

Marta Cristina Fornelos Barbosa

Sistema Nervoso Central: planeamento químico-farmacológico para obtenção de um novo  
alvo terapêutico para a doença de Parkinson

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2012



Marta Cristina Fornelos Barbosa

Sistema Nervoso Central: planeamento químico-farmacológico para obtenção de um novo  
alvo terapêutico para a doença de Parkinson

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2012

Marta Cristina Fornelos Barbosa

SNC: planeamento químico-farmacológico para obtenção de um novo alvo terapêutico  
para a doença de Parkinson

Trabalho original realizado por:

---

Projecto de Pós Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos  
requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Orientador:** Professor Doutor Nuno Vale

## **SUMÁRIO**

O presente trabalho pretende seguir uma linha de investigação pré-laboral, mas de enorme potencial devido à possibilidade de apresentar uma significativa redução nos custos aquando do lançamento de uma nova solução terapêutica. O trabalho será desenvolvido na área do sistema nervoso central (SNC) e a doença abordada será a doença de Parkinson. No decorrer deste trabalho irá ser feito uma abordagem ao tratamento farmacológico da DP, e realizado um estudo químico-farmacológico de potenciais novos inibidores da COMT.

A Doença de Parkinson (DP) é uma patologia cerebral em que ocorre morte dos neurónios numa zona do cérebro designada de substância negra. É a segunda doença neurodegenerativa mais frequente depois da doença de Alzheimer.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson, dopamina, levodopa , inibidores da COMT.

## **ABSTRACT**

This work intends to pursue a line of pre-employment investigation, but with great potential due to the possibility of presenting a significant cost reduction at the launch of a new therapeutic solution. The work will be developed in the area of the central nervous system (CNS) and the disease discussed will be Parkinson's disease. We will make an approach to the pharmacological treatment of PD, and we will conduct a chemical and pharmacological study of potential new COMT inhibitors.

Parkinson's disease (PD) is a brain pathology in which occurs neuronal death in an area of the brain called substantia nigra. It is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease.

**Keywords:** Parkinson's disease, dopamine, levodopa, COMT inhibitors.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Nuno Vale por todo o apoio, dedicação e confiança que dedicou em mim.

Agradeço ao Ivo, pela inestimável paciência, amizade, ajuda, carinho e dedicação, desde sempre demonstrado.

Ao meu irmão, modelo de responsabilidade e de luta pela vida, obrigado por todo o incentivo e carinho que me deste ao longo deste percurso.

A todos os amigos mas em especial á Elia, Sthephanie, Gregory, Joaninha, Ana, Carla, José e Lara, que acompanharam todo o meu percurso académico, com uma atitude de companheirismo. Obrigada pela vossa paciência, pelo optimismo, pelo vosso ombro amigo e por estes anos repletos de convência!

Por fim, quero agradecer aos meus pais por me acompanharem e apoiarem em todas as fases difíceis da vida, ajudando mais uma vez a ultrapassar esta. Fico-vos grata pela vida, amor e exemplo.

A todos, o meu muito obrigada!

## ÍNDICE

SUMÁRIO .....	i
ABSTRACT.....	ii
AGRADECIMENTOS .....	iii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	vi
ÍNDICE DE TABELAS .....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
CAPITULO I .....	- 1 -
1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DA DOENÇA DE PARKINSON .....	- 1 -
1.2. DOENÇA DE PARKINSON .....	- 2 -
1.2.1 PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS .....	- 4 -
CAPITULO II .....	- 16 -
2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE PARKINSON – ANTIPARKINSÓNICOS ..	- 16 -
2.1. LEVODOPA.....	- 19 -
2.1.1. Efeitos secundários da levodopa .....	- 21 -
2.2. INIBIDORES DA MONOAMINOOXIDASE - B .....	- 22 -
2.2.1. Selegilina .....	- 23 -
2.2.2. Rasagilina.....	- 23 -
2.3. AGENTES ANTICOLINÉRGICOS .....	- 24 -
2.4. INIBIDORES DO GLUTAMATO .....	- 25 -
2.5. AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS.....	- 25 -
2.5.1. Derivados ergolínicos .....	- 26 -
2.5.1.1. Bromocriptina.....	- 26 -
2.5.1.2. Cabergolina .....	- 27 -
2.5.1.3. Lisurida .....	- 28 -
2.5.1.4. Pergolide .....	- 29 -
2.5.2. Agonistas da dopamina não ergolínicos .....	- 29 -
2.5.2.1. Pramipexol .....	- 30 -
2.5.2.2. Ropinerole .....	- 30 -
2.5.2.3. Apomorfina .....	- 31 -
2.5.2.4. Rotigotina.....	- 32 -

2.6. INIBIDORES DA CATECOL -O- METILTRANSFERASE (COMT) .....	- 33 -
CAPITULO III .....	- 36 -
3.1. PLANEAMENTO QUÍMICO FARMACOLÓGICO DO NOVO INIBIDOR DA COMT .....	- 36 -
3.1.2 A enzima COMT .....	- 37 -
3.1.3. Enquadramento e objectivo do estudo .....	- 39 -
3.1.4. Metodologia .....	- 39 -
3.1.5. Desenho de novos inibidores da enzima COMT .....	- 40 -
3.1.6 Resultados .....	- 41 -
3.1.7 Discussão .....	- 45 -
4. CONCLUSÃO .....	- 47 -
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	- 48 -
6.Anexos.....	- 52 -
Anexo I: Nomes comerciais dos antiparkinsónicos comercializados em Portugal Continental em 2011 disponíveis no Prontuário Terapêutico do INFARMED .....	- 53 -

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tomografia de emissão de positrões de um cérebro normal e de um com DP (adaptado de Harvey, 2009).....	2 -
Figura 2: Corpo de lewy no citoplasma de um neurónio dopaminérgico (adaptado de: Ross e Poier, 2004).....	3 -
Figura 3: Estrutura química da dopamina (A), adrenalina (B) e noradrenalina (C).....	3 -
Figura 4: Exemplo da caligrafia de um paciente com a Doença de Parkinson. [adaptado de (Tugwell, 2008)]. .....	5 -
Figura 5: Demonstração das alterações na caligrafia de um paciente com tremor essencial. A) Antes de iniciar o tratamento; B) Após iniciar o tratamento com um beta-bloqueador para essa mesma condição. [adaptado de (Tugwell, 2008)]. .....	6 -
Figura 6: Estruturas químicas do MPTP (esquerda) e meperidina (direita).....	7 -
Figura 7: Metabolismo da L-Dopa no neurónio pré-sináptico (Dipiro, 2008). .....	18 -
Figura 8: Ilustração da síntese da dopamina a partir da levodopa (adaptado de <a href="http://www.ff.up.pt/toxicologia">www.ff.up.pt/toxicologia</a> ). .....	19 -
Figura 9: Apresentação comercial da associação de levodopa com benserazida (a) e da associação da carbidopa com levodopa (b). .....	20 -
Figura 10: Apresentação comercial da associação de carbidopa, levodopa e entacapone (inibidor da COMT).....	22 -
Figura 11: Estrutura química da selegilina. ....	23 -
Figura 12: Estrutura química da rasagilina.....	24 -
Figura 13: Estrutura química da bromocriptina.....	27 -
Figura 14: Estrutura química da cabergolina.....	28 -
Figura 15 : Estrutura química da lisurida. ....	28 -
Figura 16 : Estrutura química do pergolide. ....	29 -
Figura 17 :Estrutura química do pramipexol. ....	30 -
Figura 18 : Estrutura química do ropinerole.....	31 -
Figura 19: Estrutura química da apomorfina. ....	32 -
Figura 20: Estrutura química da rotigotina.....	32 -
Figura 21: Inibidores da COMT de segunda geração ((Learmonth, Kiss, & Soares-da-Silva, 2010).....	34 -

Figura 22: Representação esquemática da estrutura tri-dimensional do rat S-COMT descrevendo o dador de metilos (SAM), o ião  $Mg^{2+}$ , o ligando 3,5-dinitrocatecol (3,5 - DNC) e uma molécula de água coordenada [adaptado de (Learmonth, Kiss, & Soares-da-Silva, 2010)]. .....- 38 -

Figura 23:Ampliação do sítio catalítico da COMT com SAM e 3,5-dinitrocatecol. As ligações de coordenação chave para o ião magnésio e as ligações de hidrogénio para Lys 144 e Glu 199 encontra-se indicadas na figura por linhas amarelas a tracejado [adaptado de (Leamonth, Kiss, & Soares-da- Silva,2010) ].....- 38 -

Figura 24 : Molécula modelo que pode estudada no futuro de forma a encontrar resultados ainda melhores relativamente aos apresentados neste trabalho.....- 46 -

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Principais sintomas motores e não motores associados à doença de Parkinson [adaptado de (Levy & Ferreira, 2003; Chen, Nelson, & Swope, 2008)].....	4 -
<b>Tabela 2:</b> Medicamentos que causam parkinsonismo organizados por intensidade decrescente de sintomatologia [adaptado de (Levy & Ferreira, 2003)]. .....	10 -
<b>Tabela 3:</b> Classe de agonistas dopaminérgicos (adaptado de: Ferraz, 2004). .....	25 -
<b>Tabela 4:</b> Valores de $AG_{bind}$ para os três fármacos de referência inibidores da COMT... -	42 -
<b>Tabela 5:</b> Valores de $AG_{bind}$ para quatro moléculas estruturalmente diferentes, para a inibição da COMT. De referir que a base de estudo foi o tolcapone porque foi o que apresentou o melhor valor de $AG_{bind}$ (mais negativo). .....	43 -
<b>Tabela 6:</b> Dados físico-químicos para as drogas de referência e <b>1 a 4</b> :.....	45 -

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>DP</b>	Doença de Parkinson
<b>COMT</b>	Catecol-o-metil-transferase
<b>MAO</b>	Monoamino-oxidase
<b>AADC</b>	Aminoácido aromático descarboxilase
<b>L-dopa</b>	Dopamina
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>AD</b>	Agonista da dopamina
<b>BHE</b>	Barreira hematoencefálica
<b>SAM</b>	S-adenosil-L-metionina
<b>ASP</b>	Aspartato
<b>GLU</b>	Glutamato
<b>TRP</b>	Triptofano
<b>LYS</b>	Lisina
<b>PRO</b>	Prolina

**Nota 1:** O autor ainda não aderiu ao novo acordo ortográfico na execução do presente trabalho.

## 1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DA DOENÇA DE PARKINSON

A Doença de Parkinson (DP) faz parte do conhecimento do Homem desde a antiguidade, tendo sido relatada por Galeno em 175 D.C. Foi descrita pela primeira vez em 1817 no livro "An Essay on the Shaking Palsy" e foi definida como sendo uma “paralisia agitante” escrito por James Parkinson. Esta doença foi assim denominada em homenagem a este médico inglês (Huang, 2004).

No entanto, foi Charcot o primeiro a reconhecer verdadeiramente o trabalho de Parkinson e a introduzir o termo Doença de Parkinson (la maladie de Parkinson) na literatura médica, visto que nem todos os doentes “estavam de facto paralisados e nem todos apresentavam tremor” (Limogni, 2001).

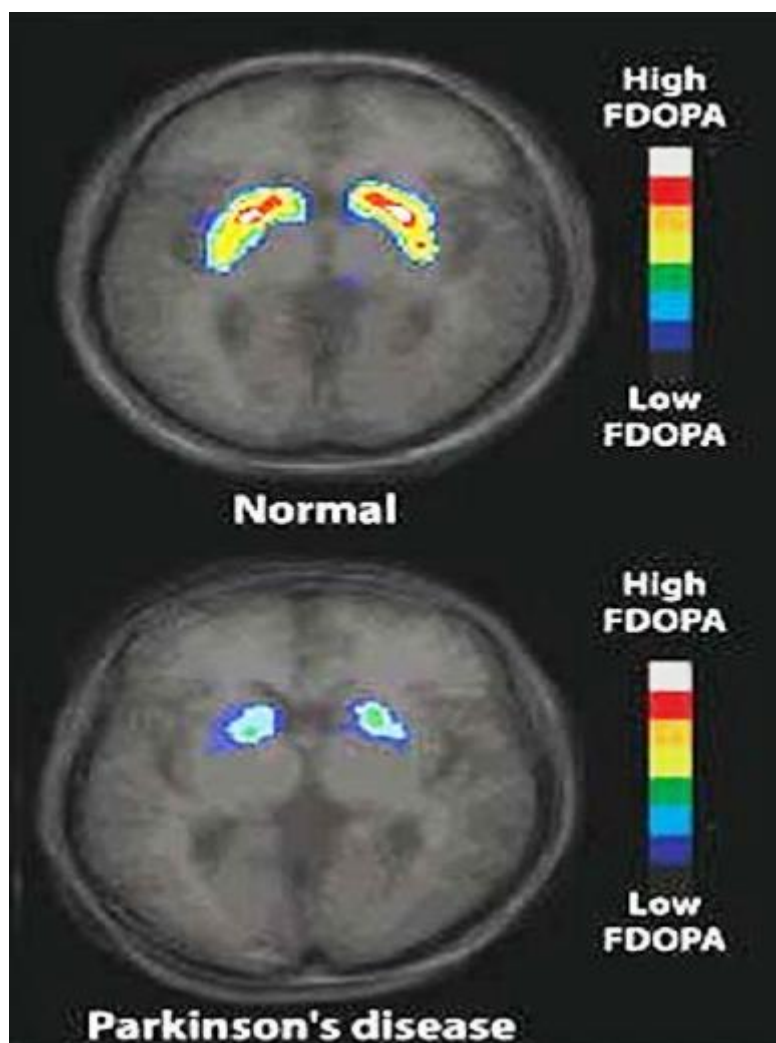
Charcot definiu a presença dos quatro sinais cardinais na DP (tremor, bradicinésia, rigidez e instabilidade postural), bem como a apresentação de critérios para o diagnóstico diferencial e a sugestão do primeiro tratamento para a doença.

