

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**O papel dos inibidores da Monoamino
Oxidase nas Doenças Neurodegenerativas**

Manuel Francisco Varela das Fontes Cabrita

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



O papel dos inibidores da Monoamino Oxidase nas Doenças Neurodegenerativas

Manuel Francisco Varela das Fontes Cabrita

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador(a): Doutora Maria Eduarda Romãozinho Esteves
Mendes, Professora Auxiliar**

2017

Resumo

As Doenças Neurodegenerativas são uma realidade cada vez mais frequente com o aumento da população envelhecida. As patologias mais comuns são a Doença de Parkinson e a Doença de Alzheimer. Estas doenças afetam a qualidade de vida dos doentes e, desta forma, é cada vez mais significativa a importância das terapêuticas existentes para melhorar a sintomatologia associada. Uma das terapêuticas que se destaca são os inibidores da Monoamino Oxidase, que tanto atuam na Doença de Alzheimer como na Doença de Parkinson.

A MAO é uma flavoenzima com duas isoformas (MAO-A e MAO-B) que está envolvida na desaminação oxidativa de monoaminas. No caso da MAO-A, os substratos são principalmente a noradrenalina e a serotonina, enquanto na MAO-B é a dopamina.

Na DP a dopamina encontra-se diminuída, logo os inibidores da MAO-B terão uma atividade terapêutica antiparkinsoniana. Os iMAO-B mais utilizados são a selegilina e a rasagilina. Relativamente à Doença de Alzheimer, os níveis de serotonina e noradrenalina encontram-se diminuídos. Isto acontece porque com o envelhecimento há um aumento da ação da MAO que está envolvida na metabolização destes neurotransmissores. Daí resulta a depressão, um dos sintomas mais comuns nos indivíduos com Doença de Alzheimer. Uma vez que a MAO-A é a isoforma que atua sobre estes substratos, os seus inibidores terão uma atividade antidepressiva.

Palavras-chave: Doenças Neurodegenerativas; Monoamino Oxidase; Inibidores Monoamino Oxidase-A; Inibidores Monoamino Oxidase-B

Abstract

Neurodegenerative diseases are an increasingly frequent reality with the aging population growing. The most common pathologies are Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease. These diseases affect the quality of life of patients and, in this way, the importance of the existing therapies to improve the associated symptomatology is increasingly significant. One of the treatments that stands out are the Monoamine Oxidase inhibitors, which both work in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease.

MAO is a flavoenzyme with two isoforms (MAO-A and MAO-B) that is involved in the oxidative deamination of monoamines. In the case of MAO-A, the substrates are mainly noradrenaline and serotonin, whereas in MAO-B it is dopamine.

In Parkinson's Disease, dopamine is decreased, so MAO-B inhibitors will have an antiparkinsonian therapeutic activity. The most commonly used iMAO-Bs are selegiline and rasagiline. Regarding to Alzheimer's disease, serotonin and noradrenaline levels are decreased. This is because with aging there is an increase in the action of MAO that is involved in the metabolism of these neurotransmitters. Hence, depression is one of the most common symptoms in individuals with Alzheimer's disease. Since MAO-A is the isoform that acts on these substrates, its inhibitors will have an antidepressant activity.

Keywords: Neurodegenerative Diseases; Monoamine Oxidase; Monoamine Oxidase-A inhibitors; Monoamine Oxidase-B inhibitors

Agradecimentos

Após a elaboração desta monografia existem algumas pessoas a quem eu não poderia deixar passar a oportunidade de agradecer. Começando com a minha orientadora, a Professora Doutora Maria Eduarda Mendes, que mostrou-se sempre disponível para ajudar e que deu bons conselhos para facilitar a execução da parte escrita.

Agradeço igualmente a todos aqueles, professores, funcionários, colegas e amigos que de uma maneira ou outra auxiliaram-me e deram-me motivação e apoio para concluir este curso que nem sempre foi fácil.

Um agradecimento muito especial à minha namorada que mostrou-se sempre paciente e ajudou-me em tudo o que pôde na elaboração desta monografia, dando o apoio e motivação necessários para a conclusão da mesma.

Por fim, não poderia terminar sem agradecer do fundo do coração às pessoas mais importantes da minha vida, os meus pais, que estiveram sempre presentes ao longo deste árduo caminho e que esforçaram-se de todas as maneiras nunca desistindo de apoiar-me por mais difícil que a situação estivesse.

Abreviaturas

3-MT – 3-metoxitiramina

3-OMD – 3-*O*-metildopa

5-HT- 5-hidroxitriptamina ou serotonina

Ach - Acetilcolina

ADA – Agonista dopaminérgico

ADH – Aldeído Desidrogenase

APP – proteína precursora amilóide

BHE – Barreira hematoencefálica

cDNA – DNA complementar

COMT – Catecol-*O*-metiltansferase

DA – Dopamina

DDC – DOPA descarboxilase ou descarboxilase dos (L)-aminoácidos aromáticos

DOPAC – ácido dihidroxifenilacético

DP – Doença de Parkinson

GABA – ácido gama-aminobutírico

HY - *Hohen-Yahr scale*

iMAO's – Inibidores da Monoamino Oxidase

L-DOPA - Levodopa

MAO – Monoamino Oxidase

MAO-A – Monoamino Oxidase isoforma A

MAO-B – Monoamino Oxidase isoforma B

MPPE - N-metil, N-propinil-2-feniletilamina

MPTP - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

NMDA – N-metil-D-aspartato

SN – *Substância Nigra*

SNC – Sistema Nervoso Central

SPECT – *Single photon emission computed tomography*

UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Research Scale*

Índice:

1	Introdução.....	10
2	Objetivos.....	11
3	Métodos.....	12
4	Discussão e Resultados.....	14
	4.1.1 Monoamino Oxidase	14
	4.1.2 Inibidores da Monoamino Oxidase e mecanismo de ação	17
	4.1.3 Doença de Parkinson e terapêutica com IMAOs seletivos.....	20
	4.1.4 Doença de Alzheimer e terapêutica com IMAOs seletivos.....	30
	4.1.5 Novas perspectivas e fármacos <i>multitarget</i>	32
5	Conclusões.....	38
6	Referências Bibliográficas.....	40
7	Anexos.....	46
	A1. Cruzamento dos descritores Mesh.....	46
	A2. Ensaios clínicos comprovativos da ação dos inibidores da MAO.....	47

Índice de Figuras:

Figura 1. Pirâmide de seleção dos estudos a serem utilizados na monografia.....	13
Figura 2. Estrutura da Monoamino Oxidase.....	14
Figura 3. Reação do queijo.....	16
Figura 4. Mecanismo reacional da desaminação oxidativa pela MAO mitocondrial.....	17
Figura 5. Estrutura de vários inibidores da MAO reversíveis e irreversíveis.....	18
Figura 6. Mecanismo de ação dos inibidores da MAO-B	19
Figura 7. Mecanismo de neurotoxicidade do MPTP	20
Figura 8. Efeito da Doença de Parkinson sobre as vias dopaminérgicas que regulam o movimento.....	22
Figura 9. Mecanismo das vias neuronais que interagem no movimento.....	23
Figura 10. Sítios de ação dos fármacos utilizados no tratamento da Doença de Parkinson.....	26
Figura 11. Estrutura dos inibidores da MAO-B e novos inibidores MAO.....	27
Figura 12. Síntese da dopamina.....	28
Figura 13. Comparação entre associações contendo levodopa e um agonista dopaminérgico (bromocriptina) na progressão dos sintomas da DP.....	29
Figura 14. Patogénese da Doença de Alzheimer.....	31
Figura 15. Comparação entre a estrutura da selegilina e do seu análogo, MPPE.....	34
Figura 16. Estrutura química do Ladostigil.....	36
Figura 17. Mecanismo de neurotoxicidade induzida pelo ferro e pelo peróxido de hidrogénio, através da Reação de Fenton.....	37

Índice de Tabelas:

Tabela 1. Número de estudos encontrados por base de dados utilizada.....	13
Tabela 2. Inibidores da colinesterase usados no tratamento da Doença de Alzheimer.....	32

1 Introdução

O tema “O papel dos inibidores da Monoamino Oxidase nas Doenças Neurodegenerativas” visa analisar a importância da atuação dos iMAO's como terapêutica nas doenças Neurodegenerativas, em particular dos inibidores da MAO-A para a depressão na Doença de Alzheimer e dos inibidores da MAO-B na Doença de Parkinson.

O cérebro é uma área muito vasta, porquê então as doenças neurodegenerativas? Porque são uma realidade cada vez mais frequente, uma vez que a população está mais envelhecida e normalmente essas doenças afetam indivíduos com uma idade mais avançada. Para além disso, são doenças altamente debilitantes e sem uma cura definida, o que faz com que seja cada vez mais importante a investigação nessa área, não só em termos de meios de diagnóstico precoce, mas também em terapêutica que possa retardar/reverter a doença.

Estas doenças resultam da degeneração progressiva e/ou morte das células nervosas que conduz a problemas no desempenho cerebral, perturbações do movimento e dificuldades na fala e escrita. É para melhorar estes sintomas, que existem as várias hipóteses terapêuticas no mercado.

A terapêutica para as doenças neurodegenerativas é muito variada, desde inibidores da acetilcolinesterase, memantina, antipsicóticos e antidepressivos na Doença de Alzheimer, a anticolinérgicos, agonistas dopaminérgicos, levodopa, inibidores COMT, inibidores da MAO-B, entre outros, na Doença de Parkinson.

Então resta saber por que razão a escolha recaiu sobre os inibidores da MAO? Porque os inibidores da MAO são alternativas terapêuticas com bons resultados confirmados em diversos estudos, ultrapassando algumas desvantagens existentes nas terapêuticas de 1ª linha ou auxiliando na redução da sintomatologia. Por exemplo, na Doença de Parkinson, os inibidores MAO-B permitem aumentar a eficácia da L-DOPA diminuindo a dose utilizada e também proporcionam uma diminuição das flutuações motoras on/off associadas à L-DOPA. Já na Doença de Alzheimer, em que a depressão é muito comum, os inibidores MAO-A terão uma atividade antidepressiva significativa.

2 Objetivos

A elaboração desta monografia tem por base dar resposta às seguintes questões: “O que é a Monoamino Oxidase, onde se encontra e como atua no organismo?”; “Quais os tipos de inibidores da Monoamino Oxidase existentes?”; “Qual o papel dos inibidores da Monoamino Oxidase no tratamento das Doenças Neurodegenerativas?”; “Quais as perspectivas futuras relativamente aos inibidores da Monoamino Oxidase?”.

De acordo com as questões referidas, foi definido como objetivo principal Compreender a importância dos inibidores da Monoamino Oxidase no tratamento das Doenças Neurodegenerativas. Para atingir este objetivo foram ainda definidos objetivos específicos:

- Explicitação do mecanismo de ação da enzima MAO e dos seus inibidores;
- Elaboração de um protocolo de pesquisa para a seleção de estudos encontrados nas bases de dados;
- Apresentação dos resultados encontrados em estudos, tendo por base os seus pontos positivos e negativos;
- Análise e discussão dos resultados obtidos de acordo com fundamentação teórica.

3 Métodos

Tendo em conta os conceitos explicados, foram pesquisados e definidos os seguintes descritores científicos na plataforma *MeSHbrowser* no dia 8 de Maio de 2017 às 18h20: *Neurodegenerative Diseases*, *Monoamine Oxidase*, *Monoamine Oxidase Inhibitors*.

Após a seleção das *keywords* foi realizada a pesquisa nas seguintes bases de dados: PubMed, b-on e ProQuest. Os descritores foram assim emparelhados, em que cada descritor foi pesquisado individualmente e posteriormente foi feito o cruzamento dos descritores, em que foi utilizado o booleano AND. A expressão de pesquisa utilizada foi a seguinte: *Neurodegenerative Diseases AND Monoamine Oxidase AND Monoamine Oxidase Inhibitors*. (Estando disponível no ANEXO I o cruzamento dos descritores).

Para esta pesquisa foram utilizados os seguintes limitadores nas bases de dados: filtro cronológico (2000 – 2017), texto completo (free full text), resumo disponível, revisão feita por pares, idiomas (inglês e português).

Foram definidos os seguintes critérios de não inclusão:

- Estudos realizados em animais;
- Revisões sistemáticas da literatura;
- Estudos que não abordem a Doença de Alzheimer ou a Doença de Parkinson;
- Estudos que abordem outros tipos de terapêutica das Doenças Neurodegenerativas;
- Estudos que não sejam referentes à área de farmácia e farmacologia;
- Estudos que realizem comparações entre o mesmo medicamento;
- Significância estatística.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e dos limitadores de pesquisa foram encontrados os subsequentes estudos nas bases de dados selecionadas, de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1. Número de estudos encontrados por base de dados utilizada.

