



Uma análise comparativa entre o uso de fármacos inibidores da Monoamino oxidase-B e Levodopa na Doença de Parkinson

Eduardo Fernandes Portes ¹; Caio Miranda Oliveira ¹; Rafael Angelo Pinto de Souza ¹; Júlia Rezende Godinho Carvalho ¹; Maria Vitória da Silva Tomaz ¹; Lívia de Moraes Ribeiro Meirelles ¹; Pedro Henrique Costa Diniz ¹; Walter Luiz M. Sampaio da Fonseca ¹

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.

walter.luiz.fonseca@gmail.com

0000-0002-8445-0345

0000-0003-3495-389X

0000-0003-3955-3449

0009-0005-5480-4228

0000-0002-0063-4519

0009-0002-7206-9034

0000-0003-0797-2163

0000-0003-4635-0017

Resumo:

A Doença de Parkinson é a segunda afecção neurodegenerativa mais prevalente em idosos, caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos. Casos sintomáticos da doença têm como tratamento preferencial a utilização da Levodopa ou de algum agonista dopaminérgico. Entretanto, a monoterapia baseada no uso desses agentes está sujeita a queda progressiva da eficácia, dessa forma a adição de fármacos adjuvantes para mitigar este efeito é prática comum. Para tal, são utilizados inibidores de catecol-O-metiltransferase e inibidores da monoamino oxidase-B. Nesse contexto, os autores objetivam identificar novidades relacionadas à monoterapia ou à terapêutica adjuvante com inibidores da monoamino oxidase-B. Foi conduzida uma análise qualitativa de 18 artigos abordando novidades no tratamento sintomatológico da Doença de Parkinson, obtidos através do banco de dados PubMed, utilizando-se do critério de busca por mesh terms "(Parkinson Disease[MeSH Terms]) AND (inhibitors, monoamine oxidase[MeSH Terms])", associado aos filtros "artigos produzidos nos últimos 10 anos", "ensaios clínicos" e "ensaios clínicos randomizados". Ao longo do texto foram discutidas as novidades terapêuticas recentes dos fármacos da classe dos inibidores da monoamino oxidase-B no contexto da monoterapia ou terapia adjuvante para a doença de Parkinson. O artigo conclui que a utilização de dois fármacos da classe dos inibidores da monoamino oxidase-B, a Rasagilina e a Safinamida, obtiveram resultados em ensaios clínicos recentes que corroboram sua eficácia como adjuvantes ao padrão terapêutico principal com Levodopa.

Palavras-chave: discinesias. doença de parkinson. dopamina. sistema nervoso central.



INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição degenerativa do sistema nervoso central, caracterizada por perdas de neurônios dopaminérgicos entre a região da substância nigra até o corpo estriado (MASELLIS et al., 2016). Sua importância clínica é evidenciada por ser a segunda afecção neurodegenerativa mais prevalente em idosos depois de Alzheimer (HATTORI et al., 2019). Ademais, cerca de 1,2 milhões de pessoas vivem com a afecção somente na Europa, com expectativa de que esse número dobre nos próximos 10 anos (ABBRUZZESE et al., 2022).

Os casos sintomáticos da DP têm como tratamento preferencial a utilização da Levodopa ou algum agonista dopaminérgico (HATTORI et al., 2018). No entanto, a monoterapia com fármacos destas classes está sujeita a queda de eficácia progressiva que é caracterizada por um pico de resposta benéfica inicial, seguida por período de estabilização nos efeitos e, por conseguinte, decaimento da eficácia. (MASELLIS et al., 2016).

Para mitigar o efeito de queda progressiva da eficácia dos tratamentos com levodopa e agonistas dopaminérgicos, chamado de fenômeno "*wearing-off*" (do inglês, *desgaste*), é prática comum adicionar um fármaco adjuvante, como os inibidores de catecol-O-metiltransferase (COMT) (ex. entacapone, tolcapone) e inibidores da monoamino oxidase-B (I-MAOB), que potencializam os efeitos da Levodopa. (HATTORI et al., 2018).