No início do século XX foram descritas pela primeira vez, as alterações neuropatológicas da substância negra características da DP e na década de cinquenta desse século, foram identificadas as principais alterações neuroquímicas da doença. Em 1967, devido aos avanços no conhecimento da neuroquímica da doença é introduzida na prática clínica a levodopa. Um ano depois são publicados os primeiros resultados positivos desta terapêutica, que ainda hoje têm uma importância clínica como pode ser constatado ao longo deste trabalho.

## 1.2. DOENÇA DE PARKINSON

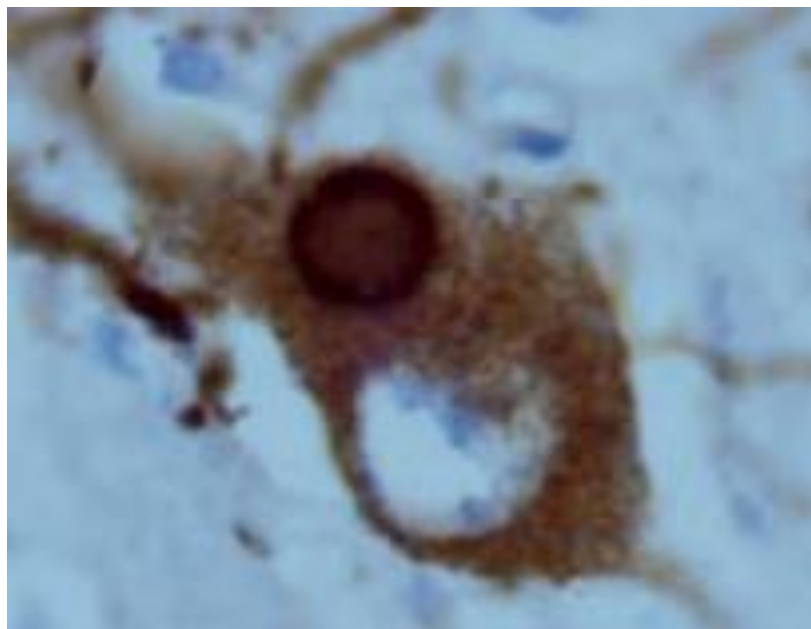
A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurológica do sistema nervoso central (SNC), caracterizada clinicamente pela lentidão anormal dos movimentos que perturbam o desempenho de tarefas habituais (bradicinesia), tremor, rigidez muscular, desequilíbrio e alterações na marcha (Seeley, 2001; Rezac, 2007).

A DP resulta da morte dos neurónios dopaminérgicos da substância negra. Na **Figura 1** está representado a comparação entre os níveis de dopamina num paciente normal e num paciente com a DP.



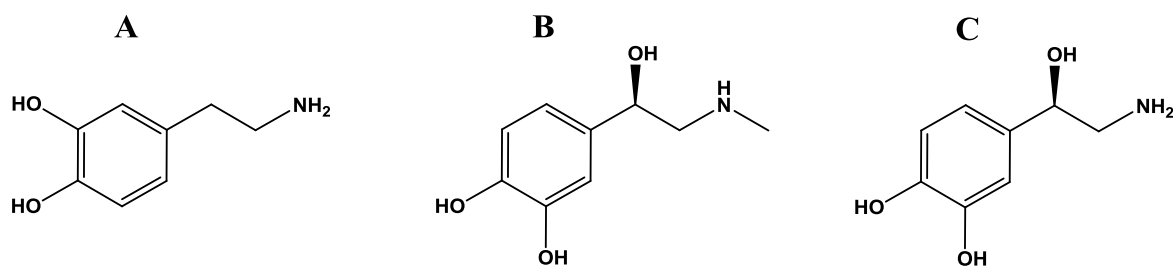
**Figura 1:** Tomografia de emissão de positrões de um cérebro normal e de um com DP (adaptado de Harvey, 2009).

A principal característica patológica da DP é a presença de corpos de Lewy nos neurónios afectados pela doença. Os corpos de Lewy são inclusões eosinofílicas (células com afinidade para o ácido e que aparecem coradas de vermelho-tijolo após a utilização da eosina) ilustradas na **Figura 2** (Tugwell, 2008).



**Figura 2:** Corpo de lewy no citoplasma de um neurónio dopaminérgico (adaptado de: Ross e Poier, 2004).

Os mecanismos que conduzem à morte dos neurónios dopaminérgicos ainda não estão completamente esclarecidos (Bosboom, 2004). Sabe-se, contudo, que existe uma diminuição da dopamina no cérebro que é um estimulante do sistema nervoso central, precursor da adrenalina e noradrenalina (**Figura 3**) (Outeiro, 2009).



**Figura 3:** Estrutura química da dopamina (A), adrenalina (B) e noradrenalina (C).

A doença afecta sobretudo pessoas com idade superior a 65 anos (1 a 2 % da população). Pode também afectar pessoas com idade inferior a 20 anos, no entanto é um facto raro e quando se verifica é designado por “início juvenil da doença de Parkinson” (Tugwell, 2008).

### 1.2.1 PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS

São descritos na literatura não apenas o aparecimento de sinais e sintomas motores, mas também alterações não motoras, descritos na seguinte **Tabela 1** (Levy & Ferreira, 2003).

**Tabela 1:** Principais sintomas motores e não motores associados à doença de Parkinson [adaptado de (Levy & Ferreira, 2003; Chen, Nelson, & Swope, 2008)]

Motores	Não motores
Tremor Brdicinesia hipocinécia Rigidez Instabilidade postural	Alterações a nível cognitivo Depressão Demência Ansiedade Alucinações, ilusões, psicose Perda de peso Perturbações do sono Disfunção sexual

A redução de movimento (hipocinesia) e movimento lento (bradicinesia) podem ser os primeiros sinais de que um paciente se encontra num estado inicial da DP (Tugwell, 2008). O tremor é também dos principais sinais associados à DP, sendo que em cerca de três quartos dos pacientes este é o primeiro a ser observado. É nas mãos onde vulgarmente se verifica o tremor, mas também se pode sentir na mandíbula ou no pé. No entanto, ao

contrário do que se pensa, este sinal não é universal e aproximadamente um quarto dos pacientes não têm tremores (Tugwell, 2008).

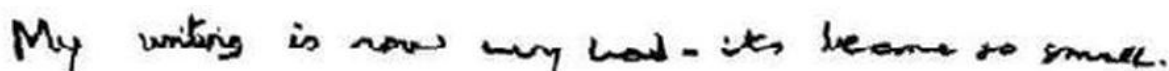
Os doentes de Parkinson apresentam uma postura rígida característica dado que fazem uma flexão exacerbada dos joelhos e das mãos. O progredir da doença resulta numa instabilidade postural que se torna incómoda, verificando-se uma diminuição da capacidade em manter o equilíbrio. Estes sinais ocorrem aproximadamente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

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

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

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

Ocorrem também alterações da caligrafia tais como a diminuição do tamanho da letra (micrografia), sendo este um sinal precoce da doença (**Figura 4**). Este aspecto pode ser melhorado com o recurso a fármacos.

The image shows a single line of handwritten text in cursive script. The letters are significantly smaller and more cramped than typical handwriting, illustrating the micrographia symptom of Parkinson's disease. The text reads: "My writing is now very bad - its become so small."

**Figura 4:** Exemplo da caligrafia de um paciente com a Doença de Parkinson. [adaptado de (Tugwell, 2008)].

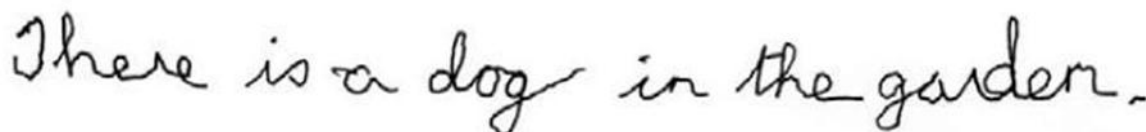
O tremor essencial, tal como a DP, também desencadeiam alterações marcantes a nível da escrita do paciente como se pode observar na **Figura 5**.

A)



There is a dog in the garden.

B)



There is a dog in the garden.

**Figura 5:** Demonstração das alterações na caligrafia de um paciente com tremor essencial. A) Antes de iniciar o tratamento; B) Após iniciar o tratamento com um beta-bloqueador para essa mesma condição. [adaptado de (Tugwell, 2008)].

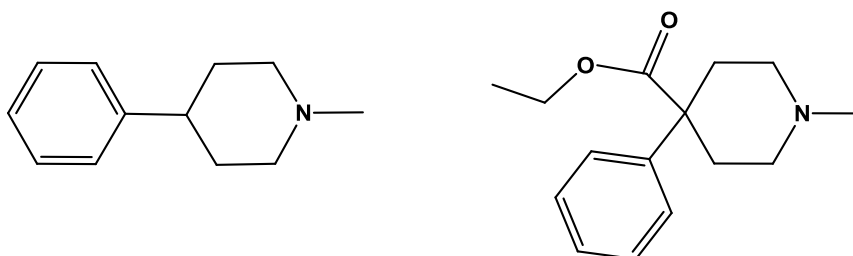
No tremor essencial é notável uma melhoria após o tratamento com fármacos beta-bloqueadores. O tremor essencial é uma desordem complexa a nível do movimento, de origem neurológica e causa desconhecida. Não é causado por outra doença neurológica nem surge como um efeito colateral de medicamentos. Afecta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

O tremor associado à DP ocorre predominantemente em repouso e tende a diminuir ou a parar durante uma acção. Por sua vez o tremor essencial ocorre ao executar uma acção. É importante diferenciar as alterações no tremor essencial e no tremor associado à DP essencialmente a nível da escrita, para um correcto diagnóstico da doença (Tugwell, 2008).

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

A nictúria e obstipação são complicações que também podem estar presentes na DP. A nictúria refere-se ao aumento da vontade de urinar durante o período nocturno. A obstipação pode dever-se à ingestão inadequada de líquidos afectados pela disfagia.

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



**Figura 6:** Estruturas químicas do MPTP (esquerda) e meperidina (direita).

SNC: planeamento químico-farmacológico para obtenção de um novo alvo terapêutico para a DP

É difícil distinguir a DP idiopática de outras condições neurológicas. Aproximadamente 10% dos pacientes são mal diagnosticados até mesmo por neurologistas e médicos especializados na patologia e 5% apresentam a DP mas não lhes foi diagnosticada.

### 1.2.2. MEDICAMENTOS QUE CAUSAM OU AGRAVAM O PARKINSONISMO

A forma predominante da síndrome de Parkinson é a Doença de Parkinson. Existem, no entanto, outras formas de Parkinsonismo de outras etiologias ou causas mas com a mesma manifestação clínica. São os Parkinsonismos secundários, com doença primária que lesa os núcleos basais, como encefalites (infecções virais); doença de Wilson (distúrbio como resultado da acumulação de cobre em diversos órgãos incluindo o cérebro); uso prolongado de determinados fármacos antipsicóticos.

Parkinsonismo é uma síndrome específica causada por um conjunto de doenças neurodegenerativas ou não. A mais importante forma delas é a doença de Parkinson. Destaca-se que doença de Parkinson e parkinsonismo não tem a mesma definição.

A Doença de Parkinson (DP) é dita idiopática, isto é, sem causa definida, mas outras formas de parkinsonismo, como os casos genéticos ou secundários a outras doenças ou exposição a substâncias, e mesmo os chamados parkinsonismos atípicos podem existir, afectando pessoas de todas as idades e sexos, mas com prevalência maior em pessoas acima de 60 anos de idade, como referido anteriormente.

Segundo o glossário da associação portuguesa de doentes de Parkinson o parkinsonismo é o “conjunto de sinais e sintomas normalmente observados na DP mas que podem ocorrer em outras condições. A DP é uma das formas de parkinsonismo”. Assim sendo, o parkinsonismo é um termo mais abrangente, e a DP é a forma de parkinsonismo mais frequente.