	Pubmed	b-on	ProQuest
Neurodegenerative Diseases AND Monoamine Oxidase AND Monoamine Oxidase Inhibitors	77	1978	116

Para a seleção dos estudos foi utilizado o método “*Assessment of methodological quality*” desenvolvido pelo *Joanna Briggs Institute*, como pode ser verificado na Figura 1.

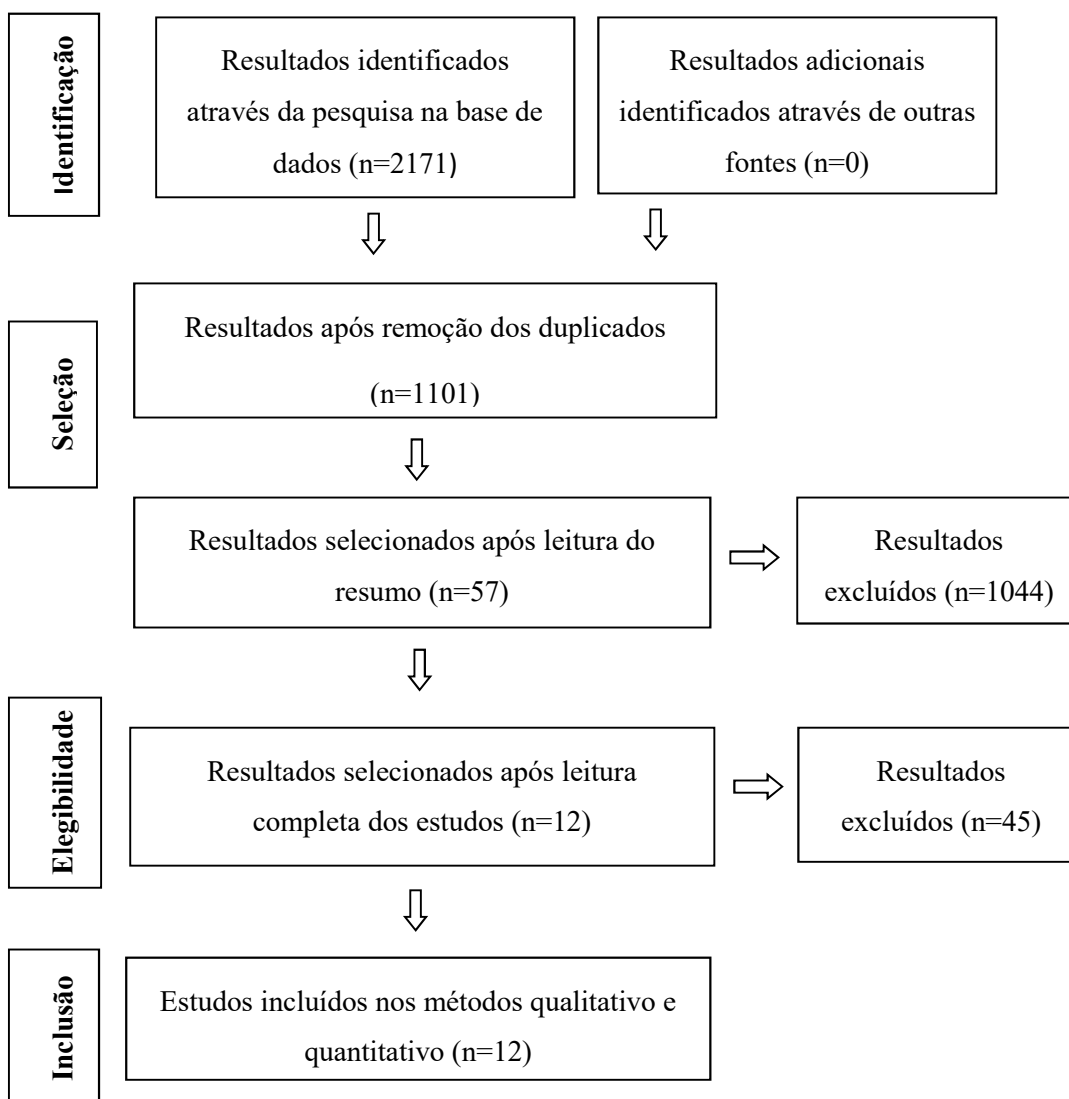


Figura 1. Pirâmide de seleção dos estudos a serem utilizados na monografia.

4 Discussão e Resultados

4.1.1 Monoamino Oxidase

A Monoamino oxidase (MAO, EC 1.4.3.4) (Fig.2) é uma flavoenzima, que contém FAD (flavina-adenina dinucleótido) como cofator e está localizada na membrana externa das mitocôndrias, seja nos terminais nervosos, no fígado ou noutros órgãos (Silverman, 1992). Existe em duas isoformas funcionais, designadas MAO-A e MAO-B, que têm 70% identidade sequencial como foi deduzido pelos seus clones cDNA (Bach *et al.*, 1988). Estas duas formas da enzima distinguem-se por diferenças na preferência de substrato, sequências de aminoácidos, especificidade dos inibidores, distribuição pelos tecidos e propriedades imunológicas (Silverman, 1992). O estudo da expressão das isoformas da enzima MAO em diferentes tipos celulares durante o desenvolvimento e envelhecimento é fundamental, pois permite a compreensão dos mecanismos de regulação desta enzima.

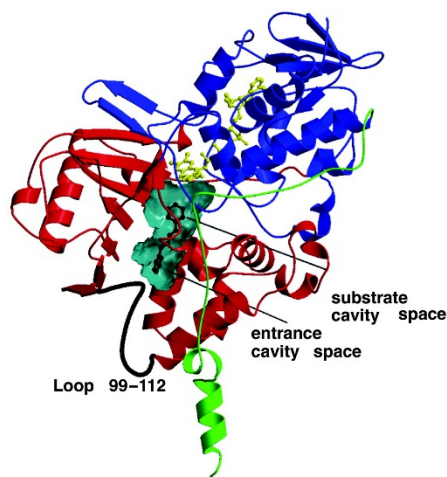


Figura 2. Estrutura da Monoamino Oxidase (Binda *et al.* 2003). A azul é o domínio da flavina, a vermelho o domínio do substrato e a verde é o domínio da membrana.

As duas isoformas distribuem-se de maneira distinta pelo organismo. A MAO-A é mais abundante na periferia, em especial no trato gastrointestinal e fígado, enquanto a atividade da MAO-B é superior no cérebro, em particular nos gânglios basais (Collins *et al.*, 1970).

As formas ativas das isoformas da MAO são homodímeros com pesos moleculares de subunidades, determinados pela sua estrutura de cDNA, de 59,700 e 58,800,

respetivamente. Os genes tanto para a MAO-A como para a MAO-B têm estruturas muito semelhantes, consistindo ambos em 15 exões e exibindo uma organização exão-intrão idêntica. Tudo isto sugere que a MAO-A e MAO-B são derivadas da duplicação de um gene ancestral comum (Grimsby *et al*, 1991).

A MAO é a enzima que catalisa a desaminação oxidativa das monoaminas endógenas, ou seja, inativa por metabolização substratos como a noradrenalina, adrenalina, dopamina e serotonina (5-HT) (Youdim *et al*, 2006).

Em relação às aminas exógenas, a MAO a nível hepático tem um papel defensivo fundamental ao metabolizar as monoaminas circulantes ou aquelas, como a tiramina, que se originam no intestino e são absorvidas pela circulação portal. Nesta situação é preciso ter atenção à utilização dos inibidores da MAO e ao consumo de alimentos com tiramina (exemplo: queijo), pois poderá originar um efeito secundário muito importante conhecido como “reação do queijo” (Fig. 3) (Youdim *et al.*, 1988). Nesta reação ocorre potenciação dos efeitos cardiovasculares da tiramina pelos inibidores irreversíveis da MAO. A tiramina ingerida da dieta sofre um extensivo efeito de 1ª passagem tanto no trato gastrointestinal como no fígado por ação das isoformas da MAO presentes nesses locais. A tiramina restante entra em circulação e no neurónio adrenérgico vai induzir a libertação de noradrenalina que terá os seus efeitos. A inibição irreversível da MAO-A, isoforma predominante na periferia, resulta na entrada de grandes quantidades de tiramina na circulação e posteriormente nos neurónios adrenérgicos, que terá como consequência uma grande libertação de noradrenalina. Esta libertação causa uma resposta hipertensiva severa que, em alguns casos, pode ser fatal (Youdim *et al*, 2006).

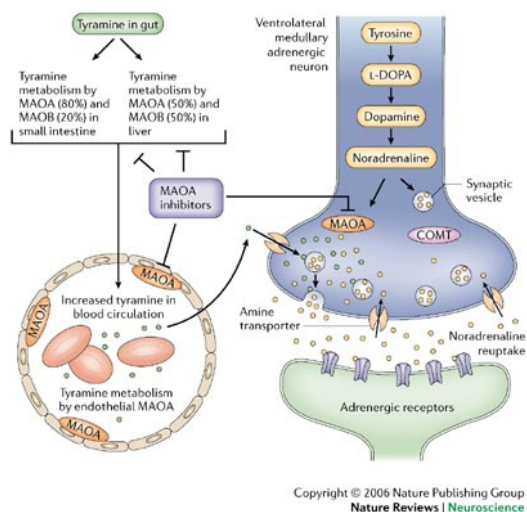


Figura 3. “Reação do queijo” (Youdim *et al.* 2006).

Consensualmente, os substratos seletivos da isoforma A são a serotonina e a noradrenalina enquanto da isoforma B são a feniletilamina e a dopamina. Se a isoforma A metaboliza a serotonina e noradrenalina que se encontram em níveis baixos na depressão, então os inibidores seletivos da MAO-A inibirão a metabolização dessas aminas biogénicas, permitindo o aumento dos seus níveis. Daí resulta uma atividade antidepressiva com importância na Doença de Alzheimer, onde a depressão está bem presente. Quanto aos inibidores da MAO-B têm uma atividade antiparkinsoniana, pois inibem a metabolização da dopamina por parte da MAO-B, aumentando assim os níveis desta catecolamina que, como já foi referido, estão diminuídos na DP (Youdim *et al.*, 2006).

O mecanismo reacional da MAO envolve a desaminação oxidativa de aminas primárias, secundárias e terciárias ao correspondente aldeído e amina livre, com a formação de peróxido de hidrogénio (Fig. 4). O aldeído é rapidamente metabolizado em metabolitos acídicos pela enzima aldeído desidrogenase. São estes metabolitos acídicos, o 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindol-3-acético) proveniente da metabolização da serotonina e o DOPAC (ácido dihidroxifenilacético) resultante da metabolização da dopamina, que são usados como medida da atividade da MAO *in vitro* ou *in vivo* (Youdim *et al.*, 2006).

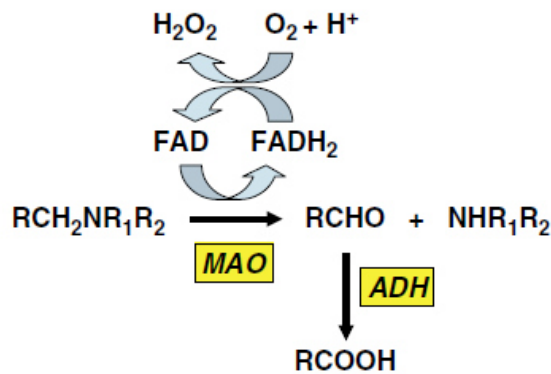


Figura 4. Mecanismo reacional da desaminação oxidativa pela MAO mitocondrial (Youdim *et al.* 2006).

4.1.2 Inibidores da Monoamino Oxidase e mecanismo de ação

Os inibidores da Monoamino Oxidase, tal como o nome indica, terão como função principal a inibição da atividade da enzima. Estes podem ser reversíveis ou irreversíveis, seletivos ou não seletivos (Fig. 5). Os inibidores não seletivos, isto é, que inibem qualquer das isoformas, têm maior atuação como antidepressivos.

Nos tipos de inibidores da MAO há a destacar os clássicos irreversíveis e não seletivos como a fenilzina, isocarboxazida, iproniazida ou a tranilcipromina; os inibidores reversíveis e seletivos da MAO-A (IRMA), sendo a mais utilizada a moclobemida (“Aurorix”), que tem menos efeitos secundários e interações; e os inibidores seletivos e irreversíveis da MAO-B: a selegilina (“Deprenil”) e a rasagilina (“Azilect”) (Rang *et al.*, 2016) (Fig. 5).

