaminérgica que apresenta propriedades antiparkinsonianas por estimular diretamente os receptores D1 e D2. Esta droga apresenta uma eficácia satisfatória para pacientes que nunca fizeram o tratamento com Levodopa. Quando adicionada a terapia com Levodopa, ela pode prolongar a resposta ao fenômenos “ON/OFF” provocados pela Levodopa. A eficácia dela tende a diminuir no decorrer do tratamento, provavelmente devido à sub-regulação dos receptores dopaminérgicos.



Amantadina

Amantadina é uma droga antiviral utilizada para o tratamento da influenza A. Em 1969, as suas propriedades antiparkinsonianas foram relatadas sendo que seu mecanismo de ação não está bem esclarecido. Sugere-se atualmente que o mecanismo pelo qual a amantadina apresenta propriedade antiparkinsoniana seja pelo aumento da liberação de dopamina. O efeito da amantadina no tratamento desta doença é modesto, sendo mais eficaz no aparecimento dos primeiros sintomas da Doença de Parkinson. Mesmo sendo pouco eficaz, o tratamento com amantadina apresenta uma considerável diminuição de sintomas como a bradicinesia, a rigidez e o tremor produzidos pela doença. Com tudo, seu efeito tem curta duração podendo desaparecer durante algumas semanas de uso.

Antagonistas da acetilcolina

A dopamina apresenta um efeito inibitório na liberação da acetilcolina, desta forma com o desenvolvimento da Doença de Parkinson os níveis de dopamina diminuem e em contra partida aumenta os níveis de acetilcolina. Os antagonistas da acetilcolina não são tão eficazes quanto a Levodopa, mas a sua utilização apresenta diminuição dos tremores e da rigidez, mas são ineficazes para bradicinesia.

Resultados e Discussão

Relação peso corporal / farmacocinética

O uso crônico de Levodopa induz movimentos involuntários, como discinesias. Alguns estudos levam a hipótese de que tais efeitos, chamados discinesias de pico-dose, parecem estar relacionados com a administração cumulativa da dose de Levodopa. (Rascol, 1999) Em um estudo realizado com 164 pacientes que apresentavam o Mal de Parkinson idiopático, foi constatado que a farmacocinética da Levodopa é influenciada pelo peso corporal. Neste trabalho, observou-se que mulheres tratadas com Levodopa apresentaram maior número de discinesias do que os homens (37% versus 23%), na administração de uma mesma dose de Levodopa. (Zappia et al., 2002) Os autores concluíram que o aumento da incidência de discinesias em mulheres em relação aos homens pode ser atribuído à dose superior de Levodopa por quilograma de peso corporal, uma vez que as mulheres em geral apresentam menor peso corporal que homens. O impacto do peso corporal na farmacocinética é bem conhecido (Sheiner; Ludden, 1992), e na prática clínica, muitas vezes as drogas são administradas de acordo como o peso corporal do paciente. Todavia, pacientes com DP são tratados usualmente com doses padrão de Levodopa sem ajuste de acordo como o peso corporal. Concluiu-se neste es-

tudo que doses elevadas de Levodopa podem contribuir para o aparecimento dos efeitos indesejáveis ao longo da terapia.

Influência da ingestão de alimentos na farmacocinética

Sabe-se que alguns alimentos podem influenciar a absorção da Levodopa pelo trato gastrointestinal, por competirem pelos mesmos sítios de ligação, como acontece com certos aminoácidos. (Katzung, 1998) Contin e colaboradores (1998), avaliaram o efeito do tempo de ingestão de alimentos na farmacocinética e farmacodinâmica da Levodopa/carbidopa em pacientes tratados cronicamente. Foi analisada a concentração de Levodopa e do seu metabólito 3-O-metildopa no plasma de pacientes que receberam a dose de Levodopa 30 minutos após da refeição e em pacientes que receberam a dose 2 horas antes da refeição. Os resultados obtidos neste estudo mostraram que administração da Levodopa 30 minutos após as refeições resulta numa demora na absorção do fármaco, no aumento em dobro do tempo de aparecimento de Levodopa na circulação sanguínea, assim como num aumento do tempo para atingir o pico máximo de sua concentração no plasma. Foi avaliada também a resposta motora destes pacientes, e constataram que em relação à farmacodinâmica, o tempo de início de resposta motora foi retardado e a duração de resposta foi significativamente abreviada nos pacientes que receberam a droga 30 minutos após a refeição. Os autores concluem neste trabalho que o tempo de ingestão das refeições é um importante determinante da disposição da concentração de Levodopa no plasma. Estes resultados podem explicar alguns atrasos, encurtamentos e falhas na resposta motora que muitos pacientes em estágios mais avançados da doença tratados com Levodopa experimentam no período após as refeições.

