

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**Novas perspetivas terapêuticas na doença  
de Parkinson**

**Jéssica Guia Gaspar**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2017**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Novas perspetivas terapêuticas na doença  
de Parkinson**

**Jéssica Guia Gaspar**

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

**Orientador: Maria Eduarda Mendes, Professora Auxiliar**

**2017**



# Resumo

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum sendo caracterizada pela perda de função dos neurónios dopaminérgicos e diminuição de dopamina no cérebro.

Nos últimos anos, a terapêutica sintomática tem vindo a ser otimizada recorrendo à farmacoterapia e à cirurgia. As opções terapêuticas atuais incluem intervenções farmacológicas como formulações de levodopa, agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoamina oxidase B, inibidores da Catecol-O-metiltransferase e amantadina, além de intervenções cirúrgicas como a estimulação cerebral profunda.

Com a progressão da doença, a terapêutica convencional começa a ser menos eficaz e desenvolvem-se complicações motoras, as chamadas discinésias.

Deste modo surge a necessidade de desenvolver novas opções terapêuticas sendo que se encontram em investigação novos fármacos para tratamento dos sintomas motores e não motores, terapêuticas que diminuam a progressão da doença, compostos neuroprotetores e transplantes de células estaminais.

Com esta monografia pretende-se fazer uma revisão bibliográfica das terapêuticas atualmente disponíveis e das perspetivas futuras nomeadamente terapêuticas em investigação clínica.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson; tratamento; antiparkinsonícos; ensaios clínicos; novas terapêuticas

# Abstract

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease being characterized by the loss of dopaminergic neuron function and decreased dopamine in the brain.

In recent years, symptomatic therapy has been optimized using pharmacotherapy and surgery. Current therapeutic options include pharmacological interventions such as levodopa formulations, dopaminergic agonists, monoamine oxidase B inhibitors, catechol-O-methyltransferase inhibitors and amantadine, and surgical interventions such as deep brain stimulation.

With the progression of the disease, conventional therapy begins to be less effective and motor complications develop, the so-called dyskinesias.

Therefore, the need to develop new therapeutic options arises and new drugs for the treatment of motor and non-motor symptoms, therapeutics that reduce the progression of the disease, neuroprotective compounds and stem cell transplants are being investigated.

The intention of this monograph is to make a bibliographical review of currently available therapeutics and future perspectives, mainly therapeutics in clinical research.

**Keywords:** Parkinson's Disease; treatment; anti-parkinsonian; clinical trials; new therapies

# Agradecimentos

À Professora Eduarda, um agradecimento muito especial, pela confiança que depositou em mim ao aceitar a minha proposta sobre o tema desta monografia, pela disponibilidade, apoio e orientação ao longo deste percurso.

À minha família, em especial aos meus pais e ao meu irmão, pela paciência e apoio incondicional que me deram nunca deixando de acreditar em mim e no meu trabalho além de estarem sempre presentes em todos os momentos da minha vida.

Aos colegas e amigos que sempre me encorajaram, principalmente à Teresa, à Catarina e à Sensen que estiveram sempre do meu lado com uma palavra amiga e de motivação.

À minha melhor amiga Bruna, por nunca ter deixado que a distância interferisse com a nossa amizade, ajudando-me a ultrapassar todas as minhas incertezas e dificuldades e confiando sempre no meu trabalho.

Ao Gonçalo, por todos os momentos que passámos e pela força que me deu para superar esta etapa com sucesso.