Em termos históricos, a iproniazida foi o primeiro inibidor da MAO a ser utilizado com sucesso no tratamento da depressão, tornando-se o primeiro antidepressivo e um dos primeiros fármacos psicotrópicos a ser usado terapêuticamente. No final da década de 1950 e início da década de 1960, a iproniazida e outros inibidores não seletivos da MAO demonstraram uma ação antidepressiva extraordinária mas o seu valor clínico estava seriamente comprometido pelos efeitos secundários graves nomeadamente a toxicidade hepática, associada à sua estrutura de hidrazina. Este problema acabou por ser resolvido com o desenvolvimento de outros inibidores MAO, sem hidrazina na sua estrutura. Estes

novos inibidores, destacando-se a tranilcipromina, induziram um outro efeito secundário importante, a já descrita “reação do queijo” (Youdim et al., 1988).

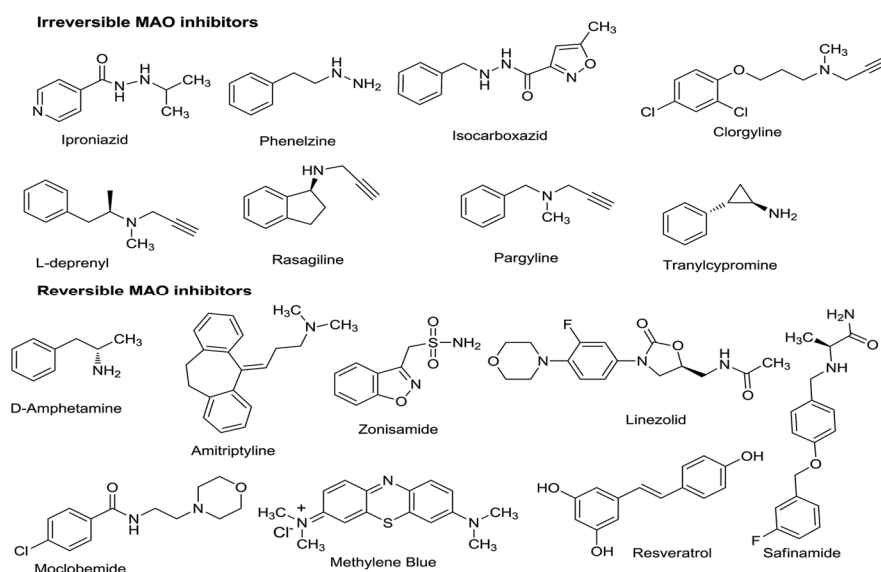


Figura 5. Estrutura de vários inibidores da MAO reversíveis e irreversíveis (Youdim *et al.* 2006).

Quanto ao mecanismo de ação, os inibidores da MAO-A vão permitir o aumento da concentração de neurotransmissores na fenda sináptica, o que leva a um aumento da serotonina e noradrenalina, desencadeando um efeito semelhante aos antidepressivos tricíclicos. Têm também outras ações farmacológicas como o bloqueio dos recetores adrenérgicos (exemplo: iproniazida) e a inibição de enzimas microsossomais hepáticas necessárias à metabolização de substâncias exógenas e fármacos (Wells *et al.*, 2009). Quanto às interações, estas incluem medicamentos com aminas simpaticomiméticas (exemplo: efedrina – medicamentos para a gripe), antidepressivos tricíclicos (crises hipertensivas, excitação, hiperatividade) e alimentos ricos em tiramina e petidina (analgésico depressor do SNC), podendo causar hiperpirexia grave, excitação, hipotensão e coma.

Em relação aos inibidores da MAO-B, têm como mecanismo de ação principal prevenir que a dopamina seja metabolizada no cérebro e convertida em DOPAC (Fig. 6). Desta forma, haverá mais dopamina disponível no cérebro, o que terá um efeito benéfico na DP.

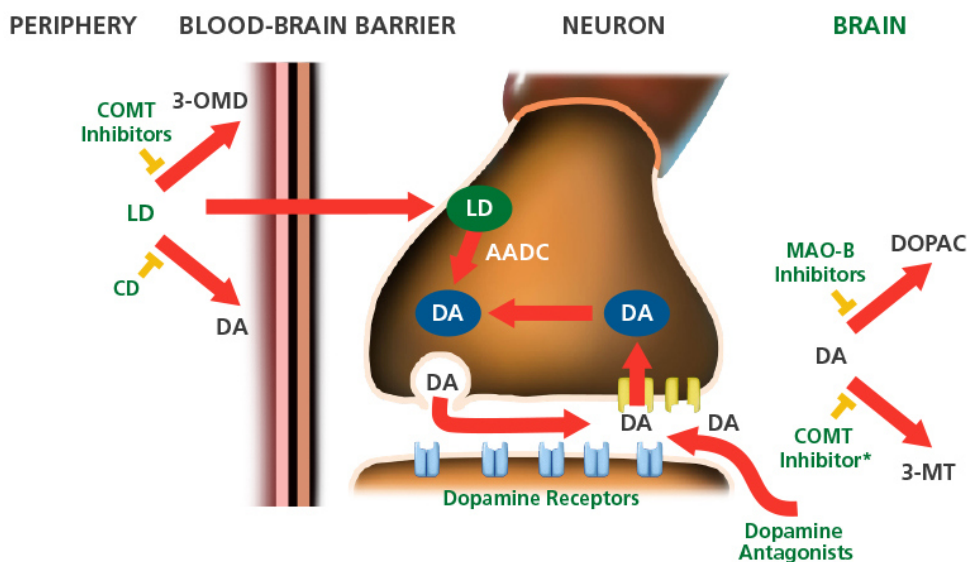


Figura 6. Mecanismo de ação dos inibidores da MAO-B (Youdim *et al* 2006).

Os estudos de Knoll e Magyar em 1972 permitiram saber que a selegilina ou L-deprenil (Figura 5), um composto derivado da propargilamina e seletivo da MAO-B, inibia a baixas doses a desaminação oxidativa da dopamina, porém a doses maiores perdia a sua seletividade. Inicialmente não foi dada importância à sua utilização na DP, mas resultados experimentais posteriores (Green *et al*, 1975) foram a base para a utilização da selegilina na DP. Procurava-se um iMAO, que não sofresse a “reação do queijo” para utilizar em conjunto com a L-DOPA e a selegilina foi a escolha óbvia, porque os gânglios basais têm predominantemente MAO-B (Collins *et al.*, 1970; Youdim *et al.*, 1972).

Os doentes que recebem L-DOPA juntamente com a selegilina têm uma taxa de sobrevivência superior à daqueles tratados apenas com L-DOPA (Birkmayer *et al*, 1985). Para além disso, aumenta a eficácia da L-DOPA em 20%, o que permite uma redução na dose desta última entre 10-15% (Oertel *et al*, 1996). Quando usada em monoterapia, atrasa a necessidade de L-DOPA numa média de 9 meses.

A selegilina, como vimos, pode ser usada em monoterapia ou em combinação com outros fármacos antiparkinsonianos. A sua utilização permite o aumento dos períodos on, proporcionando uma diminuição das flutuações motoras on/off associadas à L-DOPA. Como retarda a degeneração dos neurónios dopaminérgicos tem o chamado efeito neuroprotetor. Esse efeito de proteção é bem observado na biotransformação do MPTP

(1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), uma toxina que causa um parkinsonismo secundário. O efeito tóxico do MPTP (Fig. 7) é mediado pela MAO-B (Castagnoli *et al*, 1985), que oxida o MPTP a MPDP⁺, que posteriormente passa a MPP⁺. Este último metabolito terá o efeito neurotóxico que conduzirá à destruição de neurónios e aos sintomas de um parkinsonismo. Se há inibição da MAO-B, não haverá a conversão do MPTP a MPP⁺, evitando-se os efeitos indesejados.

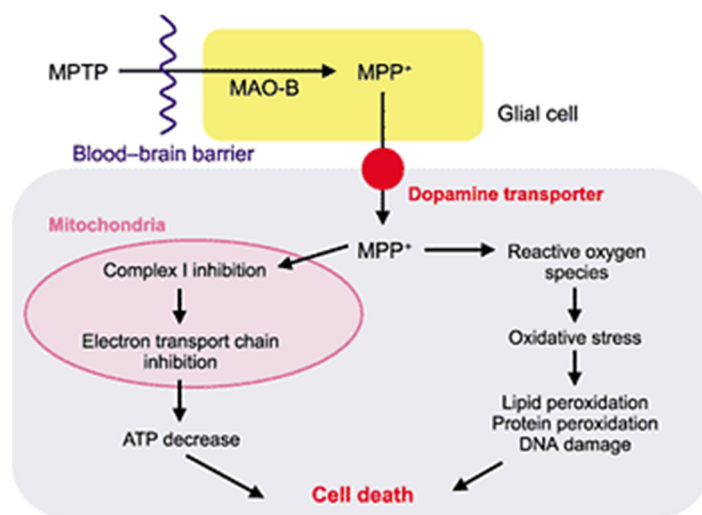


Figura 7. Mecanismo de neurotoxicidade do MPTP (Muramatsu *et al*. 2002).

Resumindo, os inibidores da MAO-B são excelentes opções terapêuticas numa fase inicial da DP, porque para além do que já foi referido, eles têm menos efeitos secundários, têm capacidade de alteração da doença (neuroproteção), são eficazes e bem tolerados, nomeadamente a rasagilina.

Para compreender melhor a importância dos inibidores da MAO nas doenças neurodegenerativas, é essencial sabermos em que consistem essas doenças, a sua etiopatogénese, o diagnóstico e as outras terapêuticas existentes.

4.1.3 Doença de Parkinson e terapêutica com IMAOs seletivos

A Doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum depois da doença de Alzheimer e é uma causa importante de incapacidade crónica (Schapira, 2009). Afeta 1 a 2 indivíduos em cada 1000 da população em qualquer faixa etária, e a sua prevalência aumenta com a idade, atingindo cerca de 1% da população

acima dos 60 anos (Tysnes *et al*, 2017). O aparecimento precoce de sintomas é raro e é predominante nos países desenvolvidos.

Existem vários fatores de risco associados à Doença de Parkinson, destacando-se os fatores genéticos e os fatores ambientais, como a exposição a pesticidas, algumas toxinas (MPTP) e a chumbo. A vida rural aumenta o risco (Hubble *et al*, 1993), enquanto que o consumo de cafeína e tabaco (Martyn *et al*, 2003), de estrogénios pelas mulheres após a menopausa e os indivíduos com níveis séricos elevados de ácido úrico (Elbaz, 2008) significa, pelo contrário, uma diminuição do risco.

Foi descrita, pela primeira vez, em 1817, pelo médico inglês James Parkinson (1755-1828) na sua obra mais notável “Um Ensaio sobre a Paralisia Agitante” no qual descreveu os sintomas da doença que viria a ter o seu nome (Bravo *et al*, 2006).

Mas em que consiste a doença? A Doença de Parkinson é uma doença neurológica progressiva caracterizada por um grande número de sintomas motores e não motores que podem ter impacto na função do doente a níveis variados (Jankovic, 2008). Resulta da degeneração dos neurónios dopaminérgicos na parte compacta da *substantia nigra*, projetando-se para o corpo estriado (Golan, 2013). Esta origem neuroquímica foi descoberta por Oleh Hornykiewicz em 1962 que, após análise em cérebros *post mortem* de pacientes com DP, verificou que a quantidade de dopamina da *substantia nigra* e do corpo estriado era extremamente baixa (menos de 10% do normal) (Rang *et al.*, 2016). Esses neurónios da via nigroestriatal são essenciais para o sistema extrapiramidal responsável pelo controlo motor e é devido a isso que teremos sintomas característicos associados. Na figura 8 é possível observar o efeito da Doença de Parkinson sobre as vias dopaminérgicas, resultando nas alterações no movimento.