Atividade física e resposta clínica da levodopa

O estudo realizado por Nyholm e colaboradores (2002) avaliou a função motora na farmacocinética da Levodopa durante condições não experimentais, ou seja em suas atividades normais, tanto em casa como no trabalho. Foram avaliados 10 pacientes em diferentes estágios da DP que eram tratados com Levodopa associada a outras drogas. A função motora desses pacientes foi avaliada durante 10 horas diárias a partir da primeira dose matinal de Levodopa. Amostras do plasma foram obtidas a cada 20 minutos para análise da concentração de Levodopa e do seu metabólito 3-O-metildopa (3-OMD) por cromatografia líquida de alta performance (HPLC). A ingestão de alimentos e líquidos e a atividade física também foram monitoradas. Os resultados mostraram uma grande variabilidade intra e interpessoal da farmacocinética da Levodopa indiferente da combinação de drogas utilizadas. As flutuações da concentração de Levodopa no plasma tive-

ram um evidente efeito nos parâmetros clínicos avaliados. Os autores concluíram neste estudo que a variação da concentração da Levodopa é um fator determinante para as flutuações motoras tanto em monoterapia de Levodopa quanto em pacientes com combinações otimizadas com agonistas de dopamina e inibidores de enzimas.

Agonistas dopaminérgicos

O Pramipexole é uma das drogas agonistas de dopamina utilizada em monoterapia ou em associação com a terapia de Levodopa tendo como função atenuar os efeitos motores em pacientes que já experimentam estes efeitos induzidos pela diminuição da resposta a Levodopa. O Pramipexole é um agonista que possui seletividade para os receptores da família D2, mas preferencialmente pelo subtipo D3. Muitos estudos são feitos comparando o Pramipexole com outras agonistas dopaminérgicas em pacientes com DP precoce e DP avançada. Dooley e Makhamo (1998) fizeram um levantamento dos mais comuns efeitos adversos de Pramipexole em pacientes com Doença de Parkinson. Nos pacientes que apresentavam os primeiros sintomas da doença os efeitos adversos foram: náusea, vertigens, insônia, constipação, astenia e alucinação. Em pacientes com DP avançada, os efeitos adversos mais comuns são vertigens, alucinações, anormalidades no sono, confusão, constipação, astenia, distonia, hipertonia, anormalidade na marcha, amnésia, freqüência urinária e boca seca. Os autores concluíram com base neste levantamento que o Pramipexole é eficaz como adjuvante na terapia de Levodopa em pacientes com DP avançada. Entretanto o efeito potencial benéfico desta droga deve ser mais investigado devido sua grande capacidade de induzir graves efeitos adversos.

Agonistas de dopamina via transdérmica

Com o objetivo de atenuar as complicações motoras que comprometem o benefício na resposta do tratamento com Levodopa, muitas vezes são utilizados agonistas dopaminérgicos associados ao tratamento, especialmente em pacientes com doença avançada. (Rinne et al., 1998) Administração intravenosa e infusões duodenais de Levodopa e administração subcutânea de agonistas de dopamina como apomorfina e lisurida demonstram diminuição das flutuações e discinesias. (Colzi, Turner, Lees, 1998) Porém, esses modelos de administração não são aceitos pelos pacientes. Uma nova via de estimulação contínua dopaminérgica foi desenvolvida com a modificação do sistema de liberação transdérmica, aumentando a concentração da droga no plasma. Rotigotina é uma droga agonista de dopamina que mantém um nível constante de dopamina no plasma. O estudo feito por Metman e colaboradores (1998) teve por objetivo determinar a segurança e eficácia do aumento da liberação de Rotigotina transdérmica com

DP avançada. Os resultados deste estudo demonstraram que esta via de administração de Rotigotina permite um aumento da concentração desta droga no plasma sem causar maiores efeitos adversos que são observados com as vias usuais de administração de agonistas dopaminérgicos. Desta forma, também as doses de Levodopa podem ser diminuídas, evitando assim muitos dos efeitos motores causados por essa droga e principalmente sem que a eficácia deste tratamento seja comprometida.