# Abreviaturas

**L-Dopa:** Levodopa

**LCGI:** Gel intestinal de levodopa e carbidopa

**MyFID:** My Flexible Individual Dosing

**MAO-B:** Monoamina oxidase B

**COMT:** Catecol-O-metiltransferase

**NMDA:** N-metil-D-aspartato

**ECP:** Estimulação cerebral profunda

**FDA:** Food and Drug Administration

**GABA:** Ácido gama-aminobutírico

**AP CD/LD:** According Pill Carbidopa-Levodopa

**CYP2D6:** Citocromo P450 isoforma CYP2D6

**AADC:** Descarboxilase dos (L-) aminoácidos aromáticos

**GLP-1:** Peptídeo-1 similar ao glucagon

## Índice:

1	Introdução.....	12
2	Objetivos.....	17
3	Materiais e Métodos .....	17
4	Resultados e Discussão.....	18
4.1	Terapêutica atual: tradicional e novas abordagens .....	18
4.1.1	Levodopa .....	18
4.1.2	Agonistas dopaminérgicos.....	20
4.1.3	Inibidores da monoamina oxidase B .....	22
4.1.4	Inibidores da catecol-O-metiltransferase.....	24
4.1.5	Amantadina.....	27
4.1.6	Cirurgia.....	28
4.1.7	Terapêutica não motora .....	29
4.2	Perspetivas e terapêuticas futuras .....	31
4.2.1	Terapêuticas motoras .....	31
4.2.1.1	Antagonistas dos recetores A2A da adenosina .....	31
4.2.1.2	CVT-301.....	33
4.2.1.3	According Pill Carbidopa-Levodopa (AP09004).....	34
4.2.1.4	ND0612 .....	35
4.2.1.5	AVP-923.....	35
4.2.1.6	APL-130277 .....	35
4.2.2	Terapêuticas não motora.....	36
4.2.2.1	SYN120.....	36
4.2.3	Terapêuticas modeladoras da doença .....	37
4.2.3.1	PRX002.....	37
4.2.3.2	BIIB054.....	38
4.2.3.3	NPT200-11 .....	38
4.2.3.4	VY-AADC01 .....	39
4.2.4	Terapêuticas neuroprotetoras.....	39

4.2.4.1	Inosina .....	40
4.2.4.2	Isradipina.....	41
4.2.4.3	Exenatido.....	42
4.2.4.4	Cafeína .....	42
4.2.4.5	Nicotina .....	43
4.2.5	Células estaminais .....	43
4.2.5.1	ISC-hpNSC.....	44
5	Conclusão .....	45
6	Referências bibliográficas .....	47
Anexos.....		58
A1.	Descrição dos seis estádios patológicos da doença de Parkinson.....	58
A2.	Dispositivo médico doseador dos microcomprimidos Flexilev®: MyFID.....	59
A3.	Bons candidatos a estimulação cerebral profunda.....	60
A4.	Estruturas químicas dos fármacos utilizados no tratamento dos distúrbios do sono .....	61
A5.	Estruturas químicas dos fármacos utilizados no tratamento da depressão .....	62
A6.	Estrutura química do donepezilo .....	62
A7.	Estrutura química da midodrina .....	63
A8.	Concentração plasmática de Levodopa em indivíduos saudáveis após 10 minutos da administração de CVT-301 ou Levodopa oral.....	63
A9.	Sistema de bomba do ND0612L e ND0612H .....	64
A10.	Estruturas químicas do AVP-923 .....	64
A11.	Farmacodinamia do PRX002: alteração dos níveis séricos de alfa-sinucleína após administração de uma única dose de PRX002. ....	65
A12.	Estrutura química do Exenatido .....	65

### Índice de Figuras:

Figura 1.1	Resultados do estudo da prevalência do Parkinson a nível mundial (adaptado de Pringsheim T. et al., 2014).....	12
Figura 1.2	Critérios de diagnóstico da UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (adaptado de Rizek et al., 2016) .....	16

Figura 4.1 Estrutura química da levodopa.....	18
Figura 4.2 Sistema de administração do gel intestinal de levodopa-carbidopa.....	19
Figura 4.3 Estrutura química da apomorfina .....	21
Figura 4.4 Estrutura química do pramipexol .....	21
Figura 4.5 Estrutura química do ropinirol .....	21
Figura 4.6 Estrutura química da rotigotina.....	22
Figura 4.7 Estrutura química da selegilina .....	23
Figura 4.8 Estrutura química da rasagilina.....	23
Figura 4.9 Estrutura química da safinamida.....	24
Figura 4.10 Estrutura química da entacapona .....	25
Figura 4.11 Estrutura química da tolcapona.....	26
Figura 4.12 Estrutura química da opicapona .....	26
Figura 4.13 Estrutura química da amantadina .....	27
Figura 4.14 Estrutura química da pimavanserina .....	30
Figura 4.15 Estrutura química da droxidopa .....	31
Figura 4.16 Estrutura química da istradefilina .....	32
Figura 4.17 Estrutura química do tozadenant .....	33
Figura 4.18 Estrutura química do SYN120 .....	37
Figura 4.19 Estrutura química da inosina.....	41
Figura 4.20 Estrutura química da isradipina .....	42