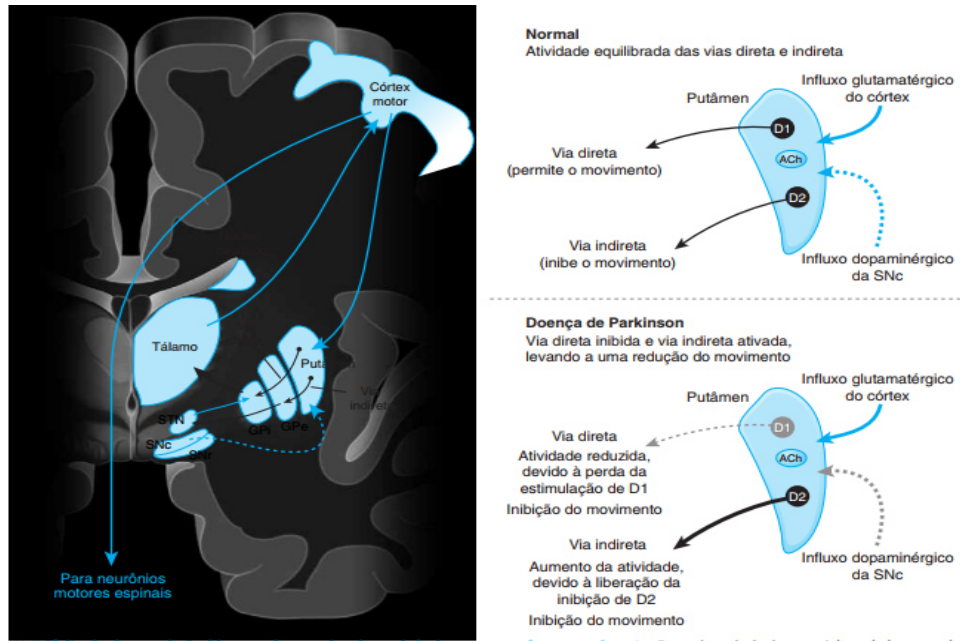


Figura 8. Efeito da Doença de Parkinson sobre as vias dopaminérgicas que regulam o movimento (Golan *et al.* 2013). Duas vias principais nos núcleos basais regulam o movimento: a via indireta, que inibe o movimento, e a via direta, que permite a realização do movimento. A dopamina inibe a via indireta e estimula a via direta.

Mas se por um lado ocorre a degeneração dos neurónios dopaminérgicos, por outro há um excesso de estimulação dos neurónios colinérgicos intrínsecos da via nigroestriatal, o que significa que estes também estão envolvidos na génese da DP (Bravo *et al.*, 2006). Isto quer dizer que a diminuição de dopamina associada ao aumento da acetilcolina leva a um desequilíbrio e daí resulta a doença e os seus principais sintomas. Numa situação normal (Fig. 9), existe um equilíbrio entre o efeito inibitório da dopamina sobre o GABA (principal neurotransmissor inibitório) e o efeito estimulante da acetilcolina sobre o neurónio GABAérgico. No fundo, a dopamina estimula, no corpo estriado, a via direta que permite o movimento. Numa situação de DP, os níveis de dopamina estão diminuídos enquanto os níveis de acetilcolina estão aumentados e, dessa forma, haverá uma maior estimulação do GABAérgico, crescendo a atividade inibitória para o córtex e conduzindo a perturbações do movimento.

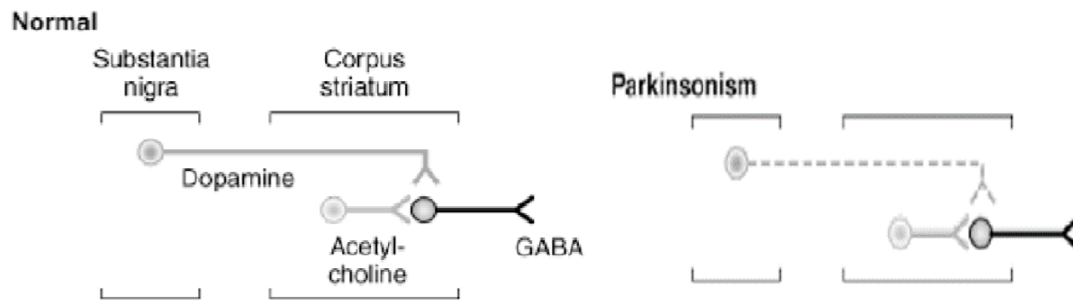


Figura 9. Mecanismo das vias neuronais que interagem no movimento (Katzung *et al.* 2009).

A etiopatogênese propriamente dita ainda não é totalmente conhecida mas estão implicados tanto fatores genéticos como ambientais envolvendo *stress* oxidativo (proteção anti-oxidante diminuída), disfunção mitocondrial, inflamação e excitotoxicidade (Massano 2011). Pesquisas recentes no âmbito da genética molecular definiram certos fatores genéticos que podem originar a DP, sendo os mais estudados as mutações na proteína alfa-sinucleína (Farrer, 2006 e Golan, 2013). A proteína alfa-sinucleína mutada acaba por depositar-se, formando os corpos de Lewy (inclusões intracitoplasmáticas eosinófilas e marca patológica da DP) e depois surge a degeneração dos neurónios dopaminérgicos com a consequente diminuição da dopamina no estriado (Schapira, 2010).

A já referida associação da diminuição dos níveis de DA com o aumento dos níveis de Ach provoca a sintomatologia da DP que é caracterizada por quatro sintomas motores cardinais:

- Bradicinesia/acinesia (supressão de movimentos voluntários), devido em parte à rigidez muscular mas também à inerente inércia do sistema motor, sendo tão difícil de parar o movimento como de começá-lo (Rang *et al.*, 2016).
- Rigidez muscular, detetável como uma resistência aumentada no movimento passivo dos membros, ao longo de todo o movimento, tanto na flexão como na extensão (Lees *et al.*, 2009);
- Tremor em repouso que acontece com os membros relaxados e apoiados numa superfície sem ação da gravidade (Massano, 2011). Normalmente começa nas mãos, sendo o mais comum o “*pill rolling tremor*”, traduzido como o “tremor a contar moedas” (Rang *et al.*, 2016).

- Instabilidade postural e em marcha, em que a postura é fletida, mas retifica na posição deitada. A marcha é lenta, com passos pequenos, as voltas são devagar e com recurso a muitos passos curtos e pode ocorrer bloqueios de marcha. Esta instabilidade contribui para as quedas (Jankovic, 2008).

Além dos sintomas motores, há também diversos sintomas não motores de que os doentes podem sofrer e que têm grande impacto na sua qualidade de vida. Isso ocorre porque é possível formarem-se corpos de Lewy (agregados da proteína alfa-sinucleína) em múltiplas áreas do sistema nervoso autónómico central e periférico (Sprenger *et al*, 2013). Dentro desses sintomas destacam-se a depressão (ocorre em 50% dos doentes e pode ser induzida ou agravada pela doença), ansiedade (fases on-off causadas pela terapêutica), apatia, alterações psicóticas (sobretudo alucinações), alterações cognitivas (comum num estágio mais avançado, há incapacidade de realizar tarefas complicadas e planeamentos a longo prazo), comprometimento da memória, distúrbios do sono, demência (incidência maior em indivíduos que têm a doença há mais tempo) (Meireles, 2012), disautonomia (hipotensão ortostática, sialorreia, alterações urinárias, obstipação, hipersudorese e disfunção erétil) (Massano, 2011) e perturbações compulsivas (jogo patológico, generosidade incontrolada, compras, hiperfagia e hipersexualidade) (Chaudhuri *et al*, 2011).

Quanto ao diagnóstico da DP é exclusivamente clínico, não havendo atualmente nenhum teste ou biomarcador que revele o diagnóstico com certeza (Jankovic, 2008). A DP clinicamente provável é diagnosticada quando estão presentes pelo menos dois dos sintomas principais: rigidez muscular, tremor em repouso ou bradicinesia. A DP definitiva é diagnosticada quando há pelo menos dois dos sintomas e uma resposta positiva à medicação antiparkinsoniana (Wells, 2009).

Os sinais da doença podem por vezes ser verificados logo que o doente entra no consultório, mas noutros casos é preciso um exame muito detalhado para registar as alterações clínicas. A investigação complementar auxilia no rastreio de causas secundárias para o parkinsonismo e os exames de neuroimagem estrutural cerebral (ressonância magnética cerebral ou SPECT-ioflupano) permitem excluir lesões macro-estruturais (Massano *et al*, 2008 e Kägi *et al*, 2010).

A DP é uma doença com progressão ao longo do tempo, que vai desde uma fase inicial com perturbações do movimento menos acentuadas e com envolvimento de um lado do corpo, a fases mais avançadas com elevada incapacidade motora, ficando o doente limitado a cadeira de rodas ou acamado. Desta forma, são considerados 5 estádios ou fases da doença de Parkinson (Braak *et al*, 2004), conforme descritos:

- Estádio 1 → Envolvimento unilateral, comprometimento funcional mínimo ou nenhum;
- Estádio 2 → Envolvimento bilateral; sem comprometimento do equilíbrio;
- Estádio 3 → Desequilíbrio postural; alguma restrição de atividade; incapacidade leve a moderada;
- Estádio 4 → Incapacidade severa; não consegue andar nem ficar de pé sem assistência;
- Estádio 5 → Completa invalidez, estando em cadeira de rodas ou acamado.

Posterior ao estágio final, pode ocorrer a morte, sendo as causas mais prováveis a pneumonia de aspiração e a embolia pulmonar (Iwasaki *et al*, 1990).

Para tentar evitar a progressão da doença e tratar da melhor forma possível os sintomas que se manifestam, existem vários fármacos com diferentes mecanismos de ação e por isso pertencentes a diferentes grupos terapêuticos. Essa terapêutica farmacológica vai incidir principalmente no aumento da atividade dopaminérgica ou na inibição da atividade colinérgica.

Mas quando se deve iniciar a terapêutica? É uma decisão individual que depende do desejo do doente, da existência de bradicinesia, se o lado dominante está afetado e se tudo isso afeta a sua vida pessoal e profissional.

Uma vez tomada a decisão de iniciar o tratamento é essencial conhecer quais as opções terapêuticas existentes. Atualmente os principais fármacos utilizados (Fig. 10) são a levodopa (muitas vezes em combinação com a carbidopa e entacapona), os inibidores da descarboxilase (carbidopa, benserazida), os agonistas dopaminérgicos (por exemplo, pramipexol, ropirinol, bromocriptina), os inibidores da COMT (entacapona e tolcapona), a amantadina (inibidor da recaptção de dopamina), os antagonistas colinérgicos (orfenadrina, prociclidina e trihexifenidil) e os inibidores da MAO-B (selegilina e rasagilina) (Rang *et al*, 2016).

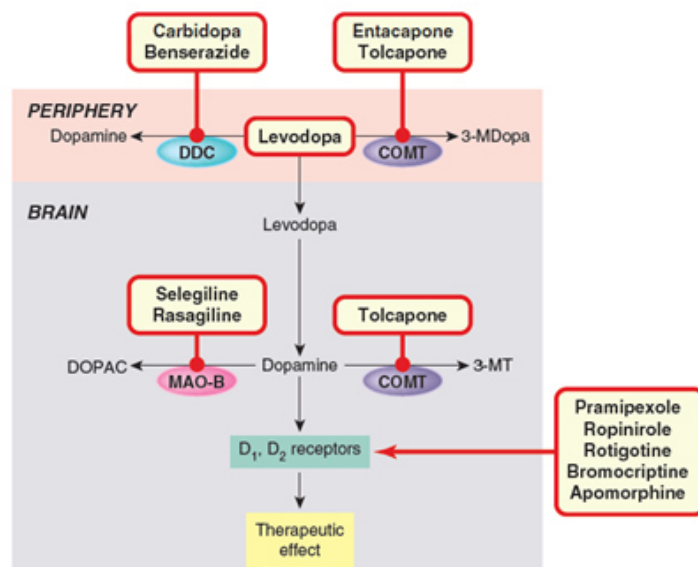


Figura 10. Local de ação dos fármacos utilizados no tratamento da Doença de Parkinson. (Rang *et al.* 2016). A L-DOPA entra no cérebro, atravessando a BHE e é convertida a dopamina. A inativação da levodopa na periferia é evitada pelos inibidores da COMT e da DDC. A inativação no cérebro é prevenida pelos inibidores COMT e MAO-B. Os agonistas dopaminérgicos atuam diretamente nos recetores dopaminérgicos no estriado. Legenda: 3-MDopa, 3-metoxidopa; 3-MT, 3-metoxitiramina; COMT, catecol-*o*-metiltransferase; DDC – DOPA descarboxilase; DOPAC – ácido dihidroxifenilacético; MAO-B – Monoamino Oxidase B.

