

## Razões para Prescrição: Levodopa & Pramipexol no Tratamento da Doença de Parkinson

Dr. Egberto Reis Barbosa

### INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP), descrita por James Parkinson em 1817, é uma degeneração progressiva de neurônios do sistema nervoso central e periférico que acomete principalmente sistemas motores. No entanto manifestações não motoras, como distúrbios cognitivos, psiquiátricos, autonômicos e sensoriais, como hiposmia e dor, podem estar também presentes<sup>1</sup>.

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente, com prevalência variando na população em geral e se mantendo entre 102 e 190 casos a cada 100 mil habitantes nos países ocidentais<sup>1</sup>. Acomete ambos os sexos, sendo um pouco mais frequente em homens.

A DP inicia-se geralmente após os 50 anos e chega a atingir 2% da população com idade superior a 65 anos<sup>2</sup>. Os casos que se iniciam antes dos 40 anos são considerados como DP de início precoce, enquanto aqueles que ocorrem antes dos 21 anos são denominados DP juvenil. De 1900 a 2015, o número de casos dobrou para mais de 6 milhões de indivíduos afetados, sobretudo devido ao envelhecimento da população. Pela mesma razão, a projeção é de que, em 2040, 12,9 milhões de pessoas serão portadoras da moléstia<sup>2</sup>.

A DP é uma doença complexa que se apresenta com um amplo espectro de manifestações motoras e não motoras e em faixas etárias variadas, de forma que as estratégias de tratamento devem ser adequadas individualmente<sup>3</sup>. A terapia sintomática da DP tem como objetivo controlar

Livre-Docente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Recebido:** 20 de Junho de 2022

**Aceito:** 20 de Julho de 2022

**Correspondência**  
equipemedica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:**  
Reis Barbosa E. Razões para Prescrição: Levodopa & Pramipexol no Tratamento da Doença de Parkinson. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S124-S129.

as manifestações clínicas a partir de intervenções sobre as anormalidades bioquímicas típicas da moléstia. A mais relevante delas é a redução dopaminérgica no striatum, seguida pelo aumento colinérgico nesta região dos núcleos da base. Portanto, as principais drogas utilizadas no tratamento da DP têm como mecanismo básico de ação o aumento da disponibilidade de dopamina e a redução da atividade colinérgica no striatum. As principais drogas disponíveis para o tratamento da DP são: a levodopa, os agonistas dopaminérgicos, os inibidores da catecol-orto-metiltransferase, os inibidores da monoaminoxidase B, a amantadina e os anti-colinérgicos<sup>3</sup>.

## LEVODOPA

A introdução da levodopa (LD) nos anos de 1960 representou um grande avanço no manejo da doença de Parkinson. O tratamento com LD associado a inibidores periféricos de dopa-decarboxilase, que inibem a transformação periférica de LD em dopamina, oferece benefício significativo para a maioria dos pacientes portadores de DP. **Esses inibidores enzimáticos são a benserazida (mais largamente utilizada em nosso meio) e a carbidopa.** Em estágios mais avançados da DP surgem complicações motoras e não motoras relacionadas à reposição dopaminérgica. As principais são flutuações motoras, discinesias e transtornos psiquiátricos<sup>2,3</sup>.

### Razões para Indicar Levodopa e Orientações para o seu Uso Racional<sup>3-10</sup>

1. O uso da LD contribui significativamente para melhora do desempenho motor essencial para as atividades diárias básicas: caminhar, vestir-se, cuidados com higiene, dirigir e outras<sup>4,5</sup>.
2. Conseqüentemente, o uso da levodopa permite ao indivíduo manter sua inde-

pendência, de maneira que favorece a continuidade de suas atividades profissionais e as manutenções do emprego e da qualidade de vida<sup>4</sup>.