Na **Tabela 2** estão referenciados vários medicamentos que causam ou agravam o parkinsonismo.

**Tabela 2:** Medicamentos que causam parkinsonismo organizados por intensidade decrescente de sintomatologia [adaptado de (Levy & Ferreira, 2003)].

<b>Neurolépticos e antipsicóticos “clássicos”</b>	
<b>Nome farmacológico</b>	<b>Nome comercial</b>
Zuclopentixol	Cisordinol
Flupentixol	Fluanxol
Haloperidol	Haldol, Haloperidol Ratiopharm, Serenelfi, Vesalium
Flufenazina	Anatensol, Ceniline
Trifluoperazina	Asterfenazina
Ciamemzina	Tercian
Levomepromazina	Nozinan
Clorpromazina	Largactil, Largactex
Sultopride	Barnetil (disponível em alguns hospitais)
Tioridazina	Melleril
Melperona	Bunil
Perfenazina (associação com amitriptilina)	Mutabon (A, D e F)
Tiapride	Corex, Tiapridal
Pimozide	Orap
Prometazina	Fenergan

**Tabela 2 (Continuação).**

<b>Neurolépticos e antipsicóticos “atípicos”</b>	
<b>Nome farmacológico</b>	<b>Nome comercial</b>
Zotepina	Zoleptil
Resperidona	Risperdal
Amisulpride	Amitrex, Socian
Sulperide	Dogmatil, Lisopiride
Olanzapina	Zyprexa
Quetiapina	Alzen, Seroquel
Clozapina	Leponex

**Tabela 2 (Continuação).**

<b>Anti-eméticos e antivertiginosos</b>	
<b>Nome farmacológico</b>	<b>Nome comercial</b>
Metoclopramida	Anauzan, Metoclan, Primperan, Reglan
Clebopride	Clebofex, Clebutec
Alizaprida	Plitican
Domperidona	Cinet, Mogasinte, Motilium, Remotil

**Tabela 2 (Continuação).**

<b>Anti-eméticos e antivertiginosos</b>	
<b>Nome farmacológico</b>	<b>Nome comercial</b>
Cinarizina	Cinarizina Ratiopharm, Cinon, Stugeron
Flunarizina	Sibelium, Vasilium, Zinasen
Diltiazem	Alandien, Balcor, Dilfar, Dilongo, Diltiazem Merk, Diltiem, Etizem, Herbesser, Tiadil
Verapamil	Isoptin, Verapamil Ratiopharm,
Amdodipina	Amdodipina Alter, Cardinox, Norvasc
Nimodipina	Brainox, Modina, Nimotop, Sobrepina, Trinalion
Nifedipina	Adalat, Nifdate, Nifedipina Alter, Zenusin

**Tabela 2 (Continuação).**

<b>Antiarrítmicos</b>	
<b>Nome farmacológico</b>	<b>Nome comercial</b>
Amiodarona	Amiodarona Merk, Cordarone, Miodrone
Disopiramida	Ritmodan
Propafenona	Rytmonrn

**Tabela 2 (Continuação).**

<b>Antidepressivos</b>	
<b>Nome farmacológico</b>	<b>Nome comercial</b>
Paroxetina	Paroxetina Generis, Paroxetina Merk, Paxetil, Seroxat
Fluoxetina	Fluoxetina Alharma, Fluoxetina Alter, Fluoxetina Ciclum Fluoxetina Generis, Fluoxetina Irex, Fluoxetina ITF Farma, Fluoxetina Merk, Fluoxetina Ratiopharm, Nodep, Prozac, Psipax, Salipax, Selectus, Tuneluz
Tradodone	Trazodone, Triticum
Sertalina	Zoloft
Fluvoxamina	Dumyrox
Venlafaxina	Efexor
Dotiepina	Protiadene
Maprotilina	Ludiomil, Maprotilina Ratiopharm
Mianserina	Tolvon
Tianeptina	Stablon
Milnacipram	Ixel
Reboxetina	Edronax
Moclobemide	Aurorix
Imipramina	Tofranil
Clomipramina	Anafranil
Amitriptilina	ADT, Tryptizol
Trimipramina	Surmontil

Nortriptilina	Norterol
---------------	----------

**Tabela 2 (Continuação).**

<b>Moduladores do humor</b>	
<b>Nome farmacológico</b>	<b>Nome comercial</b>
Lítio	Priadel

**Tabela 2 (Continuação).**

<b>Outros</b>	
<b>Nome farmacológico</b>	<b>Nome comercial</b>
Metildopa	Aldomet
Valproato de sódio	Depakine, depakine Choro, Diplexil, Diplexil-R
Lamotrigina	Lamictal
Fenitoína	Hidantina
Interferão gama- 1B	Dogmatil, Lisopiride
L- asparagines	Elsar
Pegaspargase	Oncaspar
Ciclosporina	Sandimmun
Prednisolona	Lepicortinolo
Delflazacort	Rosilan
Indometacina	Indocid
Tiroxina	Letequatro, Letter, Thyrax

Aminofilina	Aminofilina, Filotempo
Teofilina	Eufilina, Lepobron, Teovent, Unicontin
Diprofilina	Neufil
Meperidina (petidina)	Sosegon
Magnésio	Alimentação parentérica total com magnésio

Há medicamentos que podem causar parkinsonismo quer por reacção adversa tipo A (previsível), ou tipo B (inesperada) que não está directamente relacionada com o mecanismo de acção do medicamento. Os principais grupos farmacoterapêuticos causadores de iatrogenia extrapiramidal são os neurolépticos e antipsicóticos clássicos e atípicos (Silva, 2001).

São necessárias medidas terapêuticas para diminuir a sintomatologia e para minimizar a progressão da doença (Silva, 2001). A terapêutica da doença compreende medidas não farmacológicas e farmacológicas.

As medidas não farmacológicas incluem a criocirurgia talâmica e o transplante estriatal de células cromafins medulares supra-renais (técnica em fase experimental) (Silva, 2001). A fisioterapia também pode ser vista como uma medida terapêutica, no entanto tem poucas evidências científicas. Pode ser benéfica, na medida em que aumenta a mobilidade física do paciente aumentando a sua qualidade de vida e funcionalidade. É aplicada a doentes que apresentam dificuldades na mobilidade e equilíbrio. A DP afecta a fala e a capacidade de comunicação por isso os terapeutas da fala, podem ser úteis para ensinar os pacientes a colocar a voz e a falar de formar mais clara e lenta de modo a que estes se tornem mais perceptíveis (Goodman e Gilman, 2005).

A terapêutica farmacológica da doença deriva do conhecimento da neuroquímica e neurofarmacologia, da transmissão dopaminérgica cerebral e do estudo do mecanismo de acção de fármacos capazes de diminuir a sintomatologia associada à doença (Silva, 2001).

## **2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE PARKINSON – ANTIPARKINSÓNICOS**

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

Gerir a terapêutica farmacológica na DP pode ser complexo, com o progredir da doença torna-se necessário fazer ajustes. Tais ajustes são realizados em função do grau de sucesso/benefício no paciente. Em estádios muito iniciais da doença, quando as incapacidades são mínimas o uso de fármacos antiparkinsónicos são muitas vezes desnecessários, uma vez que os efeitos secundários destes podem ser um problema maior que a própria doença. Todavia, quando os sintomas começam a afectar de forma significativa o paciente é de considerar o início da terapêutica com fármacos anti-Parkinson (Tugwell, 2008).

Há diferentes abordagens de tratamento farmacológico para a doença de Parkinson, no entanto, nem sempre é claro qual é o tratamento mais adequado para o paciente e se a escolha deve ser feita em função da idade, condição clínica ou outros factores. Com o progredir da doença torna-se necessário normalmente a combinação de diferentes fármacos, mas existem lacunas no conhecimento clínico sobre quando deve ser iniciado e quais as combinações terapêuticas mais eficazes (SIGN, 2010).

A terapêutica para a sintomatologia motora da DP inclui:

1. terapêutica de suplementação dopaminérgica com levodopa;
2. inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B);
3. anticolinérgicos;
4. inibidores do glutamato;

5. agonistas dopaminérgicos;
6. inibidores da catecol-*O*-metil transferase (COMT).

Segundo o *Prontuário Terapêutico* (2010), o tratamento da doença é apenas sintomático e assenta em três objectivos primordiais:

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

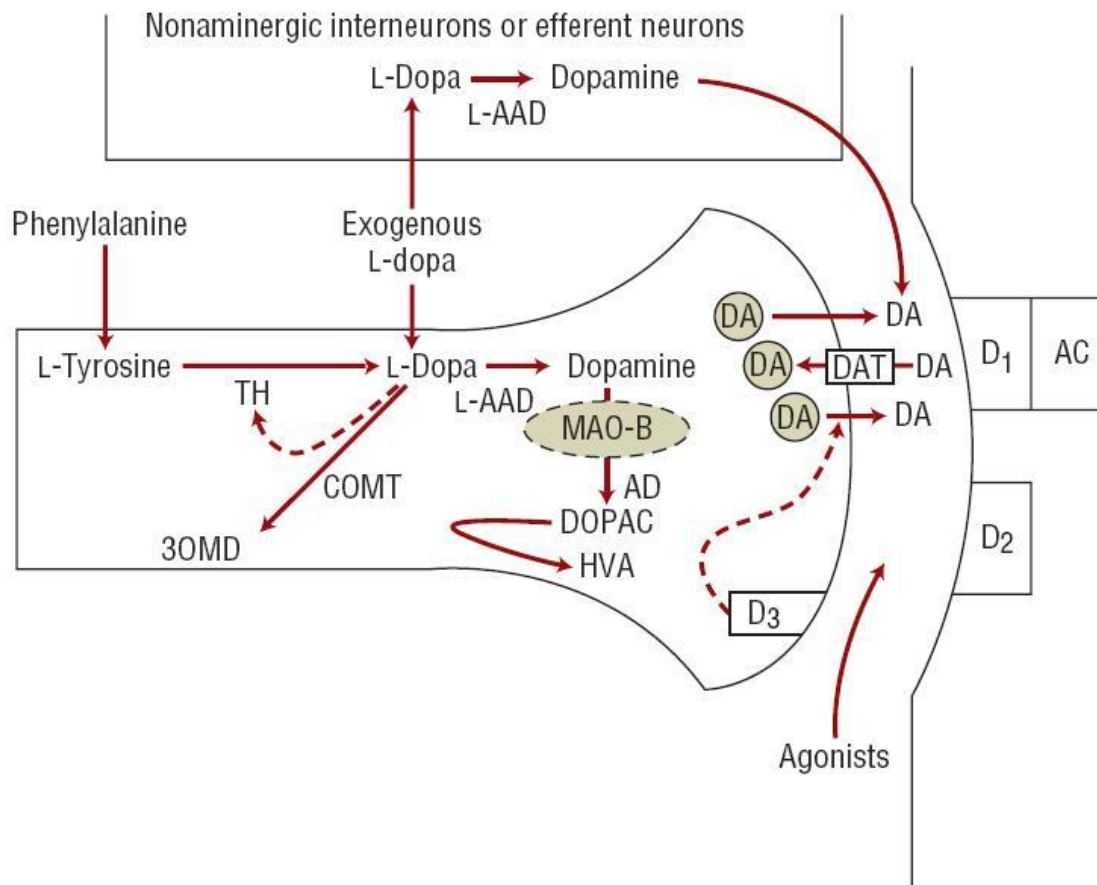
No Anexo I encontram-se mencionados os antiparkinsonicos actualmente comercializadas e as respectivas dosagens.

Como se referiu anteriormente, a doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurológica caracterizada pela degeneração dos neurónios dopaminérgicos, na qual ocorre diminuição dos níveis de dopamina. Segundo Bonifácio *et al.*, (2007) e Backstrom (cit. in Loureiro 2006) o melhor tratamento é a reposição dos níveis de dopamina com levodopa, juntamente com um inibidor da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos (AADC). No entanto, a eficácia da terapêutica tem tendência a diminuir ao longo do tratamento e grande parte dos pacientes desenvolvem respostas flutuantes e discinésias (movimentos repetitivos involuntários) (Loureiro, 2006).

Na última década foi demonstrado que o uso de inibidores da catecol-*O*-metiltransferase (COMT) como adjuvantes na terapia com levodopa/inibidores AADC, apresentam benefícios significativos na terapia.

A dopamina não atravessa a barreira hemato-encefálica por isso administra-se um precursor, a levodopa (L-dopa) que é um agonista da dopamina (**Figura 7**). A L-Dopa é

convertida em dopamina no cérebro por acção da enzima descarboxilase (Tugwell, 2008; Harvey 2009), como se ilustra na **Figura 8**.