Relativamente aos iMAO-B é importante referir que a selegilina tem alguns efeitos adversos, sendo o principal e que levou a procurar alternativas, a sua metabolização a anfetamina e metanfetamina (Fig. 11), que causa insónia, ansiedade e excitação (Rang *et al.*, 2016). Outros efeitos secundários são: náuseas, confusão, alucinações, dor abdominal e discinesias. Para colmatar o efeito indesejado da selegilina, necessitava-se de um inibidor MAO que não fosse um derivado de anfetamina. Assim, a partir de um derivado aminoindano da propargilamina, o AGN 1135 (Finberg *et al.*, 1981), surgiu a rasagilina. Este fármaco, que é muito semelhante à selegilina, retarda a progressão da doença e alivia os sintomas, para além de não ter o efeito indesejado de originar anfetaminas. (Olanow *et al.*, 2009). Tem uma atividade neuroprotetora superior à selegilina, para além de ser mais potente (Youdim *et al.*, 2006). Outra vantagem é a possibilidade reduzida de interação com antidepressivos.

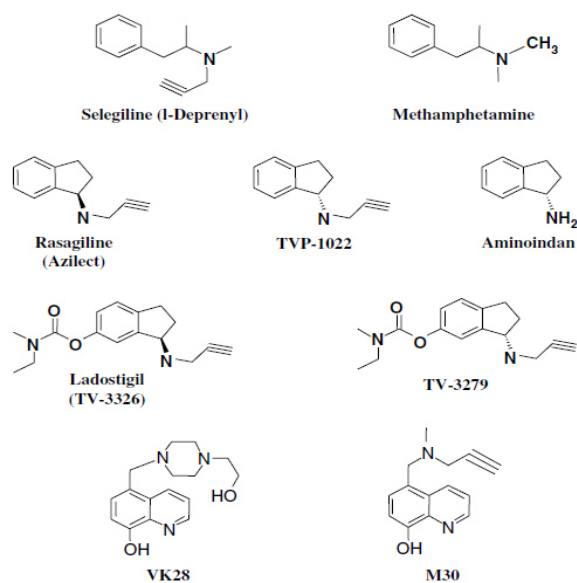


Figura 11. Estrutura dos inibidores da MAO-B e novos inibidores MAO (Youdim *et al.* 2006). Em cima a semelhança estrutural entre a selegilina e a metanfetamina. Em baixo a série aminoindano de compostos derivados da propargilamina, como a rasagilina. Depois o ladostigil e o TV-3279 (inibidores bifuncionais da MAO e da colinesterase) e por fim, os inibidores MAO e quelantes de ferro (VK28 e M30).

De forma a entender melhor os diversos mecanismos de ação dos fármacos referidos é importante saber um pouco mais sobre o principal neurotransmissor envolvido, ou seja, a dopamina. A dopamina pertence ao grupo amins biogénicas ou catecolaminas, juntamente com a noradrenalina (tem como precursora a dopamina) e a serotonina. É sintetizada a partir da L-DOPA (por ação DOPA descarboxilase), que por sua vez tem como precursor a tirosina (Fig. 12). É metabolizada pelas enzimas MAO e COMT (Elsworth, 1997). Encontra-se distribuída essencialmente na SN onde é responsável pelo controlo da atividade motora, mas também pode ser encontrada no músculo liso arterial (controlo do tónus vascular), no rim (aumento da excreção de sódio) e no trato gastrointestinal (diminuição do tónus esofágico, da pressão intragástrica, do esvaziamento gástrico e da motilidade intestinal) (Katzung *et al.*, 2009).

Com estas informações sobre a dopamina foi possível saber quais os fármacos a utilizar e onde poderiam eles atuar de forma a minimizar os sintomas e também, ao mesmo tempo, compreender quaisquer efeitos secundários que surgissem.

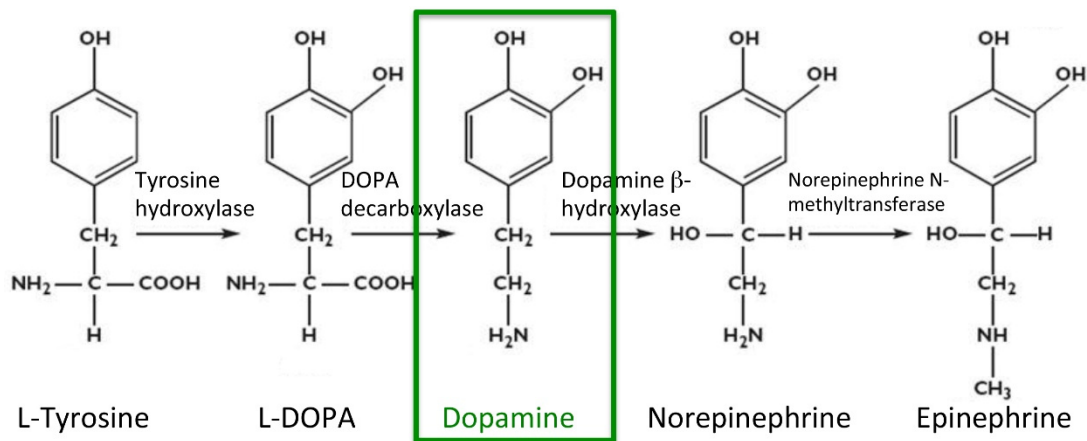


Figura 12. Síntese da dopamina

(<https://journeywithparkinsons.com/2015/04/01/dopamine-a-symbol-of-hope>).

A levodopa é a primeira linha de tratamento da doença porque atravessa a BHE (algo que a dopamina não faz), sendo normalmente combinada com um inibidor da DOPA descarboxilase (normalmente carbidopa – “Sinemet”) para reduzir os efeitos secundários periféricos, dos quais se destacam náuseas, vômitos, hipotensão, distúrbios psicóticos, reações *on-off* (movimentos com tremores seguidos de movimentos bruscos ou discinesias) (Rang *et al*, 2016). Estes efeitos ocorrem porque apenas 1-3% atinge o cérebro quando administrado *per os* e o que fica na periferia sofre descarboxilação originando dopamina. Apesar de causar melhorias iniciais nos sintomas tais como a rigidez muscular e a bradicinesia, outro dos problemas da L-DOPA é que a sua eficácia diminui ao longo do tempo, sendo preciso aumentar a dose para continuar a ter os efeitos desejados. É igualmente por isso que se encontra maioritariamente em associação com outros fármacos, não só inibidores da descarboxilase, como inibidores da COMT e inibidores da MAO-B (Fig.13).

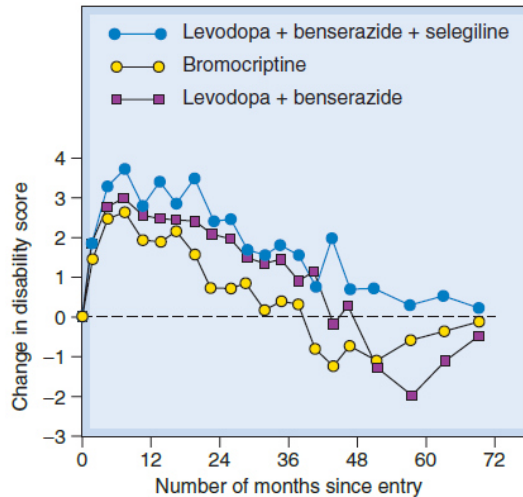


Figura 13. Comparação entre associações contendo levodopa e um agonista dopaminérgico (bromocriptina) na progressão dos sintomas da DP (Rang *et al.* 2016). A associação levodopa/benserazida/selegilina demonstra ser mais eficaz durante mais tempo.

As outras opções terapêuticas são mais utilizadas para resolver algumas das complicações ou desvantagens da utilização da levodopa, sendo algumas aplicadas numa fase inicial da DP e outras numa fase mais tardia. Os agonistas dopaminérgicos são uma terapêutica de 1ª linha com custo mais elevado (Massano 2011) que atrasa o início de terapêutica em doentes novos e tem uma maior duração de ação e menor incidência de discinesia. Os anticolinérgicos restauram o equilíbrio entre dopamina e acetilcolina, com eficácia no tratamento do tremor na DP precoce e no tratamento das reações distónicas agudas. Os inibidores MAO-B e COMT permitem a redução das doses de levodopa. A amantadina é um facilitador dopaminérgico, pois aumenta a síntese e libertação de dopamina e diminui o seu *re-uptake* neuronal, tornando-se útil na terapêutica da DP precoce e moderada e em combinação com levodopa no controlo das discinesias em terapêuticas curtas (Bailey *et al.*, 1975).

Também existem algumas intervenções farmacológicas para os sintomas não motores da doença (Poewe, 2008):

- Insónia: zolpidem, trazodone, clonazepam;
- Depressão: antidepressivos (inibidores seletivos da recaptção da serotonina, tricíclicos);
- Distúrbio do comportamento do sono: clonazepam, melatonina;

- Fadiga: selegilina ou amantadina;
- Disfunção erétil: inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil), redução ou suspensão de fármacos serotoninérgicos (ex. antidepressivos);
- Hipotensão ortostática: midodrina, fludrocortisona;
- Obstipação: laxantes (sene, bisacodilo, outros);
- Hiperreflexia do detrusor: cloreto de tróspio, oxibutinina;
- Demência: inibidores das colinesterases (rivastigmina ou memantina);
- Sintomas psicóticos: quetiapina ou clozapina, e/ou redução da medicação dopaminérgica e/ou anticolinérgica;
- Perturbações do controlo dos impulsos: reduzir fármacos dopaminérgicos (sobretudo agonistas), amantadina.

Por fim, para além da terapêutica farmacológica, há a hipótese da terapêutica não farmacológica, destacando-se o exercício, a fisioterapia, a nutrição adequada, o apoio psicológico, a cirurgia (estimulação profunda do cérebro, transplante neural) e a terapia génica (Rang *et al*, 2016).

4.1.4 Doença de Alzheimer e terapêutica com IMAOs seletivos

A doença de Alzheimer é a doença neurodegenerativa mais presente no mundo e muito relacionada com o envelhecimento. Refere-se a uma demência (perda progressiva de função cognitiva) que não tem uma causa antecedente, como um acidente vascular cerebral, um traumatismo cerebral ou o álcool. A sua prevalência aumenta nitidamente com a idade, desde aproximadamente 5% aos 65 anos até 90% ou superior aos 95 (Rang *et al*, 2016).

A patogénese está associada a uma atrofia cerebral e a uma perda localizada de neurónios, sobretudo no hipocampo e no prosencéfalo basal. A perda de neurónios colinérgicos no hipocampo e no córtex frontal é uma característica da doença e acredita-se ser a razão do défice cognitivo e da perda de memória a curto prazo e capacidade de aprendizagem, que ocorrem na Doença de Alzheimer (Katzung *et al.*, 2009). Existem ainda mais duas características que costumam estar relacionadas com a doença, as placas amiloides extracelulares (depósitos amorfos de proteína beta amilóide) e os emaranhados neurofibrilares intraneuronais (agregados filamentosos intracelulares de uma forma

hiperfosforilada da proteína neuronal Tau) (Rang *et al*, 2016). A excessiva formação de proteína beta amiloide resulta numa elevada neurotoxicidade e a sua atuação sinérgica juntamente com a forma hiperfosforilada da proteína Tau causa a neurodegeneração observada na Doença de Alzheimer. A alteração no processamento da proteína beta amiloide a partir do seu precursor (proteína precursora amilóide, APP) é agora reconhecido como a chave para a patogénese da Doença de Alzheimer (Fig. 14).

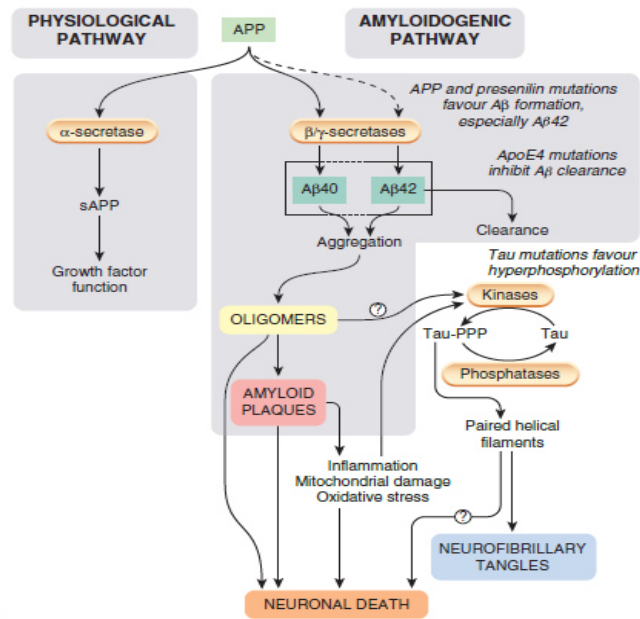


Figura 14. Patogénese da Doença de Alzheimer (Rang *et al*. 2016).