3. Pacientes em fases iniciais da DP podem ser tratados com drogas menos potentes que a LD, mas, em fases mais avançadas da evolução da moléstia, todos os pacientes acabam por necessitar dos benefícios incomparáveis da LD<sup>4-7</sup>.
4. Alguns autores advogam que a LD deve ser usada mesmo em fases iniciais da DP, apesar do risco de aparecimento de flutuações motoras e discinesias<sup>5</sup>. Os principais argumentos são que a LD não é tóxica para o cérebro e a causa das complicações motoras não é a LD propriamente. Realmente há evidências de que as discinesias se correlacionam com a gravidade e a duração, e não com o tempo de terapia com LD. Além disso, há o argumento de que o uso inicial da LD pode oferecer para o paciente melhor qualidade de vida desde o início do tratamento<sup>5</sup>.
5. Breves comentários sobre dois estudos seminais que abordam o uso precoce de LD são pertinentes. O primeiro deles, o ELLDOPA, foi um estudo controlado com objetivo de avaliar o efeito da LD sobre a evolução da doença<sup>6</sup>. Os resultados mostraram que os pacientes tratados apresentavam clinicamente menor taxa de progressão da doença quando comparados com o grupo placebo, com efeito dose-dependente. Em que pese a discordância entre a evolução clínica e os dados de neuroimagem funcional que evidenciavam o contrário na avaliação global dos resultados, concluiu-se que a LD não exercia nenhum efeito tóxico. Outro estudo, mais recente, com o acrônimo LEAP,

usando metodologia de delayed-start, buscou também avaliar se o tratamento precoce com LD modificava a evolução da doença<sup>7</sup>. Os resultados mostraram que a LD usada precocemente não interfere na evolução da moléstia e, portanto, não tem nenhum efeito favorável ou tóxico.

6. Para pacientes com DP instalada depois dos 60 anos o risco de desenvolvimento de discinesias induzidas por LD declina progressivamente. Portanto, para essa faixa etária a indicação de tratamento inicial com LD é a recomendação preconizada pela maioria dos recentes guidelines para estratégias terapêuticas na DP<sup>8-10</sup>.
7. As preparações de LD de liberação imediata são mais adequadas do que as de liberação lenta para uso em fases iniciais da DP, e doses menores dessa droga reduzem o risco de aparecimento de efeitos adversos em longo prazo.
8. Os pacientes devem ser orientados quanto à interferência da ingestão de alimentos, especialmente aqueles com alto teor de proteínas, sobre a absorção da LD. Devem saber, então, que a medicação deve ser tomada distante das refeições. Entretanto, em fases iniciais da doença, essa interferência é mínima<sup>3</sup>.
9. Considerando que a LD é a droga mais efetiva no tratamento da DP, ajustes na sua administração ainda são a forma mais adequada para contornar as complicações motoras da fase avançada da DP. Dessa forma, preparações de liberação rápida da LD podem ser úteis para controlar o retardo de efeito da medicação (delayed-on). A redução da duração do efeito da LD (wearing-off) pode ser aliviada com

doses mais frequentes e intervalos mais curtos ou com o emprego de preparações de efeito mais duradouro, que podem ser úteis também para aliviar períodos off noturnos ou logo no início da manhã. **Outra estratégia para controlar o wearing-off é a associação de LD com pramipexol ou outro AD, o que potencializa a atividade dopaminérgica<sup>10</sup>.**

10. As discinesias, sejam de pico ou de fim de efeito, induzidas por LD, também podem ser minimizadas por ajustes adequados das doses e dos horários da medicação. A associação da amantadina à LD pode ser diminuir a intensidade das discinesias de pico de dose<sup>8</sup>.

#### Inibidores Enzimáticos que Potencializam o Efeito da LD

##### *Inibidores de Monoaminoxidase B (IMAO-B)*

Grande parte das MAOs no cérebro são do tipo B e ali desempenham papel relevante na degradação de monoaminas, como a dopamina. Há três IMAOs-B disponíveis para o tratamento da DP: a selegilina, a rasagilina e a safinamida. Embora selegilina e rasagilina sejam mais frequentemente usadas em fases iniciais da DP, esses IMAOs podem ser também úteis em fases mais avançadas da DP. A safinamida é um novo IMAO de terceira geração que, pela sua atividade antitiglutamatérgica, semelhante à da amantadina, pode ser usada para prolongar a fase on em pacientes com flutuações motoras sem provocar agravamento acentuado de discinesias induzidas pela LD<sup>11</sup>.