**Figura 7:** Metabolismo da L-Dopa no neurónio pré-sináptico (Dipiro, 2008).

O interesse terapêutico da dopamina na DP é nulo, pelo facto de não passar a barreira hematoencefálica, e por isso, sua administração não se consegue diminuir o défice na transmissão dopaminérgica característico da doença (Guimarães, Moura e Silva, 2001).

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

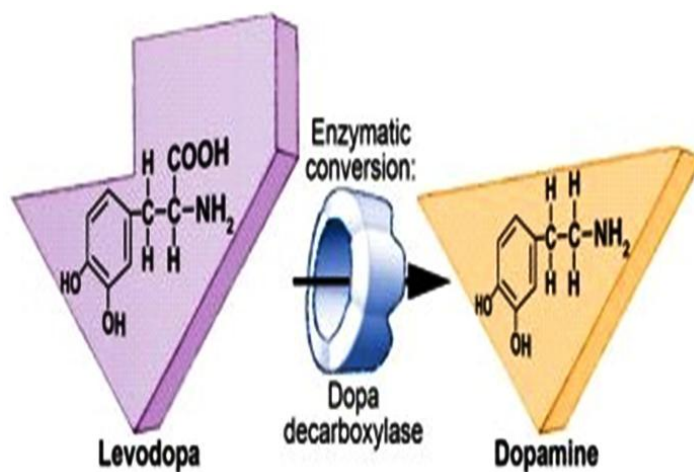
A dopamina é transportada para o interior de vesículas sinápticas que se localizam nos terminais nervosos por uma proteína transportadora. Na fenda sináptica, a dopamina livre liga-se aos seus receptores pré ou pós-sinápticos, é também recaptada por proteínas

carregadoras específicas, e uma parte é degradada pela monoamina oxidase (MAO) e por o catecol-*O*-metil transferase (COMT) (Rodrigues, 2006). A degradação origina dois produtos metabólicos, o ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC) e o ácido hemovanílico (HVA), principais produtos do metabolismo da dopamina nos seres humanos (Goodman e Gilman, 2005).

## 2.1. LEVODOPA

A levodopa é considerada o tratamento farmacológico de primeira linha na DP associada a carbidopa ou benserazida (inibidor periférico da dopa descarboxilase) (Dale, 2008). Embora não exista nenhuma evidência clara que cite uma típica abordagem ao tratamento, no caso de pacientes com sintomas severos e em idosos muitos consideram que a levodopa deveria ser utilizada (Tugwell, 2008).

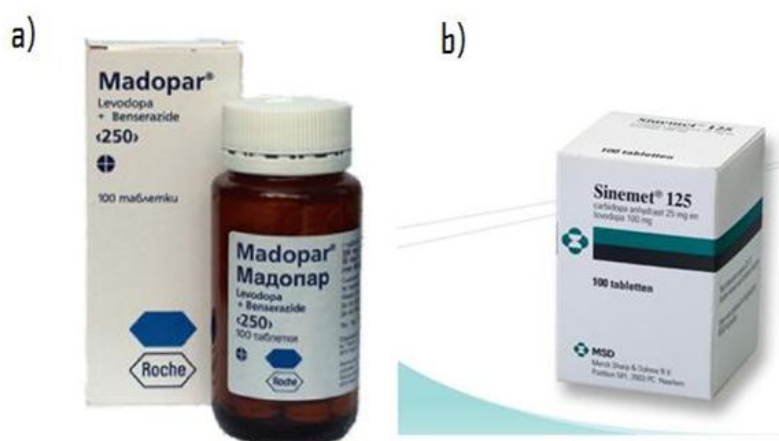
Apesar da terapia com levodopa ser certamente a mais eficaz leva inevitavelmente a complicações motoras. As complicações motoras associadas ao uso de levodopa a longo prazo surgem em aproximadamente 80% dos pacientes com DP (Ferreira, et al.,2010).



**Figura 8:** Ilustração da síntese da dopamina a partir da levodopa (adaptado de [www.ff.up.pt/toxicologia](http://www.ff.up.pt/toxicologia)).

A levodopa é convertida em dopamina pela acção da enzima dopa-descarboxilase. A associação de levodopa a um inibidor da dopa-descarboxilase tende a minimizar os efeitos

colaterais (náuseas), que resultam da descarboxilação da levodopa em dopamina. Existem combinações de levodopa com um inibidor da descarboxilase periférica. Por exemplo o Sinemet® composto por carbidopa e levodopa, o Madopar® é constituído por levodopa e benserazida (**Figura 9**). A carbidopa e benserazida são inibidores não competitivos da descarboxilase.



**Figura 9:** Apresentação comercial da associação de levodopa com benserazida (a) e da associação da carbidopa com levodopa (b).

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

A levodopa é rapidamente metabolizada por descarboxilação, *o*-metilação, transaminação ou oxidação. O transporte da levodopa através da barreira hematoencefálica está dependente da competição com outros aminoácidos e também com o seu próprio metabolito a 3-O-metildopa (3-OMD).

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

Segundo Toulouse A. e Sullivan A (2008), cerca de 50% dos pacientes que fazem tratamento com L-dopa apresentam complicações nos primeiros 5 anos de tratamento.

A efectividade da levodopa diminuiu com o avanço da doença, podendo a sua acção depender da presença de neurónios dopaminérgicos funcionais. Pode combinar-se a levodopa com um inibidor da catecol – o –metil transferase (COMT) de modo a inibir a sua degradação, esta combinação é utilizada em pacientes com flutuações motoras (**Figura 10**)(Dale, 2008).

### **2.1.1. Efeitos secundários da levodopa**

A levodopa apresenta como efeitos adversos tardios a discinésia que se manifesta na maioria dos pacientes após dois anos do início do tratamento. Afecta por norma a face e os membros podendo tornar-se grave. Ocorrem ainda flutuações no estado clínico do paciente, no qual a hipocinésia e a rigidez podem de forma súbita piorar por pequenos períodos (minutos) ou mesmo por horas e depois melhorar, sendo este fenómeno designado de “on-off”.

Tal como a discinésia o fenómeno “on/off” pode estar relacionado com as flutuações plasmáticas de levodopa, ou seja com o progredir da doença os neurónios apresentam uma menor capacidade para armazenar a dopamina. O benefício terapêutico da levodopa depende da formação continuada de dopamina extra-neuronal. Uma forma de contrabalançar os efeitos das flutuações plasmáticas é o recurso a preparações de libertação sustentada e a co-administração de inibidores da COMT como o entacapone (Dale, 2008).

A levodopa apresenta também efeitos adversos agudos (ex. náuseas e vómitos) que a maioria dos pacientes sentem no início do tratamento e que tendem a desaparecer após algumas semanas. Estes efeitos podem ser minimizados utilizando-se preparações com a associação de levodopa e inibidores da dopa-descarboxilase. Iniciar o tratamento com doses baixas de levodopa e assegurar ao paciente que estes efeitos adversos são geralmente transitórios é também muitas vezes suficiente (Tugwell, 2008).

SNC: planeamento químico-farmacológico para obtenção de um novo alvo terapêutico para a DP

Em casos mais severos a domperidona pode ser administrada, este fármaco pertencente ao grupo dos “modificadores da motilidade gastrointestinal”, e evita os efeitos adversos descritos anteriormente. Usualmente a dose administrada é de 10 a 20 mg, 3 a 4 vezes por dia.

Pode ainda surgir como efeitos adversos hipotensão postural e efeitos psicológicos. Os efeitos psicológicos podem resultar do facto da levodopa aumentar a actividade da dopamina no cérebro, causando delírios e alucinações (Tugwell, 2008).



**Figura 10:** Apresentação comercial da associação de carbidopa, levodopa e entacapone (inibidor da COMT).

## 2.2. INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE - B

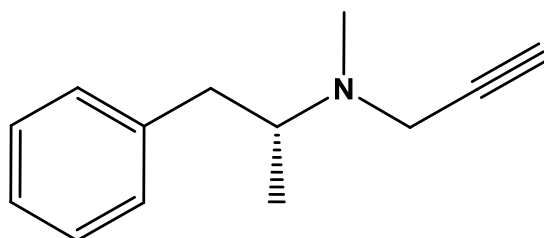
A monoaminoxidase é uma enzima que inactiva a dopamina, reduzindo assim os níveis disponíveis. A administração de um inibidor da MAO bloqueia este colapso aumentando a quantidade de dopamina disponível para transmissão sináptica (Andrade e Ferraz, 1997; Tugwell, 2008).

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

Segundo o prontuário terapêutico (2010) os dois medicamentos desta classe com uso antiparkinsoniano são a selegilina e rasagilina. Como resultado da inibição da MAO-B, a enzima que quebra a dopamina no cérebro, os níveis de dopamina aumentam na sinapse, proporcionando uma melhoria sintomática. A Selegilina foi o primeiro inibidor da MAO-B aprovado para o tratamento da DP e foi inicialmente mencionado que possuía efeito neuroprotector. (Rezac, 2007). A inibição da MAO-B (que é uma enzima metabolizadora de dopamina) tem eficácia demonstrada no tratamento das flutuações motoras fim de dose.

### 2.2.1. Selegilina

A selegilina (**Figura 11**), é um inibidor da selectivo da (monoamino-oxidase B) MAO-B, que protege a dopamina da degradação intraneuronal, usada inicialmente como adjuvante da levodopa.



**Figura 11:** Estrutura química da selegilina.

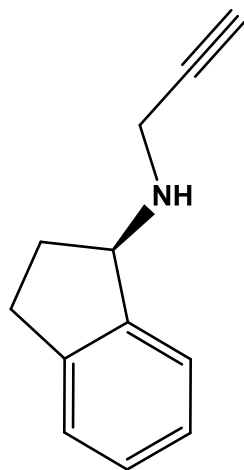
Ensaio clínico comprovaram que a associação de levodopa com selegilina é mais eficaz do que a levodopa administrada sozinha (Andrade e Ferraz, 1997).

Segundo Rodrigues e os seus colaboradores (2006), a selegilina pode aumentar os efeitos adversos provocados pela L-dopa pelo que é controverso a sua aplicação no tratamento da DP.

### 2.2.2. Rasagilina

A rasagilina tal como a selegilina é um inibidor selectivo da enzima monoaminoxidase B (MAO-B) (Rezac, 2007).

Segundo o prontuário terapêutico 2010, a rasagilina (**Figura 12**) esta indicada no tratamento sintomático da doença de Parkinson, quer em monoterapia, quer como adjuvante da terapêutica com levodopa em doentes com flutuações de fim de dose.



**Figura 12:** Estrutura química da rasagilina

### 2.3. AGENTES ANTICOLINÉRGICOS

Os agentes anticolinérgicos são antagonistas dos receptores muscarínicos, estes, podem aumentar concentração de dopamina na fenda sináptica e controlam o tremor, no entanto, poucas vezes são eficazes na bradicinesia e na rigidez.

Os agentes anticolinérgicos, como tri-hexifenidilo e benztropina, apresentam um efeito pouco marcante nas manifestações clínicas da DP. Na DP verifica-se um desequilíbrio entre os níveis de dopamina e acetilcolina, sendo que os anticolinérgicos actuam na correcção deste equilíbrio ( Phawa et al., 2006).

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

## 2.4. INIBIDORES DO GLUTAMATO

Os efeitos úteis da amantadina na DP foram descobertos por mero acaso, foi inicialmente introduzida na medicina como um fármaco com acção antiviral (Tugwell, 2008).

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

## 2.5. AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Os agonistas dopaminérgicos estimulam directamente os receptores pós- sinápticos da dopamina aumentando a eficácia terapêutica da levodopa (Mattos, 1999). Existem duas classes de agonistas da dopamina, os ergolínicos e os não ergolínicos para o tratamento da doença de Parkinson que podem ser consultados na **Tabela 3**.

**Tabela 3:** Classe de agonistas dopaminérgicos (adaptado de: Ferraz, 2004).

Ergolínicos	Não Ergolínicos
Bromocriptina	Apomorfina
Lisurida	Pramipexol
Pergolida	Ropinirol
Cabergolina	Piribedil

Os diferentes números de sub-tipos de receptores da dopamina foram identificados, mas pouco se sabe sobre as funções desempenhadas no SNC. Estão divididos em duas famílias a D1 e a D2, que por sua vez a D1 engloba os receptores D1 e D5 e a D2 os D2, D3 e D5 (Tugwell, 2008).

Os agonistas da dopamina apresentam como vantagens o facto de retardar em pelo menos um ano o uso de levodopa; aumento da eficácia antiparkinsoniana em pacientes a fazer tratamento com levodopa, elevado tempo de semi-vida, possível acção neuroprotectora e as flutuações motoras são menores quando comparado com a Levodopa e como terapia concomitante diminui ou atenua as flutuações motoras (Mattos, 1999).