Mesmo havendo um conhecimento relativo à neurodegeneração que ocorre na Doença de Alzheimer, ainda não foi possível encontrar terapias que revertam a sua progressão. Atualmente, os fármacos utilizados são os inibidores da colinesterase, que permitem um aumento da acetilcolina que se encontra em níveis baixos por perda dos neurónios colinérgicos, e a memantina. A tacrina foi o primeiro inibidor da colinesterase aprovado para o tratamento mas é pouco eficaz e produz efeitos colinérgicos como náuseas, cólicas e alguma hepatotoxicidade (Rang *et al*, 2016). Surgiram posteriormente outros compostos que, mesmo tendo uma eficácia limitada, são mais eficazes que a tacrina na melhoria da qualidade de vida. Esses compostos incluem o donepezilo, a rivastigmina e a galantamina (Tabela 2). A sua utilização conduz a uma leve melhoria da função cognitiva em pessoas com a Doença de Alzheimer, mas pode ser pouco significativa em termos da vida quotidiana.

Tabela 2. Inibidores da colinesterase usados no tratamento da Doença de Alzheimer (Rang *et al.* 2016).

Drug	Type of inhibition	Duration of action and dosage	Main side effects	Notes
Tacrine	Affects both AChE and BuChE Not CNS selective	~6 h 2-3 times daily oral dosage	Cholinergic side effects (abdominal pain, nausea, diarrhoea), hepatotoxicity	The first anticholinesterase shown to be efficacious in AD Monitoring for hepatotoxicity needed
Donepezil	CNS, AChE selective	~24 h Once-daily oral dosage	Slight cholinergic side effects	-
Rivastigmine	CNS selective	~8 h Twice-daily oral dosage	Cholinergic side effects that tend to subside with continuing treatment	Gradual dose escalation to minimise side effects
Galantamine	Affects both AChE and BuChE Also enhances nicotinic ACh receptor activation by allosteric action	~8 h Twice-daily oral dosage	Slight cholinergic side effects	-

A memantina é o outro fármaco aprovado para o tratamento da Doença de Alzheimer. É um antagonista fraco oralmente ativo dos recetores NMDA (N-metil-D-aspartato). Produz alguma melhoria cognitiva em indivíduos com Doença de Alzheimer moderada ou severa, mas não parece ser neuroprotetor (Katzung *et al.*, 2009). Parece funcionar inibindo de forma seletiva a ativação excessiva e patológica do recetor NMDA enquanto preserva a ativação fisiológica desse mesmo recetor. Possui uma meia-vida plasmática longa e os seus efeitos adversos incluem cefaleias, tonturas, sonolência, obstipação, falta de respiração e hipertensão (Rang *et al.*, 2016).

Outros neurotransmissores, além da acetilcolina, como a noradrenalina e a dopamina estão diminuídos na Doença de Alzheimer, devido à neurodegeneração e perda sináptica. Os IMAOs, como a selegilina e a rasagilina, têm sido utilizados como adjuvantes na terapêutica da Doença de Alzheimer. Contudo, a sua introdução na Doença de Alzheimer continua controversa.

4.1.5 Novas perspetivas e fármacos *multitarget*

Com o objetivo de proporcionar o melhor tratamento sintomático possível das doenças neurodegenerativas, evitar ao máximo a progressão da doença e/ou melhorar a eficácia dos fármacos já existentes estão em desenvolvimento novos fármacos. Alguns

encontram-se ainda numa fase inicial em estudos animais, outros já em ensaios clínicos de Fase III. Os que serão referidos nesta monografia são alguns dos que apresentam resultados mais promissores.

Um exemplo é a “*Zydis Selegine*” uma nova formulação da selegilina. Foram efetuados estudos comparativos em que para a amostra foram utilizados voluntários saudáveis. Posteriormente comparou-se a farmacocinética e farmacodinâmica do hidrocloreto de selegilina (forma convencional) e da nova formulação (*Zydis Selegiline* 1,25 a 10 mg). Houve a realização de medições da concentração plasmática de selegilina e dos seus metabolitos primários (anfetaminas) responsáveis pelos efeitos adversos. Esta nova fórmula teve assim um desempenho positivo em que foi possível verificar a diminuição das concentrações dos metabolitos e um aumento da concentração da selegilina na corrente sanguínea, isto porque existe uma maior pré-absorção gástrica. Desta forma, esta nova formulação apresenta uma maior biodisponibilidade (a dose utilizada pode ser menor) e uma superior seletividade como inibidor MAO-B (Clarke *et al*, 2003). Considerando isto, é uma excelente hipótese para ser utilizada em vez da formulação convencional de selegilina.

O MPPE (N-metil, N-propinil-2-feniletilamina) (Fig. 15) é um análogo da selegilina que mostra igualmente ser uma excelente hipótese terapêutica, pois para além de não ter grandes efeitos adversos comportamentais, não é metabolizado a anfetaminas como acontece com a selegilina. Os tratamentos com MPPE (2,5 e 5mg/kg/dia) não mostram qualquer atividade locomotora significativa enquanto com selegilina (2,5 e 5mg/kg/dia) há um aumento dos efeitos adversos comportamentais. Para além disso, a utilização do MPPE resulta numa atenuação significativa, tanto da diminuição na atividade do complexo mitocondrial I como da expressão induzida por MPTP no estriado de ratinhos. Consistentemente, o MPPE reduz expressivamente o *stress* oxidativo induzido por MPTP. Acrescenta-se ainda o facto de o MPPE parecer ter efeitos neuroprotetores mais proeminentes que a selegilina (Shin *et al*, 2015).

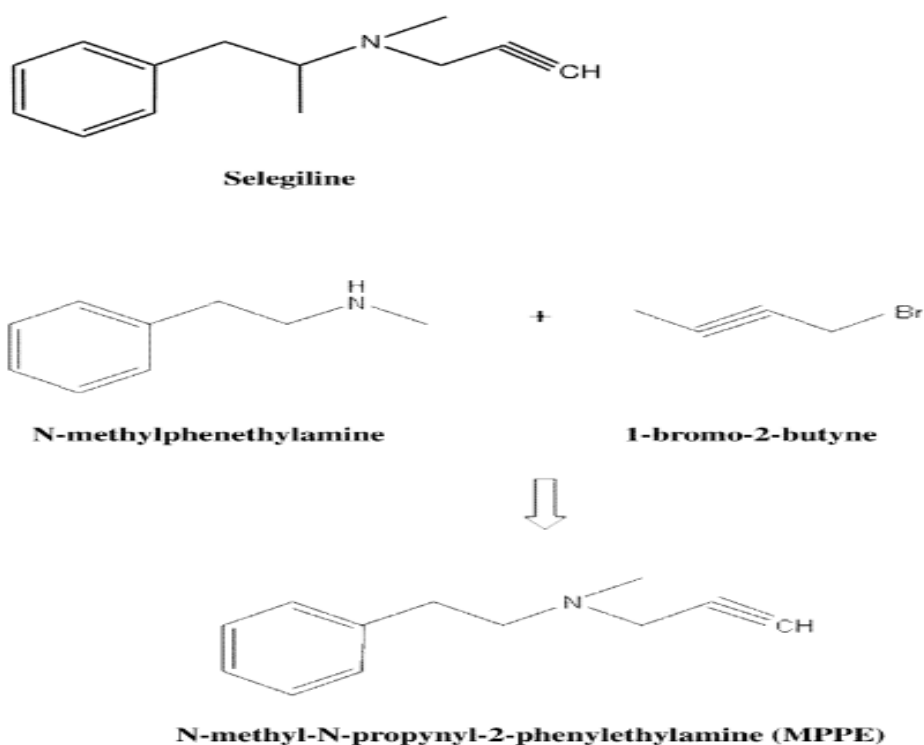


Figura 15. Comparação entre a estrutura da selegilina e do seu análogo, MPPE (Hyoung, 2011).

A safinamida (Fig. 5) é um novo fármaco desenvolvido para o tratamento da doença de Parkinson. É um derivado benzilamino com diversos mecanismos de ação e propriedades antiparkinsonianas, anticonvulsivantes e neuroprotetoras. Este composto não só inibe a MAO-B como também a recaptação de dopamina e a libertação de glutamato. Também bloqueia os canais de sódio voltagem-dependentes e atua como modulador dos canais de cálcio. Embora o seu efeito antiparkinsoniano possa ser atribuído em parte à inibição da MAO-B, que é completa com uma dose de 50 mg, os efeitos benéficos observados na dose de 100 mg são provavelmente devido a mecanismos não dopaminérgicos. A safinamida encontra-se já numa fase avançada de desenvolvimento, estando atualmente em ensaios clínicos de Fase III. A sua utilização representará uma opção importante para qualquer doente com DP seja numa fase precoce ou mais avançada. Nos doentes com DP precoce, a adição da safinamida aos agonistas dopaminérgicos poderá ser uma estratégia terapêutica eficaz para aumentar a função motora, prolongar o

uso dos agonistas dopaminérgicos e retardar a introdução da levodopa (Stocchi *et al*, 2016).

Devido à natureza multifactorial da Doença de Alzheimer foram propostos os compostos *multitarget*, ou seja, fármacos com ações sinérgicas e aditivas, com o objetivo de aumentar a função cognitiva e de neuroproteção.

O ladostigil (TV 3326 [(N-propargil)-(3R)-aminoindano-5-il]-etilmetilcarbamato)) (Fig. 16) é um inibidor de ambas as colinesterases, a butirilcolinesterase e a acetilcolinesterase, e é igualmente um inibidor da MAO-B. Trata-se assim de um inibidor bifuncional ou *multitarget* que tanto pode atuar na Doença de Parkinson como na Doença de Alzheimer. Este tipo de composto surgiu porque a demência é comum nas duas doenças neurodegenerativas. Desta forma, iniciou-se a procura de um composto que tivesse uma dupla função: melhorar as funções cognitivas associadas à demência e ao mesmo tempo retardar a progressão da Doença de Parkinson. Foram sintetizados vários compostos, incluindo o ladostigil, baseando-se nos farmacóforos de selegilina e rasagilina (inibidores MAO-B) e incorporando um grupo carbamato (atividade inibitória da colinesterase) (Mandel *et al*, 2005). O ladostigil exibe uma ação cognitiva em modelos animais comparável à rivastigmina e à galantamina, que são dois dos inibidores da colinesterase utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer. Embora seja um inibidor menos potente que a rivastigmina ou a galantamina, tem uma atividade superior nos testes cognitivos e uma menor toxicidade (Mandel *et al*, 2005). Apesar de ser estruturalmente semelhante à rasagilina, não exibe atividade inibitória MAO-A ou MAO-B *in vitro* ou *in vivo*. No entanto, após tratamento crónico durante 1-8 semanas, ambas as isoformas da MAO no cérebro foram inibidas, observando-se pouca inibição da enzima no intestino ou no fígado (Mandel *et al*, 2005). Como um inibidor não seletivo da MAO, o ladostigil aumenta os níveis das três monoaminas, noradrenalina, serotonina e dopamina, no hipocampo e no estriado de ratos e ratinhos. Exibe uma atividade antidepressiva e também neuroprotetora (Youdim *et al*, 2005), o que faz deste fármaco uma das opções terapêuticas mais promissoras.

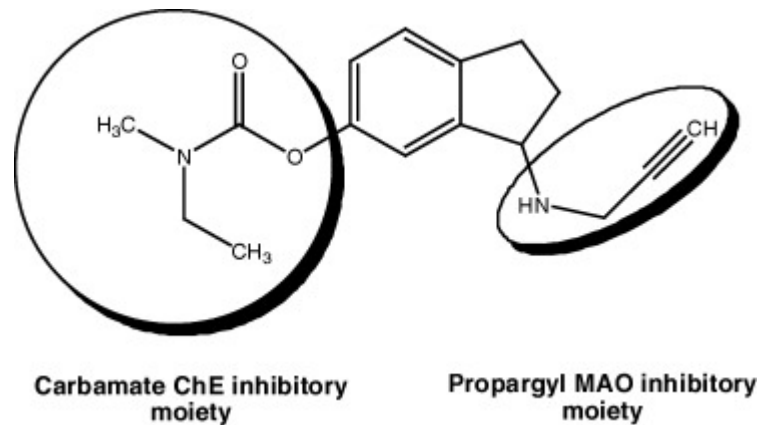


Figura 16. Estrutura química do Ladostigil (Van der Schyf *et al.* 2006).