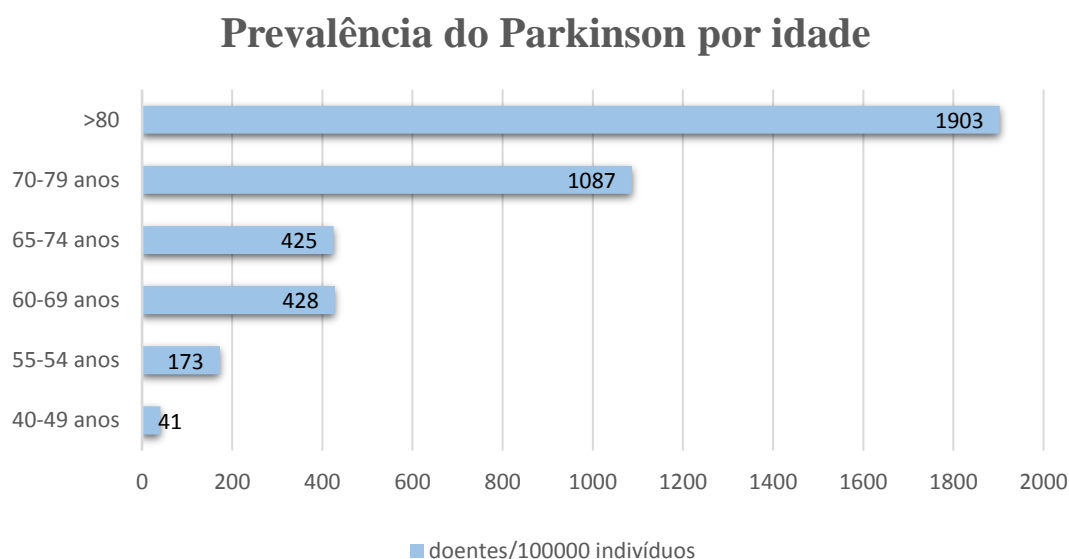
### **Índice de Tabelas:**

Tabela 1.1 Genes associados à doença de Parkinson .....	13
Tabela 1.2 Estádios de Braak e respectivos sintomas (adaptado de Rizek et al., 2016) ..	15

# 1 Introdução

A doença de Parkinson (PD) é uma doença crónica do sistema nervoso central, de evolução progressiva, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais comum a seguir à doença de Alzheimer. Foi descrita pela primeira vez por James Parkinson, neurologista inglês, como a “paralisia agitante” na sua publicação “An essay on the shaking palsy” em 1817. (1)

Segundo a *European Parkinson’s Disease Association* existem aproximadamente 10 milhões de pessoas com Parkinson a nível mundial. (2) Um estudo realizado no Canadá em 2015 permitiu concluir, através de uma meta-análise de estudos epidemiológicos referentes ao Parkinson entre 2001 e 2014, que a incidência da doença aumenta com a idade em ambos os géneros, sendo que a incidência anual é de 37,55 doentes/100000 mulheres e 61,21 doentes/100000 homens com 40 anos ou mais. (3) Em 2013, outro estudo também realizado no Canadá através de uma meta-análise de estudos epidemiológicos de Parkinson entre 1985 e 2010 indicou que a prevalência também aumenta com o avançar da idade sendo que foram obtidos os seguintes resultados expressos na Figura 1.1 (4)



**Figura 1.1 Resultados do estudo da prevalência do Parkinson a nível mundial (adaptado de Pringsheim T. *et al.*, 2014)**

Num estudo mais recente feito em Portugal estima-se que existam 180 doentes com Parkinson por 100000 indivíduos. (5) Uma vez que a doença tende a ter uma maior

incidência e prevalência com o aumento da idade, prevê-se que no futuro o número de doentes aumente significativamente dado que a esperança média de vida tem aumentado e a população é cada vez mais envelhecida, situação que terá um grande impacto ao nível da saúde pública.