##### *Inibidores de Catecol-Orto-Metiltransferase (ICOMT)*

Para potencializar o efeito da LD, além de provocar o bloqueio periférico da dopa-des-

carboxilase, como fazem a benserazida e a carbidopa, é possível empregar outro recurso para bloqueio de enzimas degradadoras: a inibição da ortometilação da LD, feita pela COMT pelos inibidores dessa enzima, os ICOMT. A entacapona (o único ICOMT disponível no Brasil) inibe a COMT periféricamente, e a tolcapona promove inibições periférica e central. A opicapona é um ICOMT de nova geração que, diferentemente dos anteriores, pode administrado em dose única diária. Essas drogas só atuam como antiparkinsonianos se associadas à LD, e sua principal indicação é para controlar a redução de duração de efeito da LD (wearing-off)<sup>9,10</sup>.

### Agonistas Dopaminérgicos

Os agonistas dopaminérgicos (ADs) são drogas que estimulam diretamente os receptores dopaminérgicos. Há duas subclasses de ADs: os derivados do ergot (ergolíneos) e os não ergolíneos. Os ergolíneos são: a bromocriptina, a lisurida, a pergolida e a cabergolina. Os ergolíneos foram os primeiros ADs usados por via oral para tratamento da DP, mas à medida que foram constatados efeitos colaterais graves decorrentes do seu emprego, como fibroses retroperitoneal, pulmonar e de válvulas cardíacas, o seu uso foi sendo progressivamente abandonado. Os não ergolíneos, na sua maioria de introdução mais recente no tratamento da DP, são: o pramipexol, o ropinirol, a rotigotina (usada em forma de adesiva para absorção transdérmica) e o piribedil. Além desses, há ainda a apomorfina (não disponível no Brasil), o mais antigo de todos, que é usada por via subcutânea como droga de resgate de períodos off e de forma endovenosa, em infusão contínua, para pacientes em fase avançada da DP, com flutuações motoras e discinesias incontroláveis. Atualmente os não ergolíneos utilizados em nosso país para tratamento da DP são o pramipexol e a rotigotina<sup>3</sup>.

### Razões para Indicação de Pramipexol e Orientações para seu Uso Racional<sup>9,10,12-15</sup>

1. Em fase inicial da DP qualquer dos agentes antiparkinsonianos relacionados anteriormente, exceto os ICOMT, cuja ação depende da associação com LD, podem ser usados. Entretanto a potência de efeito do pramipexol é superior à dos demais, exceto na comparação com LD<sup>9</sup>.
2. Uma das vantagens dos usos do pramipexol e outros ADs na fase inicial da DP, quando a incapacidade motora é leve à moderada, é prevenir o aparecimento de flutuações motoras e discinesias relacionadas principalmente à LD. Pacientes podem ser mantidos em monoterapia com AD por até mais de 3 anos<sup>12</sup>. Todavia todos os pacientes acabam por necessitar dos benefícios adicionais da LD em fases mais avançadas da evolução de sua moléstia, conforme mencionado anteriormente.
3. O menor risco para induzir flutuações motoras e discinesias atribuídas ao pramipexol está relacionado à meia-vida mais longa dessa droga, comparada com a da LD, o que implica em estimulação mais tônica dos receptores dopaminérgicos<sup>10</sup>.
4. O uso do pramipexol, assim como de outros ADs não ergolíneos, não envolve o risco de efeitos colaterais graves, como fibroses retroperitoneal, pulmonar ou de válvulas cardíacas, que podem ocorrer com o uso em longo prazo dos ADs derivados do ergot<sup>12</sup>.
5. Pacientes com DP e síndrome das pernas inquietas podem se beneficiar duplamente do uso do pramipexol, que é reconhecidamente efetivo para o tratamento dessa condição<sup>13</sup>.