Por fim, temos os compostos que são inibidores da MAO e também quelantes de ferro (VK-28 e M30), isto porque é conhecido que a atividade da MAO é influenciada pelos níveis de ferro (Youdim *et al.*, 1975). A ligação entre MAO, ferro e danos neuronais parece levar a um aumento no *stress* oxidativo. Um produto da desaminação oxidativa pela MAO é o peróxido de hidrogénio. Este processo é inativado no cérebro principalmente pela glutathione peroxidase que usa a glutathione como cofator. Quando os níveis de glutathione no cérebro são baixos, como acontece na DP, o peróxido de hidrogénio pode se acumular e depois estar disponível para a reação de Fenton (Fig. 17). Nesta reação, o ferro, como íon Fe^{2+} , gera um radical livre altamente reativo, o radical hidroxilo. O radical hidroxilo elimina os antioxidantes celulares e reage com lípidos, proteínas e DNA. Com o aumento da idade, o ferro e a MAO no cérebro aumentam, elevando assim ambos os componentes da reação de Fenton e o potencial para a formação do radical hidroxilo. Esta atividade MAO também se encontra aumentada nos doentes com DP e Doença de Alzheimer (Mandel *et al.*, 2005). Assim, a abordagem foca-se na inibição da MAO e/ou remoção dos íons Fe^{2+} . Tentou-se desta forma um agente quelante do ferro, o desferal, que obteve um efeito relativamente fraco devido à sua baixa penetração no cérebro. Isto levou à síntese de novos agentes quelantes do ferro que atravessassem mais facilmente a BHE. Um deles, o VK-28, revelou uma boa neuroproteção contra as lesões causadas pelo MPTP e pela 6-hidroxidopamina, porém não inibiu a MAO (Mandel *et al.*, 2005). Um posterior desenvolvimento baseado nos benefícios paralelos da inibição da MAO e quelação do ferro, deu origem a compostos nos quais um grupo de propargilamina foi adicionado ao farmacóforo de hidroxiquinolina

do VK-28. Um desses derivados, o M30, é um potente inibidor não seletivo da MAO-A e MAO-B *in vitro* e *in vivo* (Gal *et al.*, 2005). Mostra seletividade nos locais onde atua, na medida em que inibe a MAO-A e MAO-B no cérebro em doses que causam pouca inibição das isoformas no intestino e no fígado. Assim, o M30 aumenta os níveis de dopamina, serotonina e noradrenalina e impede a neurotoxicidade associada ao MPTP em ratos (Gal *et al.*, 2005). M30 ainda mantém a potência quelante de ferro semelhante ao desferal *in vitro* e exibe uma atividade neuroprotetora *in vitro* e *in vivo* (Gal *et al.*, 2005). Ambos os agentes quelantes de ferro, M30 e VK-28, exibem outras atividades farmacológicas, que podem ser significativas na Doença de Alzheimer, através dos seus efeitos no processamento de proteína precursora amiloide, diminuindo os seus níveis e consequentemente os níveis da proteína beta amiloide.

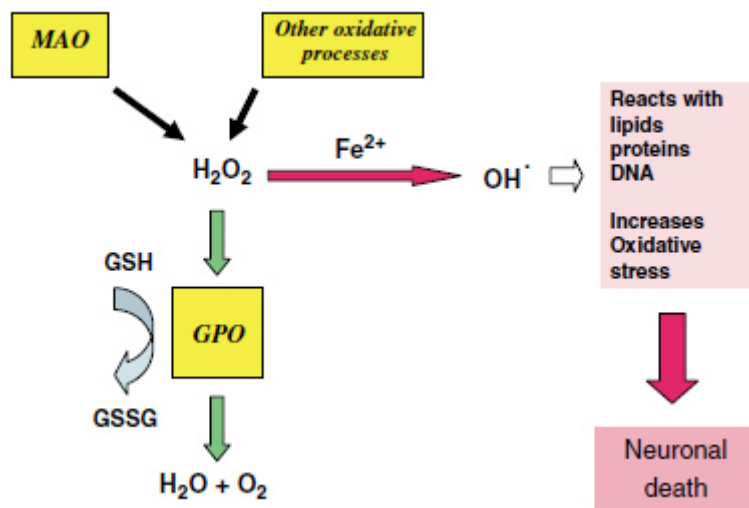


Figura 17. Mecanismo de neurotoxicidade induzida pelo ferro e pelo peróxido de hidrogénio, através da Reação de Fenton (Youdim *et al.* 2006). GPO – glutathiona peroxidase; GSH – glutathiona.

5 Conclusões

Têm-se desenvolvido numerosos estudos no âmbito das doenças neurodegenerativas. Os inibidores da MAO foram introduzidos na década de 1950 como os primeiros medicamentos para a depressão. Hoje, eles são menos populares do que outros, mas a MAO e os seus inibidores vão manter-se na frente da investigação das doenças neurodegenerativas.

A MAO tem influência na metabolização de amins biogénicas, como a dopamina e serotonina, então os seus inibidores vão prevenir essa degradação e poderão ter efeito nas doenças onde essas amins estejam diminuídas.

No caso da Doença de Parkinson, a dopamina encontra-se diminuída, logo a atuação dos inibidores MAO, neste caso em particular dos iMAO-B, será importante no tratamento, pois permitirá o aumento dos níveis de dopamina. Então, os iMAO-B são uma ótima alternativa terapêutica, para ser utilizada em monoterapia ou em combinação com outros antiparkinsonícos como a levodopa e os agonistas dopaminérgicos. Eles atrasam o início do tratamento com levodopa e os seus efeitos adversos associados, para além de adiarem a progressão da doença, serem bem tolerados e eficazes e de fácil administração. É por isso que a selegilina ou a rasagilina devem ser consideradas para o tratamento da doença de Parkinson numa fase precoce.

No caso da Doença de Alzheimer, estando bem presente a depressão, os inibidores MAO mais utilizados serão os da MAO-A devido à sua atividade antidepressiva por aumento dos níveis de serotonina e noradrenalina.

Mesmo assim os iMAO's têm algumas desvantagens, seja a formação de metabolitos derivados de anfetamina na selegilina que provocam alguns efeitos indesejados, ou a utilização ainda controversa dos IMAO-B na Doença de Alzheimer. É na melhoria ou eliminação dessas desvantagens que se baseia o trabalho futuro e o design de novos fármacos *multitarget*. Um exemplo de melhoria de um fármaco existente é a “*Zydis Selegiline*”, uma nova formulação que aumenta a concentração plasmática de selegilina e o seu consequente efeito e origina menos metabolitos primários. A safinamida é também um caso muito interessante que já está em fase avançada de ensaios clínicos e que para além de ser iMAO, inibe a recaptção de dopamina. Outros casos em estudo com futuro valor terapêutico são o do Ladostigil (inibidor *multitarget* da MAO e das colinesterases, nomeadamente a acetilcolinesterase e a butilcolinesterase, que melhora as

perturbações cognitivas como a demência, tanto na Doença de Alzheimer como na Doença de Parkinson) e o dos compostos inibidores da MAO e também quelantes de ferro (VK28 e M30), pois o metabolismo do ferro tem sido associado a disfunções no SNC e a um metabolismo anormal da dopamina.

A área dos inibidores da Monoamino Oxidase deve continuar a ser uma aposta, com vista a encontrar fármacos *multitarget* cada vez mais eficazes, tanto na prevenção da progressão das Doenças Neurodegenerativas como no tratamento dessas doenças, proporcionando uma maior qualidade de vida aos doentes durante mais tempo.

6 Referências Bibliográficas

Bach, A.W., Lan, N.C., Johnson, D.L., Abell, C.W., Bembenek, M.E., Kwan, S.W., Seeburg, P.H., Shih, J.C. cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. *Proc Natl Acad Sci USA*. 85(13):4934-8.1988.

Bailey, E.V.; Stone, P.W. The mechanism of action of amantadine in Parkinsonism: a review. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* v.216. p. 246-260. 1975.

Binda C. *et al.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America PNAS, Proceedings of the National Academy of Sciences. 100: 9750-9755. 2003.

Birkmayer, W., Riederer, P., Youdim, M.B.H, Linauer, W. The potentiation of the anti-akinetic effect after L-dopa treatment by an inhibitor of MAO-B, L-deprenyl. *J. Neural. Transm.*, 36, 303–326. 1975.

Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., Tredici, K.D. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*. Volume 318, Issue 1, pp 121–134. 2004.

Bravo, P.A.F., Nassif, M.C., Doença Parkinson: Terapêutica Atual e Avançada. *Infarma*. v.18, nº 9/10. 2006.

Castagnoli, N. Jr., Chiba, K., Trevor, A.J., Potential bioactivation pathways for the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Life Sci*. 36(3):225-30. 1985.

Chaudhuri, K.R., Odin, P., Antonini, A., Martinez-Martin, P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord*. 17(10): 717-23. 2011.

Clarke, A., Brewer, F., Johnson, E. S., Mallard, N., Hartig, F., Taylor, S., Corn, T. H. A new formulation of selegiline: improved bioavailability and selectivity for MAO-B inhibition. *Journal of Neural Transmission*. Vol. 110 Issue 11, 1241. 2003

Collins, G.G.S., Sandler, M., Williams, E.D, Youdim, M.B.H. Multiple forms of human brain monoamine oxidase. *Nature*. 225, 817–820. 1970.

- Dashtipour, K., Chen, J.J., Kani, C., Bahjri, K., Ghamsary, M. Clinical Outcomes in Patients with Parkinson's Disease Treated with a Monoamine Oxidase Type-B inhibitor: A Cross-Sectional, Cohort Study. *Pharmacotherapy*. 35(7):681-6. 2015.
- Degli Esposti, L., Sangiorgi, D., Buda, S., Piccinni, C., Nobili, F. Prescribing pattern and resource utilization of monoamine oxidase-B inhibitors in Parkinson treatment: comparison between rasagiline and selegiline. *Neurological Sciences*. 37(2):227-234. 2016.
- Elbaz, A., Moisan, F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 21(4):454-460. 2008.
- Elsworth, J.D., Roth, R.H. Dopamine Synthesis, Uptake, Metabolism, and Receptors: Relevance to Gene Therapy of Parkinson's Disease. *Experimental Neurology*. Volume 144, Issue 1, Pages 4-9. 1997.
- Farrer, M.J. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nature Reviews. Genetics*; London 7.4. 306-18. 2006.
- Finberg, J.P., Tenne, M., Youdim, M.B. Tyramine antagonistic properties of AGN 1135, an irreversible inhibitor of monoamine oxidase type B. *Br. J. Pharmacol*. 73, 65–74. 1981.
- Gal, S., Zheng, H., Fridkin, M., Youdim, M.B.H. Novel multifunctional neuroprotective iron chelator-monoamine oxidase inhibitor drugs for neurodegenerative diseases. II; in vivo selective brain monoamine oxidase inhibition and prevention of MPTP induced striatal dopamine depletion. *J. Neurochem.*, 95, 79–88. 2005.
- Golan, D.E., Tashjian, A.H., Armstrong, E.J., Armstrong, W.A. *Princípios de Farmacologia 3ª edição*, ed Guanabara, 2013.
- Goren, T., Adar, L., Sasson, N., Weiss, Y.M. Clinical pharmacology tyramine challenge study to determine the selectivity of the monoamine oxidase type b (MAO-B) inhibitor rasagiline. *Journal of Clinical Pharmacology*. 50(12):1420-1428. 2010.
- Green, A.R, Youdim, M.B. Effects of monoamine oxidase inhibition by clorgyline, deprenil or tranylcypromine on 5-hydroxytryptamine concentrations in rat brain and hyperactivity following subsequent tryptophan administration. *Br. J. Pharmacol*. 55, 415–422. 1975.

Grimsby, J.; Chen, K.; Wang, L.J.; Lan, N.C.; Shih, J.C. Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* 88, 3637. 1991.

Hauser, R.A., Silver, D., Choudhry, A., Eyal, E., Isaacson, S., ANDANTE study investigators. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 29(8):1028-34. 2014.

Hubble, J.P., Cao T., Hassanein, R.E., Neuberger, J.S., Koller, W.C. Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology.* 43(9):1693-7. 1993.

Hyoung, C. K., United States Patent Application Publication. No.: US 2011/0027354 A1. 2011.

Iwasaki, S., Narabayashi, Y., Hamaguchi, K., Iwasaki, A., Takakusagi, M. Cause of death among patients with Parkinson's disease: a rare mortality due to cerebral haemorrhage. *J Neurol.* 237(2):77-9. 1990.

Jankovic, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 79: 368-376. 2008.

Kägi, G., Bhatia, K.P., Tolosa, E.: The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 81:5-12. 2010.

Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J., *Basic Clinical Pharmacology*, 12th Edition, Ed. McGraw-Hill, Lange, New York. 2009.