Nesse contexto, os autores têm como objetivo identificar novidades recentes relacionados a monoterapia ou a terapêutica adjuvante com I-MAOB na DP.

METODOLOGIA

Os autores utilizaram na elaboração desse texto o banco de dados PubMed a fim de obter artigos que discorram sobre novidades no tratamento sintomatológico da Doença de Parkinson, com o seguinte critério de busca por mesh terms "(Parkinson Disease[MeSH Terms]) AND (inhibitors, monoamine oxidase[MeSH Terms])", associado aos filtros "artigos produzidos nos últimos 10 anos", "ensaios clínicos" e "ensaios clínicos randomizados", obtendo-se 20 artigos.

No total, 18 artigos foram selecionados com base na exclusão de pesquisas tangentes aos objetivos dos autores. Sob essa perspectiva, foi realizada a análise qualitativa das novidades observadas.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

SAFINAMIDA

De acordo com Abbruzzese et al. (2022), a Safinamida é um fármaco utilizado no tratamento da doença de Parkinson e possui duas vias de ação, sendo uma dopaminérgica e uma não dopaminérgica. Nesse contexto, o mecanismo dopaminérgico da Safinamida age por meio de uma inibição reversível e seletiva da monoaminoxidase-B e o não dopaminérgico por meio da modulação da liberação anormal de glutamato no sistema nervoso central. Este amplo espectro de ação corresponde às múltiplas alterações neuroquímicas na DP e pode proporcionar um alívio sintomático abrangente para os pacientes (CATTANEO; JOST; BONIZZONI, 2020).

Em uma pesquisa feita por McIntosh et al. (2021) para avaliar a custo-efetividade de fármacos agonistas de dopamina e inibidores da monoamina oxidase B no início da doença de Parkinson, observou-se que seu uso diminui a frequência de complicações motoras quando comparada aos tratamentos isolados com Levodopa. Uma das principais complicações motoras encontradas em pacientes com a DP e que fazem uso da Levodopa são as flutuações motoras, também conhecidas como estágio “off” do chamado efeito “on/off”. Esse o efeito ocorre quando há uma perda de neurônios dos núcleos da base do encéfalo, gerando como consequência ou uma passagem mais rápida da medicação no cérebro ou uma diminuição da sua resposta, gerando uma variabilidade de respostas clínicas (HATTORI et al., 2020).

O estágio “on” corresponde ao momento em que a medicação está exercendo seu efeito no paciente e o mesmo apresenta alívio temporário dos sintomas. Em contrapartida o efeito “off” corresponde ao momento em que o fármaco perde seu efeito, apresentando um retorno dos sintomas -flutuações- para o paciente, como a rigidez muscular, os tremores, etc (HATTORI et al., 2020).

Em um estudo observacional nomeado SYNAPSES, conduzido por Abbruzzese et al. (2022) na Europa para avaliar a segurança e a eficácia da Safinamida na prática clínica de rotina, foi observado que seu uso como terapia adjuvante em pacientes que apresentam as supracitadas flutuações é seguro e apresenta satisfatória tolerabilidade. Ademais, foi inferido também que nem mesmo idade, comorbidades e condições psiquiátricas exercem efeito relevante em seu perfil de segurança.



RASAGILINA

Segundo Elmer (2013), a Rasagilina é um fármaco inibidor seletivo, irreversível e de segunda geração da enzima monoamino oxidase B (MAO-B), cujo objetivo é aumentar a transmissão de dopamina e inibir sua degradação, além de prolongar sua disponibilidade sináptica. Pode ser utilizada como monoterapia na fase inicial da doença de Parkinson, ou associada a Levodopa, ou a outros agonistas da dopamina em fases mais avançadas da DP. Esses agonistas da dopamina intervêm nos sintomas motores da DP, enquanto a proposta apresentada por diversos estudos aponta a Rasagilina como uma alternativa terapêutica para auxiliar na redução da progressão de sintomas não motores.