6. Ao introduzir o pramipexol ou outro AD no tratamento da DP, o médico deve alertar o paciente quanto ao risco de aparecimento de sonolência diurna, que geralmente é transitória, mas pode persistir. Outro alerta que precisa ser feito é quanto à possibilidade de surgir algum tipo de descontrole de impulso, como, por exemplo, para jogos, sexo, compras ou mesmo para comer. Pacientes de sexo masculino, mais jovens e com antecedentes de alguma adição, como a drogas ilícitas ou álcool, têm maior risco de desenvolverem transtorno de impulso com o uso de pramipexol<sup>14</sup>.
7. Considerando que pacientes mais jovens (< 60 anos) e especialmente do sexo feminino estão sob maior risco de desenvolverem flutuações motoras e discinesias, há uma preferência para o uso de pramipexol ou outros ADs nesse grupo de parkinsonianos<sup>15</sup>.
8. **Nas fases avançadas da evolução da DP o uso de pramipexol associado à LD pode ser útil no controle das flutuações motoras e discinesias que geralmente estão presentes<sup>14</sup>.**
9. Embora pacientes mais idosos sejam mais vulneráveis a efeitos adversos psiquiátricos provocados pelo pramipexol, o seu uso não é totalmente vetado para essa faixa etária. Pacientes desse grupo, selecionados de acordo com seu estado cognitivo, podem também se beneficiar da utilização dessa droga<sup>16</sup>.
10. O pramipexol e os ADs de modo geral podem ser usados em associação com qualquer das outras medicações empregadas no tratamento da DP. No entanto, em pacientes mais idosos, especialmente

acima de 70 anos, e/ou com sinais de declínio cognitivo a associação de várias drogas de ação antiparkinsoniana aumenta o risco de complicações psiquiátricas, tais como delírios e alucinações<sup>15</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schrag A. Epidemiology of movement disorders. In: Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore, MD: Lippincott; 2007. pp. 50-52.
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 23;3:17013.
3. Barbosa ER, Limongi JCP, Chien HF et al. How do I treat Parkinson's disease? Arq Neuropsiquiatr (in press).
4. Rajput AH. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. Parkinsonism Relat Disord. 2001;8(2):95-100.
5. Paolini Paoletti F, Tambasco N, Parnetti L. Levodopa treatment in Parkinson's disease: earlier or later? Ann Transl Med. 2019;7(Suppl 6):S189.
6. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al.; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004 Dec 9;351(24):2498-508.
7. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, et al.; LEAP Study Group. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. N Engl J Med. 2019;380(4):315-24.
8. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J. Canadian guideline for Parkinson disease. CMAJ 2019;191(36):E989-1004.
9. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, Rae-Grant A, Licking N, Armstrong MJ, et al.; Guideline Subcommittee of the AAN. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. Neurology. 2021 Nov 16;97(20):942-57.
10. Saba RA, Maia DP, Cardoso FEC, Borges V, F Andrade LA, Ferraz HB, et al. Guidelines for Parkinson's disease treatment: consensus from the Movement Disorders Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology - motor symptoms. Arq Neuropsiquiatr. 2022 Mar;80(3):316-29.
11. Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2017 Feb 1;74(2):216-24.
12. PD Med Collaborative Group, Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, 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*. 2014 Sep 27;384(9949):1196-205. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60683-8. Epub 2014 Jun 11. Erratum in: *Lancet*. 2014 Sep 27;384(9949):1186.
13. Whitton AE, Reinen JM, Slifstein M, Ang YS, McGrath PJ, Iosifescu DV, et al. Baseline reward processing and ventrostriatal dopamine function are associated with pramipexole response in depression. *Brain*. 2020 Feb 1;143(2):701-10.
  14. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Nov 15;25(15):2542-9.
  15. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):795-808.
  16. Latt MD, Lewis S, Zekry O, Fung VSC. Factors to Consider in the Selection of Dopamine Agonists for Older Persons with Parkinson's Disease. *Drugs Aging*. 2019 Mar;36(3):189-202.