Lees, A.J., Hardy, J., Revesz, T. Parkinson's Disease. *Lancet.* 373(9680):2055-2066. 2009.

Mandel, S., Weinreb, O., Amit, T., Youdim, M.B. Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives. *Brain. Res. Brain. Res. Rev.* 48, 379–387. 2005.

Marconi, S., Zwingers, T. Comparative efficacy of selegiline versus rasagiline in the treatment of early Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 18(13):1879-82. 2014.

Marsala, S., Gioulis, M., Marchini, C., Vitaliani, R., Volpe, D., Capozzoli, F., Baroni, L., Belgrado, E., Borsato, C., Antonini, A. Rapid onset of efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease. *Neurological Sciences.* 34 11, p2007-p2013. 2013.

- Martyn, C., Gale, C., Tobacco, coffee, and Parkinson's disease: Caffeine and nicotine may improve the health of dopaminergic systems. *BMJ*. 326(7389): 561–562. 2003.
- Massano, J., Doença de Parkinson Atualização Clínica. *Acta Med Port*. 24(S4): 827-834. 2011.
- Massano, J., Costa, F., Nadais, G. Teaching NeuroImage: MRI in multiple system atrophy: “Hot cross bun” sign and hyperintense rim bordering the putamina. *Neurology*. 71:e38. 2008.
- Meireles, J., Massano, J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson’s disease: clinical features, diagnosis, and management. *Front Neurol* 3:88. 2012.
- Muramatsu, Y., Araki, T. Glial Cells as a Target for the Development of New Therapies for Treating Parkinson's Disease. *Drug News Perspect*. 15(9): 586. 2002.
- Oertel, W.H., Quinn, N.P., Parkinsonism. In: Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener, HC, Kennard C, eds. *Neurological Disorders: Course and Treatment*. San Diego, CA. Academic Press. 715-72. 1996.
- Olanow, C.W., Stern, M.B., Sethi, K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*. 72. 2009.
- Pålhagen, S., Heinonen, E., Hägglund, J., Kaugesaar, T., Mäki-Ikola, O., Palm, R., Swedish Parkinson Study Group. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson’s Disease. *Neurology*. 66(8):1200-6. 2006.
- Peretz, C., Segev H., Rozani, V., Gurevich, T., El-Ad, B., Tsamir, J., Giladi, N. Comparison of Selegiline and Rasagiline Therapies in Parkinson Disease: A Real-life Study. *Clin Neuropharmacol*. 39(5): 227–231. 2016.
- Poewe, W. Non-motor symptoms in Parkinson’s disease. *Eur. J Neurol*. 15(S1):14-20. 2008.
- Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G., *RANG AND DALE’S Pharmacology*, 8th edition. Elsevier Ltd. 2016.
- Schapira, A.H.V., Neurobiology and treatment of Parkinson’s disease. (*Short review of pathophysiology and treatment of PD, including summary of recent trials*). *Trends Pharmacol. Sci*. 30, 41–47. 2009.

Schapira, A.H., Tolosa, E. Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. *Nat Rev Neurol.* 6(6):309-317. 2010.

Shin, E.J., Nam, Y., Lee, J.W., Nguyen, P.K.T., Yoo, J.E., Tran, T.V., Jeong, J.H., Jang, C.G., Young, J., Oh, Y.J., Youdim, M.B.H., Lee, P.H., Nabeshima, T., Kim, H.C. N-Methyl, N-propynyl-2-phenylethylamine (MPPE), a Selegiline Analog, Attenuates MPTP-induced Dopaminergic Toxicity with Guaranteed Behavioral Safety: Involvement of Inhibitions of Mitochondrial Oxidative Burdens and p53 Gene-elicited Pro-apoptotic Change. *Mol Neurobiol.* Springer Science and Business Media New York. 2015.

Silverman, R. B. In *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*; Academic press: London. 1992.

Sprenger, F., Poewe, W. Management of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 27: 259–272. 2013.

Stocchi, F., Torti, M., Adjuvant therapies for Parkinson's disease: critical evaluation of safinamide. *Drug Des Devel Ther.* 10: 609-18. 2016.

Tanner, C.M. Environmental Factors and Parkinson's: What Have We Learned? *Originally published in the Spring 2011 issue of PDF's Newsletter, News & Review.* 2011.

Twelves, D., Perkins, K.S., Counsell, C.: Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 18(1):19-31. 2003.

Tysnes, O.B., Storstein, A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 124(8):901-905. 2017.

Van der Schyf, C. J., Geldenhuys, W. J., Youdim, M. B. H. Multifunctional drugs with different CNS targets for neuropsychiatric disorders. *Journal of Neurochemistry.* 2006.

Wells, B.G., DiPiro, J.T., Schwinghammer, T.L., DiPiro, C.V., *Pharmacotherapy Handbook, 7th Edition*, Ed. McGraw-Hill, New York. 2009.

Youdim M.B.H, Bakhle Y.S. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *British Journal of Pharmacology.* 147, S287–S296. 2006.

Youdim, M.B, Buccafusco, J.J. Multi-functional drugs for various CNS targets in the treatment of neurodegenerative disorders. *Trends Pharmacol. Sci.* 26, 27–35. 2005.

Youdim, M.B.H., Collins, G.G.S., Sandler, M., Bevan-Jones, A.B., Pare, C.M., Nicholson, W.J. Human brain monoamine oxidase, multiple forms and selective inhibitors. *Nature*. 236, 225–228. 1972.

Youdim, M.B.H., Edmondson, D., Tipton, K.F. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci*. 7:295-309. 2006.

Youdim, M.B.H., Finberg, J.P.M., Tipton, K.F. Monoamine oxidase. In: *Advances in Experimental Pharmacology. Catecholamine. II.* ed. Trendelenburg, U. & Weiner, U., pp. 119–192. Berlin: Springer-Verlag. 1988.

Youdim, M.B, Green, A.R. Biogenic monoamine metabolism and functional activity in iron-deficient rats: behavioural correlates. *Ciba. Found Symp.*, 51, 201–225. 1975.

7 Anexos

A1. Cruzamento dos descritores Mesh

	Nº de Resultados - Pubmed	Nº de Resultados – b- on	Nº de Resultados - ProQuest
Neurodegenerative Diseases	93295	582235	41662
Monoamine Oxidase	22287	119213	7667
Monoamine Oxidase Inhibitors	23101	80777	6146
Neurodegenerative Diseases AND Monoamine Oxidase	1777	22427	1394
Neurodegenerative Diseases AND Monoamine Oxidase Inhibitors	1995	17780	1203
Monoamine Oxidase AND Monoamine Oxidase Inhibitors	13415	80777	6146
Neurodegenerative Diseases AND Monoamine Oxidase AND Monoamine Oxidase Inhibitors	1328	17780	1203

A2. Ensaio clínico comprovativo da ação dos inibidores da MAO

Comparison of Selegiline and Rasagiline Therapies in Parkinson Disease: A Real-life Study Peretz C, Segev H, Rozani V, Gurevich T, El-Ad B, Tsamir J, Giladi N *in Clin Neuropharmacol* (2016):

Este estudo tem como objetivo comparar os indicadores de progressão da doença entre doentes que tomam a rasagilina e outros que tomam a selegilina. Um dos indicadores era o tempo necessário até iniciarem um tratamento com levodopa ou um agonista dopaminérgico. Foram obtidos como resultados:

- O tempo para iniciar o tratamento com um agonista dopaminérgico foi maior na selegilina, isto porque esta última tem um melhor perfil sintomático nas fases iniciais da doença;
- O tempo para início do tratamento com levodopa foi igual nos dois grupos, isto sugere que não existem diferenças entre a rasagilina e a selegilina no seu efeito relativo à progressão da doença.

Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease Hauser RA, Silver D, Choudhry A, Eyal E, Isaacson S; ANDANTE study investigators *in Mov Disord* (2014):

Quando adicionada a rasagilina ao agonista dopaminérgico há uma melhoria do controlo sintomático enquanto se mantém a segurança e a tolerância.

Selegiline slows the progression of the symptoms of parkinson's disease, Pålhagen S, Heinonen E, Hägglund J, Kaugesaar T, Mäki-Ikola O, Palm R, Swedish Parkinson Study Group *in Neurology* (2006):

Teve por base o uso da selegilina e de um placebo, em que a primeira diminuiu a progressão da doença, tendo sido utilizada a escala UPDRS. Após cinco anos em terapia combinada a diferença média no resultado total na UPDRS foi de quase 10 pontos. Para além disso, os doentes recebendo o placebo necessitaram de doses maiores de levodopa.

Clinical Outcomes in Patients with Parkinson's Disease Treated with a Monoamine Oxidase Type-B inhibitor: A Cross-Sectional, Cohort Study,

Dashtipour K, Chen JJ, Kani C, Bahjri K, Ghamsary M *in* Pharmacotherapy (2015):

Tem como objetivo avaliar o risco de desenvolvimento de determinados sintomas associados à DP, nomeadamente a demência, alucinações, discinesia, quedas e *freezing*. Os doentes alvo deste estudo receberam como tratamento inibidores MAO-B e foram depois comparados com doentes que não receberam esse tratamento. Foi assim possível verificar que houve uma redução no risco de discinesia em 44,4% com o uso de iMAO-B, com a maior redução de risco após 2 anos de tratamento. Não foi verificada nenhuma associação entre o uso dos iMAO-B e os outros sintomas mencionados.

Comparative efficacy of selegiline versus rasagiline in the treatment of early Parkinson's disease, Marconi S, Zwingers T. *in* Eur Rev Med Pharmacol Sci. (2014):

O objetivo era comparar a selegilina e a rasagilina com DP precoce. Os resultados demonstraram que tanto uma como outra tiveram diferenças significativas na UPDRS, comparados com o placebo. A diferença entre a selegilina e rasagilina não foi muito significativa, ou seja, têm uma eficácia semelhante em melhorar os sintomas da doença.

Prescribing pattern and resource utilization of monoamine oxidase-B inhibitors in Parkinson treatment: comparison between rasagiline and selegiline, Degli Esposti, L., Sangiorgi, D., Buda, S., Piccinni, C., Nobili, F. *in* Neurological Sciences (2016):

Este é um estudo de coorte que durou 12 meses em doentes com DP em que são tratados com qualquer fármaco anti-parkinsoniano versus doentes tratados com iMAO-B. Dos tratados com iMAO-B, 63,7% foi com selegilina e 36,2% com rasagilina. Este estudo demonstra que aquando da prescrição de um destes fármacos o mais escolhido é a rasagilina em indivíduos mais novos do sexo masculino e em associação com outros parkinsonianos, isto porque este fármaco tem um efeito de atraso da progressão da doença. No entanto, neste estudo não há evidência do efeito, pois não foi possível observar o menor uso da levodopa e ADA no grupo da rasagilina. Antes pelo contrário, verificou-se que os doentes que tomam rasagilina em comparação com aqueles que tomam selegilina recebem mais frequentemente levodopa e agonistas dopaminérgicos, e que acabam por ter mais admissões no hospital devido à DP. Os doentes que foram tratados com selegilina foram mais aderentes ao tratamento em comparação com a rasagilina. Foi ainda mostrado

que a rasagilina tem um custo superior ao da selegilina. E que os doentes com rasagilina têm menor morbidade do que com selegilina.

Rapid onset of efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease, Marsala, S., Gioulis, M., Marchini, C., Vitaliani, R., Volpe, D., Capozzoli, F., Baroni, L., Belgrado, E., Borsato, C., Antonini, A. *in* Neurological Sciences (2013):

Na amostra deste estudo 26 doentes receberam apenas a rasagilina e 76 receberam a rasagilina como terapia adjuvante (já recebiam levodopa ou ADA). Com a utilização da rasagilina há a diminuição do resultado total nas escalas UPDRS e Hohen-Yahr. A HY foi inferior no subgrupo tratado apenas com iMAO-B do que na terapia em combinação.

Clinical pharmacology tyramine challenge study to determine the selectivity of the monoamine oxidase type b (MAO-B) inhibitor rasagiline Goren, T., Adar, L., Sasson, N., Weiss, Y.M. *in* Journal of Clinical Pharmacology (2010):

Tem como objetivo mostrar se os iMAO-B têm influência na sensibilidade à tiramina. Os indivíduos da amostra foram divididos em sub-grupos em que utilizaram placebo, fenilzina e ainda rasagilina ou selegilina. Concluiu-se que a rasagilina não está relacionada com o aumento da sensibilidade à tiramina, o que permite assim retirar a restrição à tiramina nestes casos.