Atualmente ainda não é conhecida a etiologia concreta do Parkinson mas acredita-se que seja uma doença idiopática multifatorial que resulta da combinação de fatores de risco ambientais com a predisposição ou suscetibilidade genética. (6) Nos últimos anos chegou-se à conclusão que a doença de Parkinson desenvolve-se anos antes do aparecimento dos seus sintomas clássicos e isto leva a crer que a exposição a determinados fatores ambientais potencia o desenvolvimento da doença. Por outro lado, existem estudos que mostram a influência protetora de certos fatores ambientais, tais como o consumo de caféina, chá preto, bloqueadores dos canais de cálcio, entre outros. No entanto serão necessários mais estudos para afirmar com certeza qual a influência do meio ambiente na proteção ou desenvolvimento desta doença. (7)

Para além do meio envolvente, a componente genética tem um grande impacto no desenvolvimento de Parkinson. Ao longo destes últimos anos tem-se descoberto que a existência de alterações em vários genes envolvidos em funções intracelulares como transmissão sináptica, via endossomal e lipossomal, função mitocondrial, entre outros potenciam o aparecimento da doença. Deste modo, foram identificados vários genes responsáveis por causar formas monogénicas de Parkinson e também polimorfismos de nucleótido único que aumentam o risco do desenvolvimento desta doença. Os diversos genes já identificados como tendo um papel potenciador e causador de Parkinson encontram-se na Tabela 1.1 (7,8)

**Tabela 1.1 Genes associados à doença de Parkinson**

<b>Genes causadores das formas monogénicas</b>	Autossómico dominante	SNCA, LRRK2, VPS35
	Autossómico recessivo	Parkin, PINK1, DJ1, ATP13A2
<b>Polimorfismos de nucleótido único</b>	SNCA, MAPT, LRRK2	

Fisiopatologicamente, a doença de Parkinson caracteriza-se pela perda de função progressiva dos neurónios dopaminérgicos na *substantia nigra pars compacta* devido à diminuição acentuada de dopamina a nível do corpo estriado e pela acumulação de inclusões proteicas denominadas corpos de Lewy e neurites de Lewy. (9)

Os corpos e neurites de Lewy são compostos por agregados proteicos contendo maioritariamente a proteína alfa-sinucleína. Em situações normais, a proteína alfa-sinucleína encontra-se essencialmente nas terminações sinápticas regulando a libertação dos neurotransmissores. Novos estudos indicam que esta proteína também interage com o funcionamento do sistema retículo endoplasmático-complexo de Golgi, com as membranas plasmáticas, mitocôndrias e lisossomas e ainda com a via ubiquitina-proteossoma. No caso de ocorrer uma situação patológica, estando muitas vezes associada a uma mutação do gene SNCA que codifica a alfa-sinucleína, esta proteína tende a sofrer alterações conformacionais e conseqüentemente a depositar-se e agregar-se. Acredita-se que estas inclusões intracelulares de alfa-sinucleína têm um papel determinante no desenvolvimento da doença de Parkinson, sendo tóxicas e levando à disfunção dos neurónios dopaminérgicos. (9–11) Para além disso, a disfunção mitocondrial tem sido proposta como tendo um papel crucial na patogénese do Parkinson, havendo uma forte evidência que perante esta doença existe uma disrupção na dinâmica da mitocôndria, uma diminuição do complexo I da cadeia transportadora de eletrões e um aumento de espécies reativas de oxigénio (ROS). (9,12)

Com a descoberta do envolvimento da proteína alfa-sinucleína, a doença de Parkinson começou a ser considerada por vários investigadores como uma alfa-sinucleinopatia. Estudos patológicos recentes levam a crer que as mudanças neuropatológicas e conseqüentemente diminuição de dopamina começam a desenvolverem-se anos antes do aparecimento dos sintomas clínicos da doença, uma vez que os agregados da alfa-sinucleína não estão presentes apenas na *substantia nigra* mas começam por depositar-se no sistema nervoso autónomo. (13)

Heiko Braak, através dos seus estudos, definiu seis estádios na evolução patológica do Parkinson. (Ver anexo A1) No estágio 1 os agregados de alfa-sinucleína ocorrem normalmente no núcleo dorsal motor do nervo vago e nos nervos glossofaríngeos do bulbo olfativo. Durante o estágio 2 a alfa-sinucleinopatia estende-se pelo bulbo raquidiano, tegmento pontino e *locus coeruleus*. No estágio 3 a *substantia nigra* é afetada e a patologia começa a envolver também a amígdala. O estágio 4 é caracterizado pelo

início da degeneração dos neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra*, os corpos de Lewy começam a estender-se pelo córtex temporal e começam a surgir os sintomas motores. Por último, nos estádios 5 e 6, os corpos e neurites de Lewy surgem no neocórtex causando muitos dos sintomas cognitivos associados ao Parkinson avançado. (13)