Levodopa e Selegilina

Recentemente tem crescido o interesse no possível papel dos radicais livres e do estresse oxidativo na Doença de Parkinson. Com isto foi proposto que a selegilina pudesse conferir um efeito neuroprotetor dos neurônios dopaminérgicos. Essa idéia ganhou força pelo fato da selegilina proteger animais do parkinsonismo provocado por MPTP bloqueando a sua conversão em MPP+ mediada pela MAO-B. Em um estudo mais aprofundado, foi mostrado o efeito sintomático da selegilina, porém não foi possível evidenciar a capacidade neuroprotetora desta droga. (Goodman; Gilman, 1996) A Levodopa combinada com selegilina foi avaliada por Lees (1995), que conclui no seu estudo que o uso combinado não confere benefícios clínicos sobre a monoterapia precoce de Levodopa em pacientes com Parkinson moderado. Além disso, mortalidade foi significativamente maior com o tratamento combinado, levantando assim dúvidas quanto ao uso crônico da selegilina na DP.

Levodopa e inibidores da COMT

Uma abordagem no tratamento da DP é o uso de um inibidor da COMT, a enzima que degrada as catecolaminas tanto no sistema periférico quanto no cérebro. Seu uso tem como finalidade abolir as flutuações plasmáticas da Levodopa, e essas drogas tornam o tratamento com Levodopa mais eficiente por prolongar o efeito de cada dose.

O Entacapone é um inibidor da COMT, normalmente utilizado junto a Levodopa na DP. Um estudo clínico demonstra claramente os benefícios do Entacapone em pacientes que apresentam flutuações ON/OFF. (Rinne; Larsen; Siden, 1998) Neste trabalho foram avaliados por mais de seis meses, 150 pacientes que apresentavam flutuações ON/OFF, para os quais foram dados Entacapone ou placebo juntamente com a dose de Levodopa utilizada por eles. Os pacientes foram avaliados depois dos seis meses, sendo que as flutuações foram avaliadas por cinco dias após a primeira dose da manhã e a cada 30 minutos durante 24 horas. O tempo total diário da condição ON aumentou em 70 minutos nos pacientes com Entacapone em relação ao placebo, e o tempo total da condição OFF diminuiu em 80 minutos com Entacapone. Esses efeitos foram altamente significativos. Os pacientes com Entacapone relataram

uma marcante melhora na condição geral apesar de serem associados alguns efeitos como náusea e diarreia em 20% destes. Porém, estes efeitos também foram apresentados em 7% dos pacientes tratados com placebo. Os resultados deste estudo reforçam a teoria de que Entacapone pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes com Levodopa que apresentam flutuações ON/OFF. Além disso, não foi constatado nenhum efeito hepatotóxico do Entacapone.

O Tolcapone é um inibidor central e periférico da COMT que induz uma maior sustentação e estabilidade da concentração de Levodopa plasmática. Estudos pré-clínicos mostram que o Tolcapone aumenta os níveis de Levodopa no plasma, diminui a sua conversão em 3-OMD e eleva os níveis de dopamina no estriado. No tratamento com Levodopa/Tolcapone é esperado um aumento da resposta motora a Levodopa em pacientes com DP sem o aumento da discinesias. (Guttman, 1995) Napolitano e colaboradores (1999) avaliaram a resposta motora assim como os níveis de levodopa e do seu metabólito 3-OMD no plasma 5 horas depois da administração de levodopa sozinha e levodopa mais Tolcapone em pacientes com DP que apresentavam flutuações motoras. Foi observado neste estudo que em ambas as administrações, aguda e crônica, a melhora na resposta motora induzida pela Levodopa foi prolongada. Depois de seis semanas de terapia com Tolcapone, o tempo da condição OFF foi significativamente diminuído. Os níveis de Levodopa no plasma foram aumentados por uma diminuição do tempo da eliminação da Levodopa, porém a concentração máxima desta não foi alterada. Os níveis de 3-OMD foram significativamente menores depois do tratamento com tolcapone. Os autores deste estudo, portanto concluem que a terapia de associação Levodopa/Tolcapone claramente prolonga a resposta motora em paciente com DP.