A sintomatologia motora notadamente conhecida da DP é associada a sintomas não motores, como apatia, depressão, comprometimento cognitivo, desregulação do sono e vigília, disfunção autonômica, bem como sintomas sensoriais e dor, são agora partes bem reconhecidas do espectro clínico da DP (POEWE et al., 2015). Quando presente, a fadiga é considerada um dos sintomas mais incapacitantes da DP, com impacto significativo na qualidade de vida (STOCCHI; ADAGIO INVESTIGATORS, 2014). Além disso, o estudo de Hauser et al. (2017), demonstra sua associação à depressão e progressão de sintomas motores da DP.

Quando comparada à farmacocinética da administração de Rasagilina por via oral e por meio do adesivo transdérmico, obteve-se uma discrepância significativa de performance. O adesivo demonstrou uma concentração plasmática mais estável, sem um pico expressivo quando comparado a administração de comprimido oral único em um tempo determinado de 300 horas. No geral, com uma duração maior e taxa média de 80% de inibição máxima da MAO-B, a administração de rasagilina por adesivo transdérmico demonstrou maior estabilidade de concentração plasmática quando comparada com o comprimido oral (WANG et al., 2020).

Ao analisar os resultados da administração de Rasagilina em comparação ao placebo apresentados no estudo de Weintraub et al. (2016), e os dados de eficácia primária, em até 24 semanas, não demonstraram diferença significativa quando utilizamos a escala SCOPA-COG, com uma diferença de 0.8 pontos a favor da Rasagilina. Já os resultados secundários, quando comparados pela escala MoCA, apresentaram uma diferença de 0.1; e, na escala PDAQ-15, uma diferença de 0.7. O único score que demonstrou uma diferença significativa foi o UPDRS, que avalia



função intelectual, humor, comportamento, atividades de vida diária, função motora e complicações; a avaliação motora apresentou uma melhora de 2.5 a mais no grupo recebendo Rasagilina. (WEINTRAUB et al., 2016).

No que tange às habilidades visuoespaciais, memória, atenção e linguagem, segundo Frakey e Friedman (2017), mediante análise estatística e diversos testes cognitivos e neuropsicológicos, ao aplicar testes de análises de medidas repetidas de variância (ANOVAs) associado à análise de média e desvio padrão desses testes, não foram relatadas diferenças significativas entre os grupos em uso de Rasagilina em comparação com os grupos controle. Em concordância, os resultados apresentados no estudo ADAGIO (POEWE et al., 2015), não demonstraram diferença significativa quando comparado os pacientes placebo aos que receberam Rasagilina 1mg e 2mg; escala UPDRS total foi de 20.35; e a nM-EDL foi de 3.45 no grupo placebo, 3.50 com a Rasagilina 1mg e 3.60 com 2mg.

O estudo ADAGIO realizado por Stocchi e ADAGIO investigators (2014) revelou resultados promissores acerca dos efeitos da Rasagilina sobre a fadiga em pacientes com DP. Tal sintoma foi avaliado através da pontuação em uma Escala de Fadiga de Parkinson, na qual os pacientes do grupo controle, que receberam placebo, apresentaram maior progressão dos sintomas de fadiga e pontuaram 0,17 unidades, enquanto os grupos em uso de 1 mg/dia e 2 mg/dia de Rasagilina, pontuaram, respectivamente, 0,03 unidades e 0,02 unidades. Além das melhorias observadas nos sintomas motores, há alguma indicação de que a Rasagilina pode estar associada a melhorias na qualidade de vida e na cognição. (FRAKEY; FRIEDMAN, 2017).