Ao longo deste processo fisiopatológico vão surgindo inúmeros sintomas que se encontram numerados na Tabela 1.2. (6)

**Tabela 1.2 Estádios de Braak e respetivos sintomas (adaptado de Rizek *et al.*, 2016)**

<b>Estádio</b>	<b>Locais afetados pelos corpos e neurites de Lewy</b>	<b>Sintomas principais</b>
<b>I</b>	Núcleo dorsal motor do nervo vago e trato olfatório	Obstipação, anosmia
<b>II</b>	<i>Locus coeruleus</i> e complexo <i>subcoeruleus</i>	Disfunção no sono e humor
<b>III</b>	<i>Substantia nigra</i>	Sintomas motores do Parkinson
<b>IV-VI</b>	Envolvimento cortical	Demência, psicose

A doença de Parkinson é muito caracterizada pelos seus sintomas cardinais motores como tremor, bradicinésia, rigidez e instabilidade postural. No entanto, o doente pode apresentar outros sintomas motores relevantes como dificuldade em falar e escrever, instabilidade em marcha, entre outros. (14,15) Hoehn e Yahr definiram 5 estádios referentes à progressão da doença: (16)

Estádio I - Apenas existe envolvimento unilateral normalmente com ou sem comprometimento funcional.

Estádio II – Envolvimento bilateral sem comprometimento do equilíbrio.

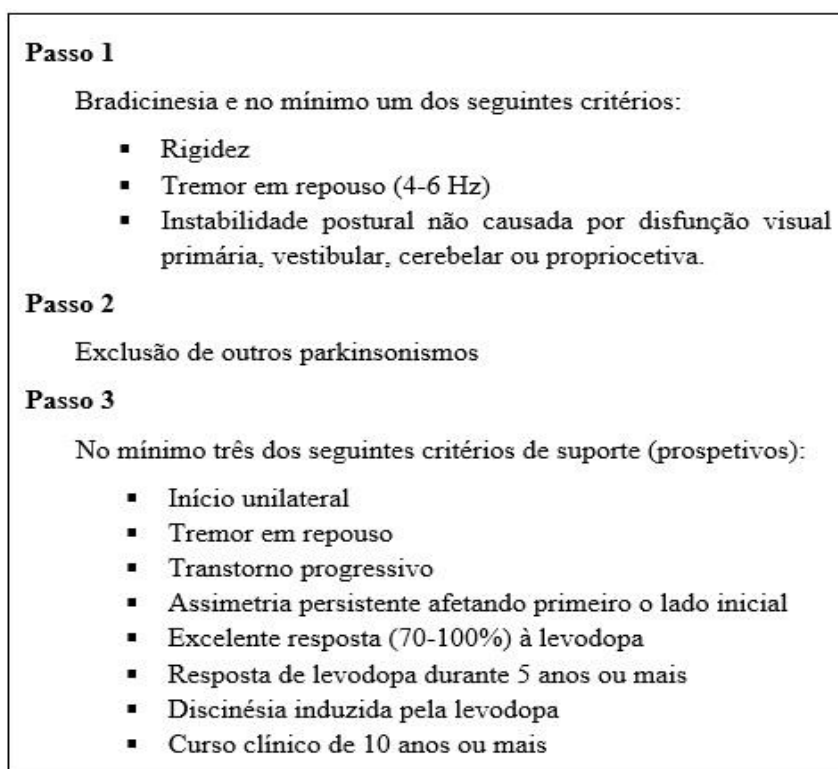
Estádio III – Distúrbios pronunciados na marcha, incapacidade moderada de executar as tarefas do dia-a-dia e tendência a cair.

Estádio IV – Doente severamente incapacitante, consegue andar e colocar-se de pé mas com muita dificuldade ou com assistência.

Estádio V – Invalidez, doente confinado à cama ou a uma cadeira de rodas e não consegue mover-se sem assistência.