Apesar disso, alguns estudos mostraram que o tratamento de associação com Tolcapone pode induzir sério risco de hepatotoxicidade. Pacientes com este tratamento apresentaram uma alteração no funcionamento do fígado em poucas semanas de terapia com Tolcapone. (Rinne; Larsen; Siden, 1998)

Levodopa/benzerazida – entacapone – selegilina

O estudo da simultânea inibição da MAO-B e da COMT em pacientes com DP tratados com Levodopa foi realizado por Lyytinen e colaboradores (1997). O efeito da selegilina na concentração de catecolaminas no plasma, a resposta clínica e a tolerabilidade da droga foram estudados em 13 pacientes com DP. No primeiro dia de estudo, o grupo recebeu apenas o tratamento de Levodopa/Benzerazida. Um segundo passo foi o tratamento durante 14 dias de Levodopa/Benzerazida em combinação com Entacapone. A este tratamento foi adicionado selegilina, inibidor da MAO-B, ou placebo. Durante os dias de estudo foi monitorada a resposta clínica dos pacientes.

Amostras de plasma foram obtidas para análise da concentração de Levodopa, 3-OMD, DOPAC, HVA, dopamina e noradrenalina. Entacapone melhorou a resposta clínica da Levodopa, aumento esse que foi mais marcante durante a combinação com selegilina do que Entacapone sozinho. O tratamento com Levodopa/benzerazida e Entacapone aumentou os níveis de DOPAC e diminuiu os níveis de 3-OMD no plasma. A selegilina em combinação com Levodopa/benzerazida e Entacapone inibiu parcialmente o aumento de DOPAC induzido pelo Entacapone. A dopamina e noradrenalina não mostraram modificações. O Entacapone diminuiu em 35% a atividade da COMT em eritrócitos. A selegilina inibiu quase completamente a atividade da MAO-B em plaquetas. Os autores sugerem que o Entacapone pode ser administrado com segurança junto com Levodopa e selegilina em pacientes com DP, embora estudos com maior número de paciente e períodos maiores de tratamento são necessários para a confirmação destes dados. Estudos sobre a combinação de Levodopa apenas com selegilina foram realizados para avaliar a sua eficácia terapêutica. Porém, não foi constatada nenhuma melhora significativa em relação à monoterapia de Levodopa, e o tratamento precoce com selegilina parece aumentar a morbidade desses pacientes. (Limousin *et al.*, 1995)

Avaliação de efeito sedativo da levodopa

Para avaliar o efeito sedativo de Levodopa, Andreu e colaboradores (1999) compararam os efeitos do tratamento agudo de Levodopa/Benzerazida com triazolam, um benzodiazepínico, e placebo em pacientes pré-tratados com domperidona, um antipsicótico. Os resultados mostraram que Levodopa e triazolam induziram sonolência significativa comparada com placebo no tratamento agudo. Porém, depois de 11 dias de tratamento os resultados mostraram que a Levodopa não mais induzia sedação, enquanto que o triazolam mostrou o mesmo efeito sedativo. Esses dados indicam que ocorre tolerância do efeito sedativo da administração aguda de Levodopa, sendo, portanto, que esta droga não interfere na performance motora dos pacientes por sedação.

Psicose induzida por levodopa

Sintomas psicóticos induzidos pela Levodopa frequentemente interferem na condução do tratamento de paciente com DP. Sandor e seus colegas (1996) avaliaram a administração do remoxipride, um novo antipsicótico, para o tratamento do quadro de psicose induzida por Levodopa. A performance motora de dois dos pacientes foi levemente afetada, porém nenhuma mudança foi detectada nos outros pacientes. Os efeitos adversos constatados com o remoxipride incluem tremor, rigidez, e hipersalivação. Este medicamento se mostrou eficaz na redução dos sintomas psicóticos de oito dos nove pacientes tratados,

porém mais estudos devem ser feitos com um número maior de paciente.

Conclusão

A Levodopa constitui o tratamento de primeira escolha na Doença de Parkinson por ser o agente isolado mais efetivo no tratamento desta doença. No início do tratamento, 80% dos pacientes mostram melhora de todos sin-

tomas da doença. Em 20% destes, os sintomas são praticamente abolidos. Porém, esta eficácia tende a diminuir com a progressão da doença. Apesar dos índices de melhora, alguns pacientes não respondem ao tratamento.

É evidente a necessidade de mais estudos sobre a Levodopa, até mesmo sobre a própria Doença de Parkinson, na busca de uma melhor qualidade de vida dos pacientes que sofrem com as conseqüências da doença e dos efeitos das terapias medicamentosas disponíveis.