COMPARAÇÃO DA IMAO-B COM LEVODOPA

De acordo com PD MED Collaborative Group et al. (2014), das três classes de drogas empregadas na terapêutica inicial, a Levodopa é a que atinge o melhor controle dos sintomas motores da DP quando comparado aos agonistas da dopamina e aos I-MAOB. Entretanto, o principal problema da terapêutica a longo prazo com Levodopa são os movimentos involuntários anormais (discinesias) e as flutuações no controle motor, o que é observado por PD MED Collaborative Group et al. (2014), Hattori et al. (2020), Cattaneo, Jost e Bonizzoni (2020). Nesse sentido, os IMAO-B, diferem da Levodopa por apresentarem complicações motoras com menor frequência, sugerindo



que, segundo PD MED Collaborative Group et al. (2014), poderiam apresentar um melhor controle sintomático a longo prazo nos pacientes com DP.

De mesmo modo, segundo McIntosh et al. (2021), o uso de fármacos poupadores de levodopa, como os I-MAOB ou agonistas de dopamina, têm sido utilizados de forma isolada ou como adjuvantes da levodopa, com o intuito de tentar retardar a o surgimento das complicações motoras. No entanto, embora os inibidores da monoamino oxidase B e os agonistas da dopamina diminuam complicações motoras, efeitos colaterais de caráter não motor, como distúrbios do sono, náuseas e alucinações se apresentam com maior frequência, observando-se, assim, uma menor adaptação dos portadores da DP a essas classes de medicamentos (PD MED COLLABORATIVE GROUP et al., 2014; MCINTOSH et al., 2021; GRAY et al., 2022).

Além disso, em um estudo randomizado realizado pelo Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde do Reino Unido, os pacientes administrados com I-MAOB foram mais propensos a precisarem da adição de outra classe de medicamentos a seu tratamento quando comparados àqueles tratados com Levodopa. De modo que, em 2 anos, 64% dos pacientes com I-MAOB e 20% dos pacientes com Levodopa precisaram de terapia adjuvante (PD MED COLLABORATIVE GROUP et al., 2014).

O uso de Levodopa é, atualmente, o padrão ouro no tratamento da DP e, de um modo geral, apresentou-se de modo equilibrado na relação de riscos e benefícios de curto a longo prazo, alcançando melhores resultados de qualidade de vida, menores custos com internações hospitalares, menores taxas de demência e mortalidade (PD MED COLLABORATIVE GROUP et al., 2014).

CONCLUSÕES

O tratamento inicial da DP é baseado na administração de Levodopa ou outros agonistas dopaminérgicos, em monoterapia. Essa conduta terapêutica aumenta a disponibilidade de dopamina no cérebro, aliviando sintomas motores da doença. No entanto, a queda progressiva da eficácia do tratamento com Levodopa acarretou a busca por soluções alternativas que, atualmente, são compostas pelo uso de fármacos adjuvantes que potencializam os efeitos terapêuticos da Levodopa.

Dois fármacos da classe dos I-MAOB, a Rasagilina e a Safinamida, que são poupadores de dopamina, foram objetos de estudos recentes nos últimos 10 anos, com o objetivo de identificar a eficácia das drogas como monoterapia inicial ou



adjuvante a Levodopa. A Safinamida é um fármaco utilizado no tratamento da DP que age por meio de duas vias de ação, uma dopaminérgica e uma não dopaminérgica, proporcionando alívio sintomático com tolerabilidade medicamentosa. Já a Rasagilina é um fármaco inibidor seletivo irreversível da enzima monoamino oxidase B, que pode ser utilizada como monoterapia ou associada a outros fármacos para reduzir a progressão de sintomas não motores da doença, como fadiga, depressão e disfunção autonômica.