A bromocriptina e pergolida, encontram-se disponíveis em todo o mundo, e lisurida está disponível apenas na Europa. Apresentam uma duração de acção mais prolongada que a dopamina, e com menor capacidade para causar discinesias e o efeito “on-off”. Como efeitos adversos principais apresentam, confusão, delírios ocasionais e distúrbios do sono.

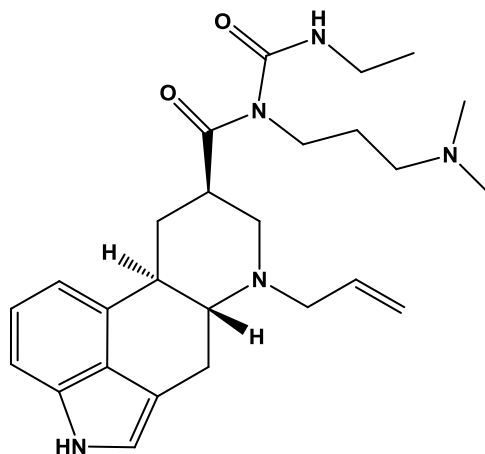
### **2.5.1. Derivados ergolínicos**

Segundo Tugwell (2008) os 4 derivados ergolínicos são usados para tratar a DP no reino unido. Contudo são menos frequentemente usados dado que os novos compostos não ergolínicos estão disponíveis e são potencialmente menos tóxicos.

#### **2.5.1.1. Bromocriptina**

A bromocriptina é um derivado ergolínico (**Figura 13**) e apresenta-se como um potente inibidor dos receptores da DA a nível cerebral. No SNC, actua inibindo a libertação de prolactina na parte anterior da hipófise. Apresenta um tempo de semi-vida de seis a oito horas, e tem como efeitos adversos náuseas, vómito e fibrose peritoneal (Dale, 2008).

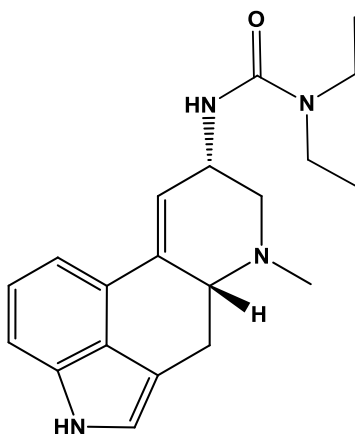




**Figura 14:** Estrutura química da cabergolina.

### 2.5.1.3. Lisurida

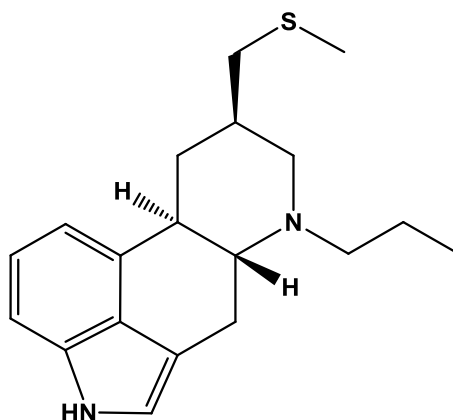
A lisurida (**Figura 15**) pode ser usada como terapia adjuvante à levodopa ou em monoterapia, contudo existem poucas evidências da sua eficácia e outros agentes são preferidos (Tugwell, 2008). Como efeitos adversos pode causar hipotensão severa, náusea, vômitos tonturas e dores de cabeça. (Tugwell, 2008).



**Figura 15 :** Estrutura química da lisurida.

#### 2.5.1.4. Pergolide

O pergolide (**Figura 16**) tem actividade ergolinica D1 como os outros derivados ergolinicos, mas tem também actividade ergolinica D3. Pode ser utilizado em monoterapia ou como adjuvante da levodopa. De acordo com Koller (cit. in Ferraz 2004) a pergolide, surgiu nos anos 1980 e foi lançada com a vantagem de ter um perfil de tolerabilidade um pouco melhor do que o da bromocriptina. Os efeitos secundários mais relatados incluem náuseas, vômitos, dispepsia, dor abdominal, discinesia, alucinações e confusão. Estudos elaborados recentemente mostram que este princípio activo pode ter efeitos secundários a nível cardíaco que resultam em valvulopatia cardíaca. No caso da sua utilização devem ser realizados ecocardiogramas regularmente e no caso de se detectar alguma interferência suspender o tratamento. (Tugwell, 2008)



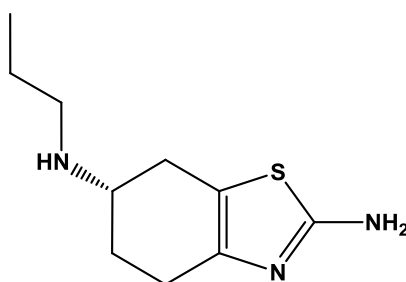
**Figura 16** : Estrutura química do pergolide.

#### 2.5.2. Agonistas da dopamina não ergolínicos

Estas classes de fármacos mais recentes causam menos reações fibróticas e por isso são considerados os AD preferidos, muitas vezes usados em pacientes mais jovens. Podem ser usados em monoterapia ou como adjuvantes da levodopa (Tugwell, 2008).

### 2.5.2.1. Pramipexol

O pramipexol (**Figura 17**) tem uma maior afinidade para os receptores D3 da dopamina que os outros AD (Tugwell, 2008). Pramipexol está indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática, em monoterapia ou em combinação com levodopa. É usado nos estádios avançados em que o efeito da levodopa diminui ou se torna inconstante e ocorrem flutuações do efeito terapêutico (flutuações “on off” ou de fim de dose) (INFARMED - relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso). Os efeitos secundários mais comuns incluem obstipação, náusea, e discinésia e são muitas vezes transitórios. Apresentam também como efeito secundário sonolência, este efeito está dependente da dose, tem maior probabilidade de ser um problema em doses superiores a 1,05 mg/dia. Pode também ocorrer hipotensão postural, que pode ser evitada aumentando a dose de pramipexol gradualmente. Tal como com os outros fármacos AD insónia, alucinações e confusão podem ser perturbadores. Podem também causar Jogo patológico em doentes que estejam a tomar doses elevadas de Pramipexol. (Tugwell, 2008)

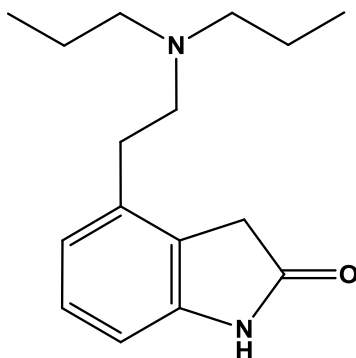


**Figura 17** :Estrutura química do pramipexol.

### 2.5.2.2. Ropinerole

O ropinerol (**Figura 18**) é um AD não ergolínico é semelhante ao pramipexol. Estudos a longo prazo demonstraram que a discinésia é menor em pacientes que começam o tratamento com ropinerol em vez de levodopa quando os sintomas assim o exigem. A discinésia pode ocorrer 18 meses mais tarde quando o tratamento é iniciado por ropinerol em detrimento da levodopa (Tugwell, 2008). A nível de efeitos secundários são

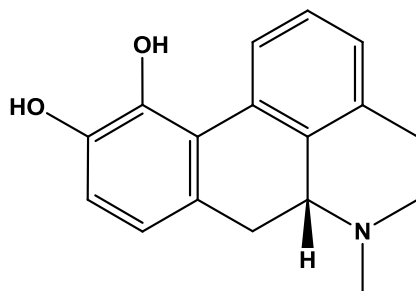
semelhantes aos do pramipexol. Discinésias, alucinações e confusão são mais visíveis quando é usado em terapia adjuvante com levodopa.



**Figura 18 :** Estrutura química do ropinerole.

### 2.5.2.3. Apomorfina

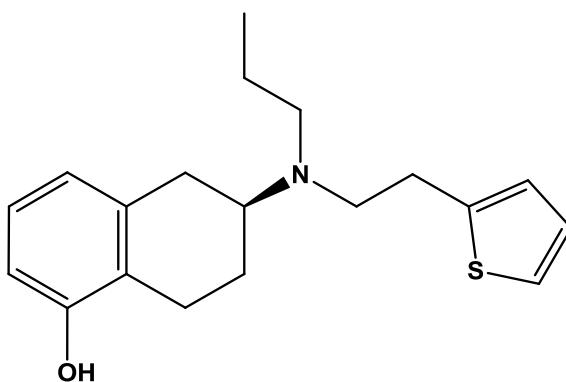
A apomorfina (**Figura 19**) é um AD muito potente que estimula os receptores da dopamina D1 e D2. É usada maioritariamente em pacientes que tem flutuações motoras “on-off” perturbadoras ou que tem problemas severos com as discinésias pico-dose em consequência da terapia com levodopa. Um grupo de pacientes que beneficia também do tratamento com apomorfina são os que estão razoavelmente bem nos períodos on mas que sofrem muito em períodos off. Quando se inicia o tratamento com apomorfina, administra-se também ao paciente 2h antes domperidona a 20mg três vezes ao dia de forma a combater os efeitos eméticos (Tugwell, 2008). Os efeitos secundários mais comuns são náusea e vômitos que podem ser atenuados com a administração simultânea de domperidona. É o anti-emético de escolha uma vez que existem outros como a metoclopramida que podem exacerbar os efeitos da DP. Alucinações e confusão podem também ocorrer e limitar a dose de apomorfina a administrar, pode também ainda ocorrer hipotensão postural (Tugwell, 2008).



**Figura 19:** Estrutura química da apomorfina.

#### 2.5.2.4. Rotigotina

A rotigotina (**Figura 20**) foi lançada no reino unido em 2006, e foi a primeira a ser formulada como adesivos transdérmicos. É um agonista selectivo dos receptores da dopamina e possui também propriedades agonistas da serotonina e antagonistas  $\alpha_2$  adrenergicas. Apresenta como vantagens o facto de só ser necessário colocar o penso uma vez por dia, liberta uma dose contínua de fármaco (Tugwell, 2008). Como efeitos secundários são descritos reacções no local de aplicação, náuseas e vómitos mas que tendem a diminuir com a continuação do tratamento. Tonturas, dor de cabeça, sonolência, alucinações e hipotensão ortostática podem também ocorrer. Os efeitos a nível do tracto gastrointestinal incluem dispepsia, diarreia e obstipação. Os efeitos menos comuns incluem perda de apetite, distúrbios visuais e palpitações (Tugwell, 2008).



**Figura 20:** Estrutura química da rotigotina.

## 2.6. INIBIDORES DA CATECOL -O- METILTRANSFERASE (COMT)

A enzima COMT metaboliza a levodopa e dopamina no organismo humano. Ao bloquear esta enzima aumenta a biodisponibilidade e prolonga o efeito terapêutico da levodopa.

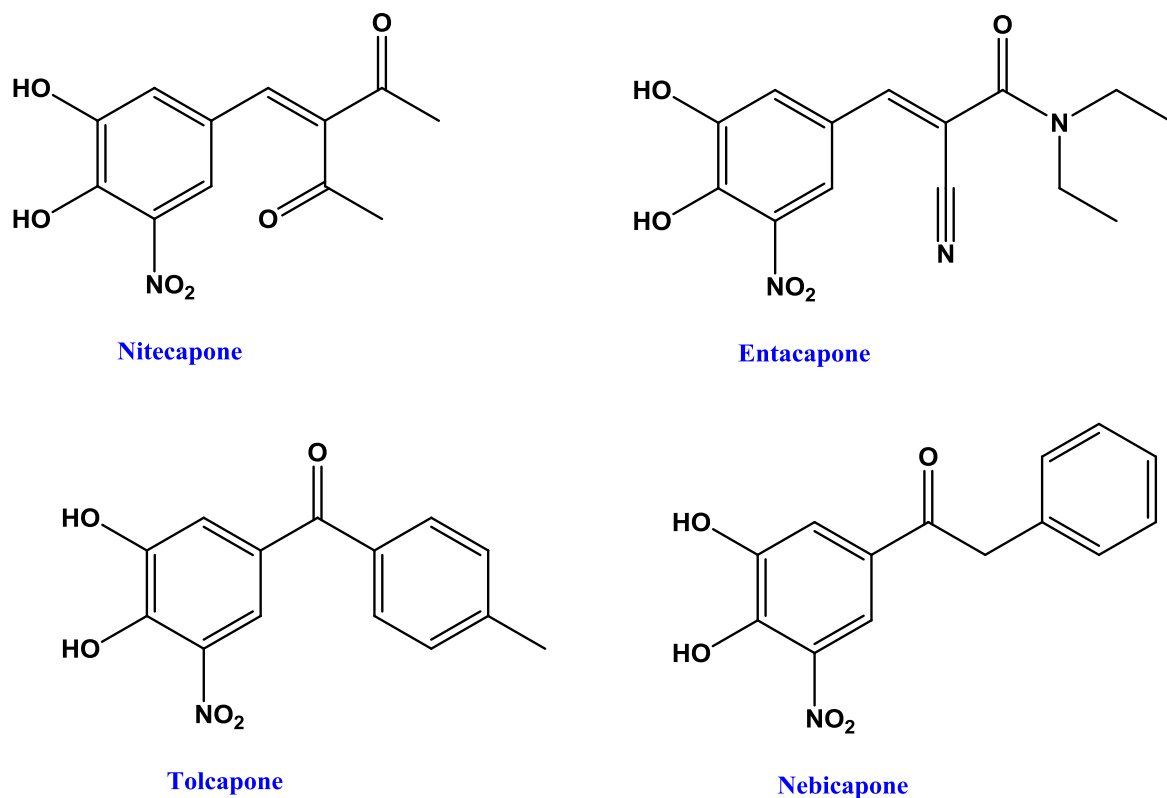
A utilização desta classe de fármacos fez com que os problemas decorrentes das flutuações dos níveis de levodopa diminuíssem. Os inibidores da COMT podem ser usados como terapia adjuvante sendo eficazes na diminuição do tempo off e nas flutuações fim de dose (Tugwell, 2008). A L-Dopa é por norma administrada em associação com carbidopa ou benserazida. (inibidores da dopadescarboxilase). Nestes casos, a L- Dopa é convertida em 3-OMD pela COMT e apenas uma décima parte da dose administrada chega ao cérebro (Nutt e Fellman, 1984). A razão para este tipo de associação assenta em três objectivos:

1. Aumentar a disponibilidade de L-Dopa a nível cerebral, inibindo a *O*-metilação periférica de L-Dopa;
2. Promover o transporte de L-Dopa através da BHE dado que a 3-OMD compete com a L-Dopa (Gomes e Soares-da-Silva, 1999);
3. Diminuir a flutuações motoras de L-dopa (Olanow et all, 2001)

Segundo Mannisto (1999) alguns laboratórios desenvolveram inibidores da COMT oralmente activos, muito selectivos e potentes. O grupo nitrocatecol é a estrutura chave destas moléculas. Os inibidores COMT podem também potenciar ou prolongar a acção de compostos com a estrutura catecol para além da levodopa, como por exemplo, os agonistas dopaminérgicos. Os inibidores da COMT com a estrutura nitrocatecol são por norma absorvidos rapidamente e atingem a concentração máxima em 0,5 a 2h após administração oral (Mannisto, 1999).

Estão descritos na literatura diferentes classes de inibidores da COMT que estão agrupadas em gerações. Os inibidores da COMT de primeira geração contem o grupo catecol e são exemplos o ácido gálico, ascórbico e cafeico, quercetina e 4-hidroxi-estrogénio, entre outros (Guldberg e Marsden, 1975).

No final dos anos 80 surgiu a segunda geração de inibidores da COMT, os nitrocatecolícos, ilustrados na **Figura 21**.



**Figura 21:** Inibidores da COMT de segunda geração ((Learmonth, Kiss, & Soares-da-Silva, 2010).

O nebicapone, entacapone, nitecapone e tolcapone são inibidores da COMT de segunda geração (**figura 21**) (Loureiro, 2006). A nível de absorção o entacapone e o nebicapone parecem ser mais rapidamente absorvidos que o tolcapone (Mannisto, 1999). O nebicapone é principalmente metabolizado por glucuronidação. (Loureiro, 2006) Segundo Soares-da-silva (2003), Silveira (2003) e Almeida (2004) (cit. in Loureiro, 2006) foi demonstrando em ensaios clínicos que o nebicapone diminui a biotransformação de L-DOPA em 3-O-metil-DOPA pela inibição da COMT. Alguns estudos realizados em ratos têm demonstrado que o nebicapone inibe de forma mais potente a COMT periférica (Learmonth et al., 2002).

Esta classe de fármacos para o tratamento da doença de Parkinson é relativamente recente. O entacapone e o nebicapone apresentam-se como uma nova medida às opções de tratamento.

Estes medicamentos foram aprovados pela FDA para pacientes com "wearing off". Ao inibirem a COMT, uma maior dose de levodopa será absorvida e chega à substância

negra, onde pode vir a ser convertida em dopamina (Rezac, 2007). Foi demonstrado que o Tolcapone e entacapone aumentam a biodisponibilidade da levodopa e o tempo de semi-vida. Contudo um uso prolongado, superior a 6 semanas pode ter com efeito adverso a diarreia sendo por vezes necessário o uso descontinuado (Rezac, 2007). Segundo Ferreira et al. (2010), o tolcapone e o entacapone aumentam o tempo on, diminuem o tempo off e reduzem as flutuações motoras dos doentes de Parkinson.

Mais tarde o uso de tolcapone foi bastante limitado pelo FDA como resultado de várias mortes devido à necrose hepática em doentes não monitorados (Rezac, 2007 e Tugwell, 2008). O seu uso é por isso limitado e requer monitorização da função hepática (Ferreira, 2010). Hoje em dia, o tolcapone já não se encontra no mercado devido a sua hepatotoxicidade. Segundo Manisto (1994) o tolcapone atravessa a BHE e inibe a COMT a nível periférico e no cérebro enquanto o entacapone é apenas um inibidor selectivo da COMT a nível periférico.

Em relação ao entacapone é mais vulgarmente utilizado e não foi demonstrado ser hepatotóxico, mas tem um tempo de semi-vida mais curto, sendo menos potente (Rezac, 2007). Como efeitos secundários do entacapone podem ocorrer efeitos motores adversos, e hipotensão ortostática devido ao aumento da biodisponibilidade de levodopa, mas que podem ser reduzidos diminuindo a dose de levodopa. Outros efeitos secundários incluem náusea, vómitos, obstipação, diarreia, dor abdominal e uma coloração vermelho-acastanhada da urina. (Rezac, 2007).

A coloração vermelho-acastanhada da urina é inócua para o doente no entanto cabe aos profissionais de saúde alertar tal facto. Em determinados pacientes verifica-se também sonolência e existem descritos alguns casos de início súbito do sono em pacientes em terapia com entacapone associado com levodopa. Os pacientes que têm estes sintomas não podem conduzir ou fazer actividades em que o estado de alerta seja necessário de forma a não colocar a sua vida em risco (Tugwell, 2008).

### 3.1. PLANEAMENTO QUÍMICO FARMACOLÓGICO DO NOVO INIBIDOR DA COMT

Nos últimos anos o número de fármacos que são aprovados tem vindo a diminuir. Tal facto pode ser explicado devido às medidas serem mais apertadas; nem todos os compostos sintetizados são “drug-like”; estudo de alvos especulativos e à tomada de decisão que as indústrias têm que fazer para as moléculas chegarem á ultima fase dos ensaios clínicos. Assim sendo, uma grande parte dos compostos estudados pela química medicinal não chegam ao mercado na forma de novos medicamentos (Walters, 2011).

Segundo Walters (2011), as grandes indústrias farmacêuticas sintetizam em excesso cerca de 100 000 compostos anualmente, mas recebem aprovação para poucas moléculas. O desenvolvimento de um novo medicamento é um processo longo e caro, que deve ser suportado por modelos teóricos, síntese química e estudos clínicos experimentais, designados por Ensaios Clínicos. Uma das linhas mais importantes no desenvolvimento de novos fármacos em ambiente académico ou empresarial é a modelação estrutural computacional. Esta área baseia-se em técnicas de simulação para triagem virtual de compostos usando docking (Douglas et al., 2004).

O docking tem por objectivo encontrar a melhor configuração de moléculas que se liga a um determinado sítio activo da proteína-alvo, revelando assim a sua afinidade química (Bajorath, 2004). As funções que determinam a afinidade química têm elevado nível de sofisticação matemática e física, sempre baseados em princípios químicos e teóricos. Um factor crucial a ter em conta na descoberta e desenho de novos fármacos é a afinidade que o ligante tem com a proteína, sendo que esta afinidade por ser expressa pela constante de dissociação (Azevedo e Dias 2008). A afinidade que um ligante tem para a proteína é maior quanto menor for o valor de  $K_d$ .

Além disso, a energia livre de Gibbs pode ser usada para determinar a constante de dissociação ( $K_d$ ). A energia livre de Gibbs bem como o  $K_d$  podem ser determinados

experimentalmente por técnicas termodinâmicas (Azevedo e Dias, 2008). A equação que relaciona a energia livre de ligação ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) e a constante de dissociação é:

$$\Delta G_{\text{binding}} = - RT \ln (K_d)$$

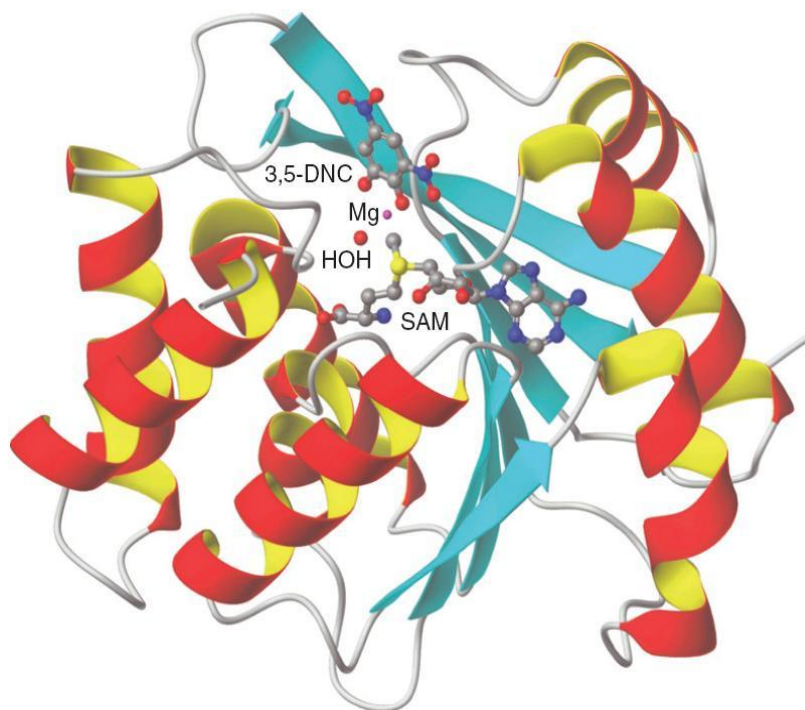
### 3.1.2 A enzima COMT

A catecol-*o*-metiltransferase (COMT) foi identificada há 50 anos através da pesquisa de Julius Axelrod, vencedor do prémio Nobel da Medicina e Fisiologia em 1970. O grupo de Axelrod através de extractos do fígado de rato procedeu à purificação parcial e caracterização da proteína responsável pela reacção de *o*-alquilação que transformava as catecolaminas nos seus metabolitos, sendo essa enzima mais tarde denominada de COMT (Learmonth et al., 2010).

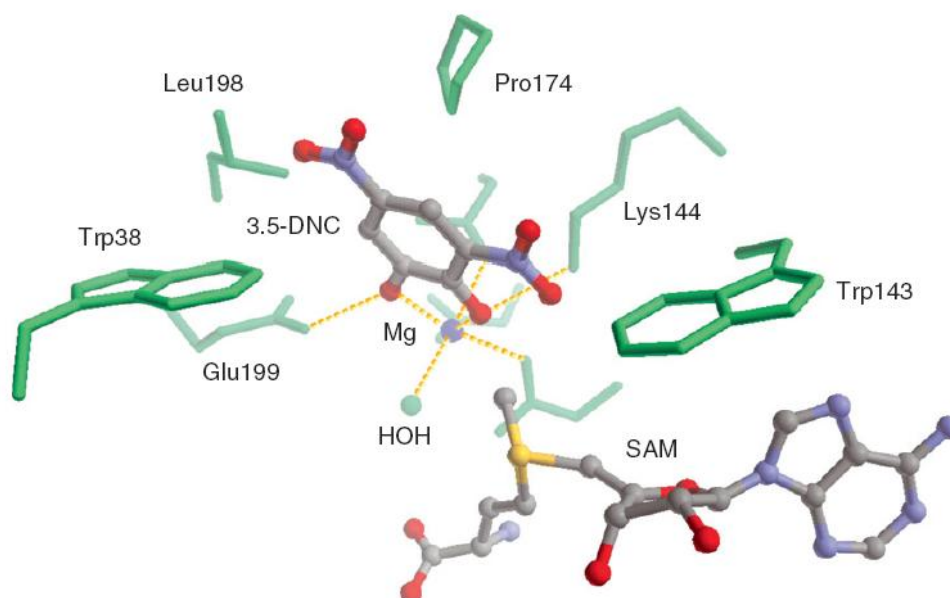
A COMT é uma enzima dependente do magnésio. A sua principal importância fisiológica envolve a desactivação ou eliminação de moléculas que contêm o grupo catecol potencialmente tóxicas ou biologicamente activas através essencialmente de reacções de *O*- metilação (Learmonth *et al.*, 2010).