Referências

1. ANDREU, N. et al. *L-dopa-induced sedation: a double-blind cross-over controlled study versus triazolam and placebo in healthy volunteers.* **Clin Neuropharmacol**, v. 22, n° 1, p.: 15-23, 1999.
2. COLZI, A; TURNER, K; LEES, AJ. *Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease.* **J Neurol Neurisurg Psychiatry**, v:64, pag.: 573-576, 1998.
3. CONTIN, M; RIVA, R; MARTINELLI, P; ALBANI, F. e BARRUZZI, A. *Effect of meal timing on the kinetic-dynamic profile of levodopa/carbidopa controlled release [corrected] in parkinsonian patients.* **Eur J Clin Pharmacol**, v: 54, n° 4, p.: 303-308, jun. 1998.
4. CROSBY, N; DEANE, KHO; CLARKE, CE. *Amantadine in Parkinson's disease.* The Cochrane Library, 4. ed, 2002, p.21. Disponível: <http://cochrane.bireme.br/cochrane/show>. Acesso em: 13 maio 2003.
5. DOOLEY, M; MARKHAM, A. *Pramipexole. A review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease.* **Drugs Aging**, v: 12, n° 6, p.: 495-514, jun. 1998.
6. FUCHS, FD; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional.** 2. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 678p. 1998.
7. GOODMAN, LS. e GILMAN, AG. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 9ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1436 p. 1996.
8. GUTTMAN, M. *COMT inhibition: new hopes in the management of Parkinson's disease.* **Focus on Parkinson's disease**, v. 7, p.:58-61, 1995.
9. HARVEY, RA; CHAMP, BC. **Farmacologia Ilustrada.** 2ª ed. Porto Alegre. Artmed, p.: 478. 1998.
10. KATZUNG, BG. **Farmacologia básica e clínica.** 6ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 854 p. 1998.
11. LIMOUSIN, P; et al. *Acute administration of levodopa- benzerazida and tolcapone, a COMT inhibitor, Parkinson's disease.* **Clin Neuropharmacol**, v:18, n° 3, p.: 258-265, jun. 1995.
12. LYYTINEM, J; et al. *Simultaneous MAO-B and COMT inhibition in L-Dopa-treated patients with Parkinson's disease.* **Mov Disord**, v: 12, n° 4, p.: 497-505, jul. 1997.
13. METMAN, LV; et al. *Continuous Transdermal Dopaminergic Stimulation in Advanced Parkinson's disease.* **Clin Neuropharmacol**, v. 24, n°. 3, p.: 163-169, may-jun 2001.
14. NAPOLITANO, A; et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of L-Dopa after acute and 6-week Tolcapone Administration in Patients with Parkinson's Disease.* **Clin Neuropharmacol**, v. 22, n°. 1, p.: 24-29, jan-feb 1999.
15. NYHOLM, D; et al. *Levodopa pharmacokinetics and motor performance during activities of daily living in patients with Parkinson's disease on individual drug combinations.* **Clin Neuropharmacol**, v. 25, n°. 2, p.: 89-86, mar-apr 2002.
16. RANG, HP; DALE, MM; RITTER, JM. **Farmacologia.** 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 703 p. 2001.
17. RASCOL, O. *L-Dopa – induced peak-dose dyskinesias in patients with Parkinson's disease: clinical pharmacological approach.* **Mov Disord**, 14 (suppl 1), p.: 19-32, 1999.
18. RINNE, UK.; et al. *Early treatment of Parkinson's disease with Carbegoline delays the onset of motor complications: results of a double-blind Levodopa controlled trial.* **Drugs**, v. 55 (suppl 1), p.: 23-30, 1998.
19. RINNE, UK; LARSEN, JP; SIDEN, A. *Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations.* **Neurology**, v. 51, p.:1309-1314, 1998.
20. SANDOR, P; LANG, AE; SINGAL, S; ANGUS, G. *Remoxipride in the treatment of levodopa-induced psychosis.* **J. Clin Psychopharmacol**, v:16, n.º 5, p.: 395-399, Oct 1996.
21. SHEINER, LB; LUDDEN, TM. *Population pharmacokinetics/dynamics.* **Pharmacol Toxicol**, v. 32, p.: 185-209, 1992.
22. TRIGGS, EJ; et al. *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral Levodopa in Parkinson's patients.* **Eur J Clin Pharmacol**, v. 51, n°. 1, p.:59-67, february 1996.
23. ZAPPIA, M; et al. *Body weight influences pharmacokinetics of Levodopa in Parkinson's disease.* **Clin Neuropharmacol**, v. 25, n°. 2, p.: 79-82, mar-apr 2002.