Nesse contexto, concluímos que a Levodopa se mostra eficaz no controle de sintomas motores da DP com melhor resposta clínica quando comparada às outras classes de drogas. Ademais, sua combinação com os fármacos Rasagilina e Safinamida, ambos da classe dos IMAO-B, mitiga os efeitos de queda da eficácia a longo prazo. Por outro lado, efeitos colaterais de caráter não motor foram identificados com maior frequência nos IMAO-B e agonistas da dopamina, gerando, assim, dificuldade de adaptação. Portanto, mais pesquisas são necessárias para definir um padrão terapêutico mais tolerável e eficaz que sustente a longo prazo os benefícios da Levodopa na DP.

REFERÊNCIAS

- ABBRUZZESE, G. et al. A European observational study to evaluate the safety and the effectiveness of safinamide in routine clinical practice: The SYNAPSES trial. **Journal of Parkinson's disease**, v. 11, n. 1, p. 187–198, 2021.
- CATTANEO, C.; JOST, W. H.; BONIZZONI, E. Long-term efficacy of safinamide on symptoms severity and quality of life in fluctuating Parkinson's disease patients. **Journal of Parkinson's disease**, v. 10, n. 1, p. 89–97, 2020.
- ELMER, L. W. Rasagiline adjunct therapy in patients with Parkinson's disease: post hoc analyses of the PRESTO and LARGO trials. **Parkinsonism & related disorders**, v. 19, n. 11, p. 930–936, 2013.
- FRAKEY, L. L.; FRIEDMAN, J. H. Cognitive effects of rasagiline in mild-to-moderate stage Parkinson's disease without dementia. **The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 29, n. 1, p. 22–25, Inverno 2017.
- GRAY, R. et al. Long-term effectiveness of adjuvant treatment with catechol-O-methyltransferase or monoamine oxidase B inhibitors compared with dopamine agonists among patients with Parkinson disease uncontrolled by levodopa therapy:



The PD MED randomized clinical trial: The PD MED randomized clinical trial. **JAMA neurology**, v. 79, n. 2, p. 131–140, 2022.

HAUSER, R. A. et al. Longer duration of MAO-B inhibitor exposure is associated with less clinical decline in Parkinson's disease: An analysis of NET-PD LS1. **Journal of Parkinson's disease**, v. 7, n. 1, p. 117–127, 2017.

HATTORI, N. et al. Efficacy and safety of adjunctive rasagiline in Japanese Parkinson's disease patients with wearing-off phenomena: A phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. **Parkinsonism & related disorders**, v. 53, p. 21–27, 2018.

HATTORI, N. et al. Rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease: A phase 3, randomized study in Japan. **Parkinsonism & related disorders**, v. 60, p. 146–152, 2019.

HATTORI, N. et al. Efficacy and safety of safinamide as an add-on therapy to L-DOPA for patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II/III study. **Parkinsonism & related disorders**, v. 75, p. 17–23, 2020.

MASELLIS, M. et al. Dopamine D2 receptor gene variants and response to rasagiline in early Parkinson's disease: a pharmacogenetic study. **Brain: a journal of neurology**, v. 139, n. Pt 7, p. 2050–2062, 2016.

MCINTOSH, E. et al. Cost-effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors in early Parkinson's disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 36, n. 9, p. 2136–2143, 2021.

PD MED COLLABORATIVE GROUP et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. **Lancet**, v. 384, n. 9949, p. 1196–1205, 2014.

POEWE, W. et al. Effects of rasagiline on the progression of nonmotor scores of the MDS-UPDRS: Effect of Rasagiline on Nonmotor Symptoms. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 4, p. 589–592, 2015.

STOCCHI, F.; ADAGIO INVESTIGATORS. Benefits of treatment with rasagiline for fatigue symptoms in patients with early Parkinson's disease. **European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies**, v. 21, n. 2, p. 357–360, 2014.

WANG, M. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single



escalating dose and repeated doses of rasagiline transdermal patch in healthy Chinese subjects. **Clinical pharmacology in drug development**, v. 9, n. 5, p. 602–609, 2020.

WEINTRAUB, D. et al. Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A placebo-controlled trial. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 31, n. 5, p. 709–714, 2016.