Embora um número de estruturas inibidoras da COMT tenha sido reportado logo após a sua descoberta, foi apenas por volta de 1980 que a COMT começou a atrair uma atenção redobrada por parte da química medicinal e da farmacologia (já referido anteriormente). Esta enzima foi considerada um bom alvo biológico para o desenvolvimento de fármacos devido à elucidação do seu envolvimento no metabolismo da levodopa, fármaco *standard* no tratamento da doença de Parkinson. (Learmonth *et al.*, 2010).

O desenho racional de inibidores da COMT utiliza a co-cristalização da forma solúvel do rat *S*-COMT recombinante em complexo com o dador de grupos metil SAM, um ião de magnésio e um inibidor reversível de uma ligação forte, o 3,5-dinitrocatecol (**Figura 22 e 23**).



**Figura 22:** Representação esquemática da estrutura tri-dimensional do rat S-COMT descrevendo o dador de metilos (SAM), o íon  $Mg^{2+}$ , o ligando 3,5-dinitrocatecol (3,5 -DNC) e uma molécula de água coordenada [adaptado de (Learmonth, Kiss, & Soares-da-Silva, 2010)].



**Figura 23:**Ampliação do sítio catalítico da COMT com SAM e 3,5-dinitrocatecol. As ligações de coordenação chave para o íon magnésio e as ligações de hidrogénio para Lys 144 e Glu 199 encontra-se indicadas na figura por linhas amarelas a tracejado [adaptado de (Leamonth, Kiss, & Soares-da-Silva,2010) ]

Esta estrutura cristalina permitiu um melhor conhecimento no que diz respeito ao arranjo atómico do sítio activo, o que por sua vez estimulou uma melhor compreensão dos mecanismos catalíticos e de inibição da proteína. A COMT é um domínio associado com uma proteína  $\alpha/\beta$  em que oito  $\alpha$ -hélices flanqueiam uma  $\beta$ -sheet central, uma topologia completamente em linha com outras conhecidas por metiltransferases SAM-dependentes.

Outra revelação que surgiu acerca desta estrutura cristalina foi que o sítio activo da COMT consiste actualmente em duas partes distintas. O elemento dador de metilo SAM é colocado no interior da proteína, enquanto no sítio activo da proteína, onde está o ião magnésio e o substrato/inibidor, estão colocados ou acomodados numa localização mais exterior e, por isso, mais perto da superfície da proteína (**Figura 22**). A ancoragem do substrato numa posição favorável resulta de uma ligação de hidrogénio entre os grupos hidroxilo do substrato.

### 3.1.3. Enquadramento e objectivo do estudo

Os inibidores da COMT são um grupo de fármacos recente prescrito para os doentes de Parkinson. Assim, o presente estudo pretende avaliar a energia de ligação de ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) entre a enzima e a molécula proposta.

Neste trabalho pretende-se desenvolver e propor novas estruturas com potencial capacidade para inibir a enzima COMT através de um estudo estabelecido com a empresa AlcantaraBio ([www.alcantarabio.com](http://www.alcantarabio.com)).

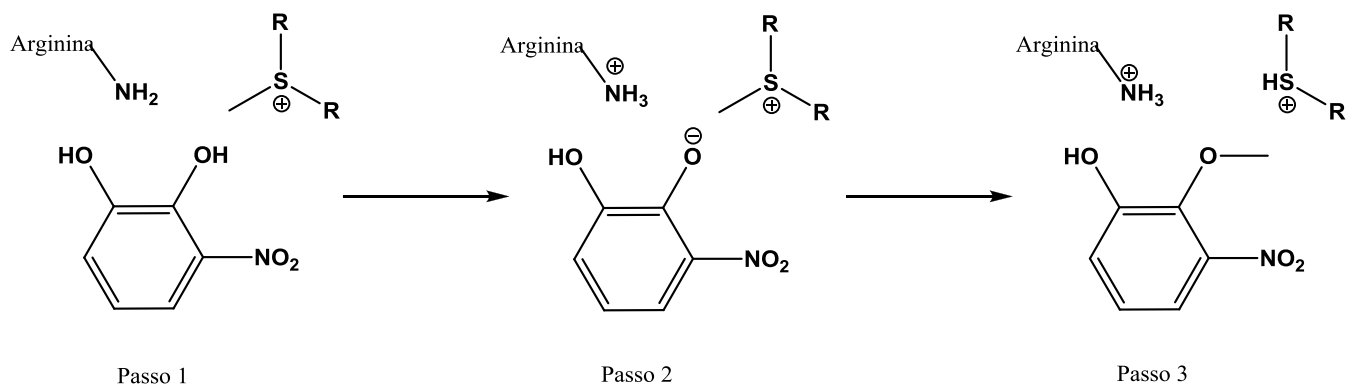
### 3.1.4. Metodologia

Neste estudo foi aplicado um estudo de forma a avaliar a evolução de novos inibidores derivados de nitrocatecóis, denominado por metodologia *validated computer-aided drug design* (CADD).

### 3.1.5. Desenho de novos inibidores da enzima COMT

O estudo baseou-se, numa primeira fase, no mecanismo de inibição da COMT, sendo de realçar os seguintes aspectos e considerações:

1. Compostos como o núcleo catecol e grupos muito electronegativos são potentes inibidores da COMT



2. A energia necessária para a transição do passo 2 a 3 é muito alta.
3. O grupo nitro controla a acidez do grupo hidroxilo.

Um aspeto importante está no facto de existirem desvantagens associadas ao conjunto nitrocatecóis, como sendo:

1. O grupo nitrocatecol é responsável por problemas hepáticos e pela produção de energia na mitocôndria
2. Baixa absorção oral
3. Baixo tempo de semi-vida.

Assim, o ponto inicial de estudo consistiu em retirar o grupo nitro e substituir por um outro também com azoto (amina), estando esta ligada a diferentes grupos ou radicais. Neste estudo foram considerados os seguintes sítios activos chave para a interacção com os futuros derivados de nitrocatecol:

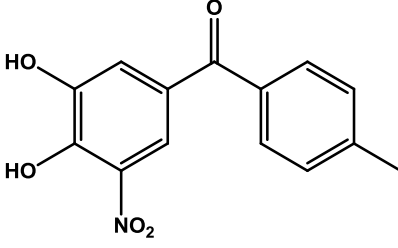
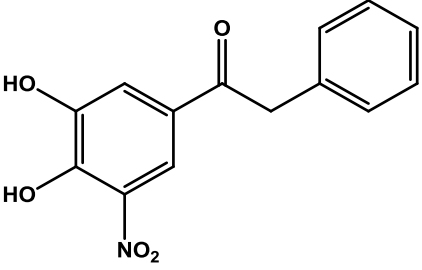
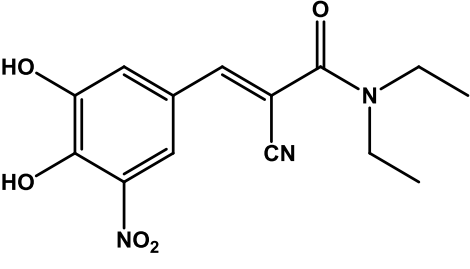
<b>Mg<sup>2+</sup></b>	<b>Participantes catalíticos</b>	<b>Resíduos de acompanhamento do sítio activo</b>
ASP 141	LYS 144	TRP 38
ASP 169	GLU 199	PRO 174
ASN 170	Grupos metilo SAM	
Grupos hidroxilos em catecóis		
Água		

O factor avaliativo apresentado será a Energia de Ligação,  $AG_{bind}$ , entre o sítio activo da enzima e a molécula proposta.

### 3.1.6 Resultados

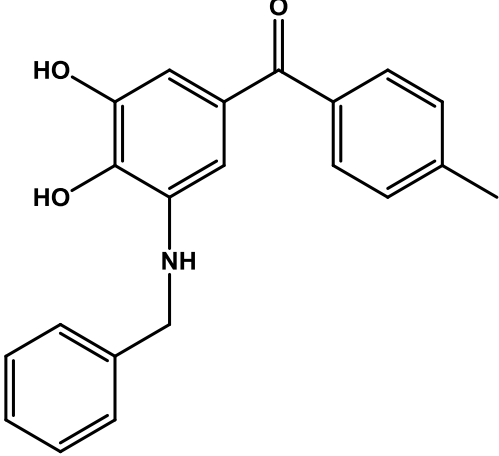
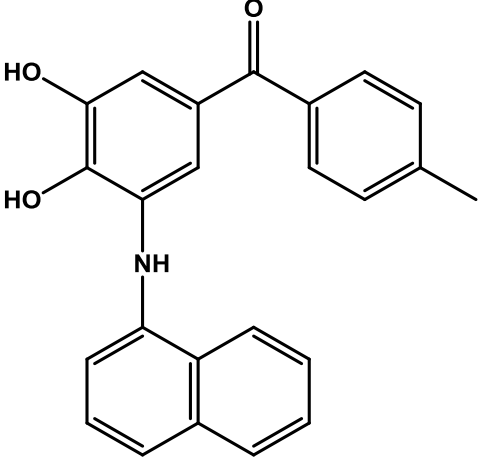
Na primeira fase do trabalho foi estudado a energia de ligação para os três fármacos de referência e os resultados estão apresentados na Tabela 4. Este aspecto foi essencial para seleccionar a molécula alvo a estudar na fase seguinte.

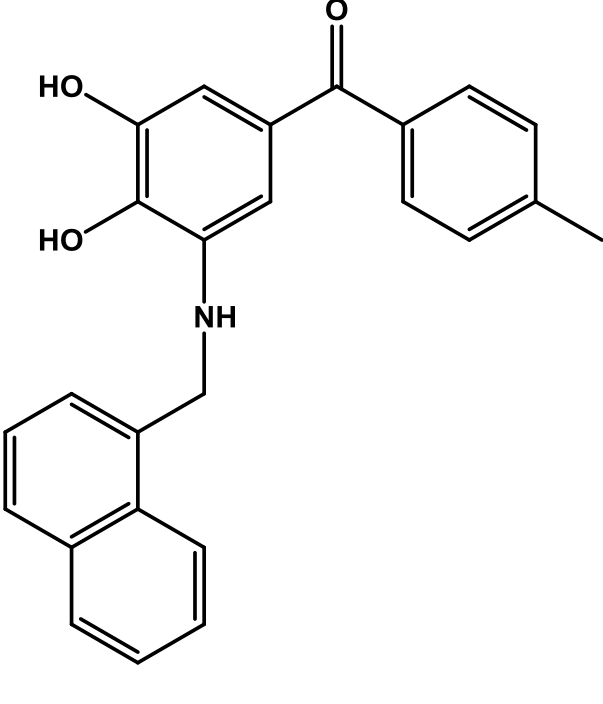
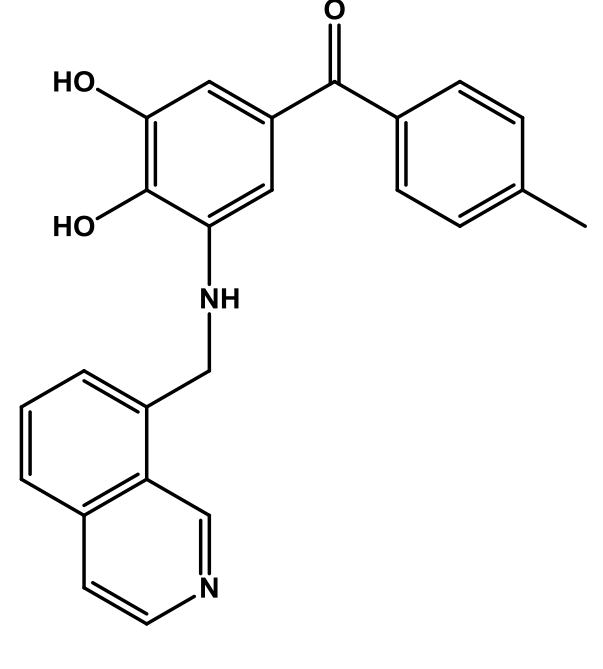
**Tabela 4:** Valores de  $AG_{bind}$  para os três fármacos de referência inibidores da COMT

Fármaco	Estrutura	IC <sub>50</sub> (nM)	$AG_{bind}$ (Kcal/mol)
Tolcapone		Cérebro: 2.2 Fígado: 36	-7.5
Nebicapone		Cérebro: 3.7	-7.2
Entacapone		Cérebro: 10 Fígado: 160	-6.4

Após o primeiro estudo verificou-se que o fármaco tolcapone apresenta o melhor valor de  $AG_{bind}$ . Por esse facto, foram estudadas algumas modificações estruturais. A família mais promissora corresponde à substituição do grupo nitro por radicais aromáticos, estando os resultados descritos na **Tabela 5**.

**Tabela 5:** Valores de  $AG_{\text{bind}}$  para quatro moléculas estruturalmente diferentes, para a inibição da COMT. De referir que a base de estudo foi o tolcapone porque foi o que apresentou o melhor valor de  $AG_{\text{bind}}$  (mais negativo).

Molécula	Estrutura	Base Estrutural em Estudo	$AG_{\text{bind}}$ (Kcal/mol)
1		Metilbenzeno ligado ao grupo amino e não nitro	<b>-8.7</b>
2		Utilização do grupo naftaleno ligado ao grupo amino	<b>-9.0</b>

<p>3</p>		<p>Utilização do grupo metilnaftaleno ligado ao grupo amino</p>	<p><b>-9.9</b></p>
<p>4</p>		<p>Troca de um carbono no anel do naftaleno da estrutura 3 por um azoto (utilização da isoquinolina)</p>	<p><b>-10.2</b></p>

### 3.1.7 Discussão

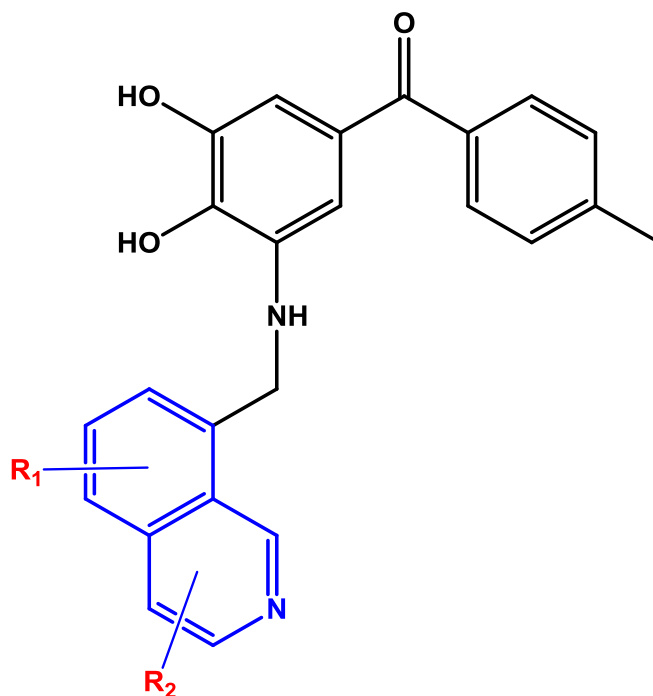
A molécula **4** resulta de uma optimização estrutural com resultados de  $AG_{\text{bind}}$  (Kcal/mol) melhores relativamente às **1,2** e **3**. No entanto, e de acordo com os dados apresentados na Tabela 6, existe um aumento no valor de LogP para as moléculas apresentadas de **1** a **4**. Deste conjunto, a que apresenta menor valor é a **4**, que mais uma vez, comprova ser assim a melhor estrutura alvo dos novos inibidores da COMT.

Em geral, a solubilidade de pequenas moléculas depende da sua hidrofobicidade (LogP). Aumentando a solubilidade aquosa leva a uma diminuição do valor de LogP. Para diminuir o valor de LogP através de modificações químicas nas moléculas será necessário introduzir grupos hidrofílicos, melhorando assim a solubilidade aquosa. Este aspecto deve, no entanto, ser bem ponderado porque poderá existir variações significativas na interacção com o receptor. Deste modo, o valor de  $AG_{\text{bind}}$  (Kcal/mol) apresentado tem particular interesse num estudo deste tipo.

**Tabela 6:** Dados físico-químicos para as drogas de referência e **1** a **4**:

<b>Molécula</b>	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	<b>LogP</b> (Calculados com o Programa ChemDraw11)
Tolcapone	273,241	2.21
Nebicapone	273,241	1.98
Entacapone	305,286	1.49
<b>1</b>	333.380	4.18
<b>2</b>	369.413	5.41
<b>3</b>	383.152	5.18
<b>4</b>	384.427	3.84

No futuro, a optimização da molécula pode ser no anel isoquinolínico, de acordo com a Figura 24, em que R1 e R2 podem ser novos substituintes a ligarem-se a um determinado carbono, ou ainda, à mudança posicional do azoto na estrutura cíclica.



**Figura 24 :** Molécula modelo que pode estudada no futuro de forma a encontrar resultados ainda melhores relativamente aos apresentados neste trabalho.

#### **4. CONCLUSÃO**

O facto da esperança média de vida ser cada vez maior acarreta também o crescimento da taxa de incidência das doenças neurodegenerativas relacionadas com o envelhecimento. A doença de Parkinson é a segunda doença mais comum nos idosos sendo que a primeira é a doença de Alzheimer.

Como é sabido, não existe uma terapêutica específica que impeça a morte neuronal. A terapêutica da doença de Parkinson está assim, actualmente, direccionada sobretudo para o controlo sintomático, com resultados muitas vezes decepcionantes.

O grande desafio associado á DP é manter a mobilidade do doente, com o recurso a doses adequadas de medicação anti-parkinsonica, sem agravar os problemas cognitivos e comportamentais. Numa perspectiva futura espera-se que novos estudos científicos demonstrem avanços a nível da terapêutica farmacológica da doença.

Com este trabalho pretendeu-se apresentar um estudo sobre a doença e uma perspectiva nova de futuro desenvolvimento farmacêutico através da planificação de novos agentes inibidores da COMT.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andrade, L. A. F., Ferraz, H. B. (1997). Inibição enzimática e tratamento da doença de Parkinson. *Rev. Neurociência*, 1, pp. 27-33.

Alcantarabio - [Em linha]. Disponível em <<http://www.alcantarabio.com/>>. [Consultado em 15/03/2012].

Azevedo, W.F., Dias, R. (2008). Experimental Approaches to Evaluate the Thermodynamics of Protein- Drug Interactions, *Current Drug Targets*, 9, pp. 1071-1076

Associação Portuguesa de doentes de Parkinson. [Em linha]. Disponível em <<http://www.parkinson.pt>>. [Consultado em 14/10/2010].

Bosboom, J.(2004) .Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease, *Journal Neural Transmission*, pp. 1303–1315

Dale, M. *et al.* (2008). Doenças Neurodegenerativas. IN: Santos, R. (6ª edição) *Farmacologia*. Elsevier pp. 517-521.

Dipiro, J. *et al.* (2008). Parkinson's disease. In: Chen, J., Nelson, M., Swope, D. *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach*. 7ed. USA, MC Craw Hill, pp. 977-1039.

Douglas B. *et al.* (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery* 3, 935-949.

Fahn, S. & Ford, B. (2006). Medical Treatment of Parkinson's Disease and its complications. In: Noseworthy J.H. *Neurological Therapeutics Principles and Practice Vol. 3* (2nd ed.). London: Informa Healthcare, pp. 2789-2791

Ferraz, H. (2004). Dopamine Agonists on Parkinson's Disease treatment. *Revista de Neurociências* Volume 12 - nº4 out/dez2004.

Ferreira, J. et al. (2010) . A Double-Blind, Randomized, Placebo and Active-Controlled Study of Nebicapone for the Treatment of Motor Fluctuations in Parkinson's Disease , *neuroscience & Therapeutics* , 36, pp. 337–347

Goodman, L.S. e Gilman, A. (2005). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10ª edição. Brasil, McGraw-Hill, pp.411-419.

Gomes, P., Soares-da-Silva, P. (1999). Interaction between L-DOPA and 3-O-methyl-L-DOPA for transport in immortalised rat capillary cerebral endothelial cells. *Neuropharmacology*, 38, pp. 1371-1380.

Guimarães, S., Moura, D., Silva, P. (2001). Antiparkinsonianos. In: Silva, P. (Ed.) *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*. 4ª edição. Porto, Porto Editora (pp. 233-244).

Guldberg, H.C., Marsden, C.A. (1975). Catechol-O-methyl transferase: pharmacological aspects and physiological role. *Pharmacological Reviews*, 27, pp. 135-206.

Harvey, R. , Champe, P.(2009). Neurodegenerative Disease. In: Richard, F. “et alli”. *Pharmacology*. 4Ed. Lipiincott William,s & wilkins, pp. 93-103.

Huang, Y.(2004). Genetic contributions to Parkinson's disease, *Brain Research Reviews* ,46,pp. 44– 70.

Infarmed - relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano. [Em linha]. Disponível em <  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS\\_COMPARTICIPADOS/LISTA\\_RELATORIO\\_AVALIACAO\\_PEDIDOS/Pramipexol-Wynn\\_pramipexol\\_APROV.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/LISTA_RELATORIO_AVALIACAO_PEDIDOS/Pramipexol-Wynn_pramipexol_APROV.pdf) >. [Consultado em 6/08/2011].

Learmonth, D.A., et al. (2002). Synthesis of 1-(3,4-dihydroxy-5-nitrophenyl)-2-phenylethanone and derivatives as potent and long-acting peripheral inhibitors of catechol-O-methyltransferase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45, pp. 685-695.

Learmonth, D.A., Kiss, L. E., Soares-da-Silva, P. (2010). The chemistry of catechol-O-methyltransferase inhibitors. *International review of neurobiology*,95, pp.119-162

Levy, A. e Ferreira, J. (2003). Doença de Parkinson: Manual Prático. Lisboa, Lidel

Limogni, J.C.P.(2001). Principais sintomas causas e formas clínicas. *In: Limogni, J.C.P. Conhecendo melhor a doença de Parkinson: uma abordagem multidisciplinar com orientações práticas para o dia-a-dia*. São Paulo, Plexus editora, pp. 14-15.

Loureiro, A. *et al.* (2006). Human Metabolism of Nebicapone (BIA 3-202), a Novel Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor: Characterization of in Vitro Glucuronidation, Drug metabolism and disposition, 34, pp. 1856–1862.

Mannisto, P. T. *et al.* (1999). Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors, *pharmacological reviews*, Vol. 51, No. 4, pp.594-528

Mannisto, P.T. (1994). Clinical potencial of catechol-O-methyltransferase inhibitors as adjuvants in Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 1, pp. 172-179.

Mattos, J. (1999). Novos agonistas dopaminérgicos, *Arq. Neuropsiquiatria*. 57(2-A): 329-332.

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

Olanow, C.W., *et al.* (2001). An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*, 56, pp. S1-S88.

Outeiro, T. (2009). Jornal de ciência tecnologia e empreendimento. Dopamina e Parkinson – cientistas portugueses e norte-americanos revelam pistas moleculares [em linha]. Disponível em <<http://www.cienciahoje.pt/index.php?oid=34732&op=all#>> [consultado em 2/10/10].

Phawa, R. *et al.* (2006). Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, 66, pp. 983-995.

Prontuário Terapêutico - Antiparkinsonicos - INFARMED. [Em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>>. [Consultado em 10/08/2011].

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

Rodrigues, M., Campos, L. C. (2006). Estratégia para o tratamento com levodopa na doença de Parkinson, *Revista Analítica*, nº 23 Junho/Junho, pp. 44-51.

Ross, C. A., Poirier M. A. (2004). Protein aggregation and neurodegenerative disease, *Nature medicine*, 10, pp. S10 –S17

Seeley, R. *et al.* (2001). *Anatomia & Fisiologia*. Lisboa, Lusodidacta.

SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2010). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: a national clinical guideline, nº 113.

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

Walters, W *et al.* (2011). What Do Medicinal Chemists Actually Make? A 50-Year Retrospective, *journal of medical chemistry* , 54, pp. 6405–6416.

SNC: planeamento químico-farmacológico para obtenção de um novo alvo terapêutico para a DP

## **6.Anexos**

**Anexo I:** Nomes comerciais dos antiparkinsonícos comercializados em Portugal Continental em 2011 disponíveis no Prontuário Terapêutico do INFARMED

Substância activa	Nome comercial	Dosagem / composição
Biperideno	Akineton	2mg; 5mg/ml
	AKineton retard	4mg
Tri-hexifenidilo	Artane	2mg, 5mg
Levodopa + benserazida	Madopar	100+25 mg; 200+50mg
Levodopa + carbidopa	Ledopsan	100+25mg; 250+25mg
	Sinemet 25/100	100+25mg; 25+250mg
	Sinemet SR	200+50 mg
Levodopa + carbidopa + entacapone	Stalevo	50+12.5 +200mg
		100+25+200mg
		150+37.5+200mg
		200+50+200mg
Bromocriptina	Parlodel	2.5mg; 5mg; 10mg
Mesilato de di-hidroergocriptina	striatal	20mg
Pergolida	Pergolida	0.05mg; 0.25mg; 1mg
	Permax	1mg
Piribedil	Trivastal 50 retard	50mg
Ropinirol	Adartrel	0.25mg 0.5mg; 2mg
	Requip LP	2mg;4mg; 8mg
Rasagilina	Azilect	1mg
Selegilina	Xilopar	1.25mg
	Jumex	5mg
Entacapone	Comtan	200mg
Amantadina	Parkadina	100mg

SNC: planeamento químico-farmacológico para obtenção de um novo alvo terapêutico para a DP