Para além dos sintomas motores, os doentes com Parkinson também apresentam sintomas não motores tais como distúrbios gastrointestinais como obstipação, distúrbios no sono, depressão, sintomas neuropsiquiátricos incluindo alucinações e demência, distúrbios do sistema nervoso autónomo tais como disfunção urinária, hipotensão ortostática e hiperidrose, dermatite seborreica, entre outros. (15,17)

O diagnóstico de doença de Parkinson é baseado apenas em critérios clínicos como a presença de sintomas motores cardinais e outros sintomas associados à doença e a resposta a agentes dopaminérgicos, não existindo nenhum teste de diagnóstico atualmente. Para facilitar o diagnóstico foram desenvolvidos os critérios da UK Parkinson's Disease Society Brain Bank que estão representados na Figura 1.2. (6)



**Figura 1.2 Critérios de diagnóstico da UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (adaptado de Rizek *et al.*, 2016)**

Atualmente as terapêuticas instituídas nos doentes com Parkinson têm apenas como objetivo o tratamento sintomático motor ou não motor ainda não existindo quaisquer terapêuticas modificadoras da doença ou neuroprotetoras disponíveis no mercado. (18)

## 2 Objetivos

Esta monografia tem como principais objetivos identificar as terapêuticas utilizadas atualmente no tratamento da doença de Parkinson e as perspectivas terapêuticas futuras da mesma, referindo novos medicamentos que se encontram em ensaios clínicos e novas abordagens terapêuticas.

## 3 Materiais e Métodos

Para a realização desta monografia foram utilizados dois métodos de pesquisa diferentes.

Na identificação das terapêuticas atualmente instituídas, foi desenvolvida uma pesquisa bibliográfica exploratória através das bases de dados Pubmed, B-ON e Google Scholar utilizando as expressões: “therapy Parkinson”, “parkinson’s disease treatment”, “Parkinson levodopa”, “dopaminergic agonists”, “MAO-B inhibitors”, “COMT inhibitors”, “Amantadine”, “Deep brain stimulation” e “Treatment non motor symptoms parkinson”.

Na segunda parte da monografia referente às perspectivas e terapêuticas futuras, começou-se por fazer uma pesquisa bibliográfica exploratória utilizando nas bases de dados Pubmed, B-ON e Google Scholar as expressões: “New treatments Parkinson”, “Parkinson future treatments” e “Parkinson pipeline”. Foram aceites apenas terapêuticas que se encontram em ensaios clínicos, excluindo ensaios *in vitro* e em modelos animais. Dentro das terapêuticas em ensaios clínicos, só foram selecionadas as que ainda estão a decorrer ou que já terminaram mas obtiveram resultados positivos, sendo que serão mencionadas apenas as terapêuticas em fases clínicas mais avançadas em cada categoria (tratamento de sintomas motores e não motores, terapêuticas modeladoras da progressão da doença e neuroprotetoras e transplante de células estaminais). Após seleção das terapêuticas, pesquisou-se cada uma nas bases de dados já mencionadas, nas páginas da Internet referentes à empresa responsável pelo seu desenvolvimento e no Clinicaltrials.gov. Apenas foram aceites referências bibliográficas a partir de 2012 até ao presente.

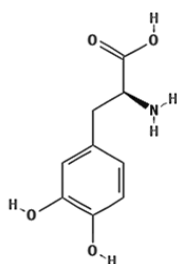
## 4 Resultados e Discussão

### 4.1 Terapêutica atual: tradicional e novas abordagens

Atualmente, a terapêutica instituída na doença de Parkinson tem como principal objetivo o tratamento dos sintomas ou sinais da doença, não alterando a progressão da mesma. A escolha da terapêutica deve envolver o doente e ter em conta a sua idade e situação social, o estágio da doença, a eficiência das terapêuticas selecionadas e os seus efeitos adversos. O doente tem um papel importante na decisão terapêutica e esta deve preservar sua independência tanto nas suas tarefas diárias como no trabalho e não retirar qualidade de vida ao doente. As terapêuticas disponíveis incluem medidas farmacológicas, cirúrgicas e de suporte (fisioterapia, terapia da fala, psicoterapia, entre outras). (18)

#### 4.1.1 Levodopa

Uma vez que a doença de Parkinson é caracterizada pela diminuição de dopamina no corpo estriado, a estratégia terapêutica que faria mais sentido seria a introdução de dopamina neste sistema colmatando os seus baixos níveis. Devido ao facto da dopamina não atravessar a barreira hematoencefálica surgiu como primeira terapêutica a levodopa (L-Dopa), um fármaco capaz de o fazer e precursor da dopamina. (19)

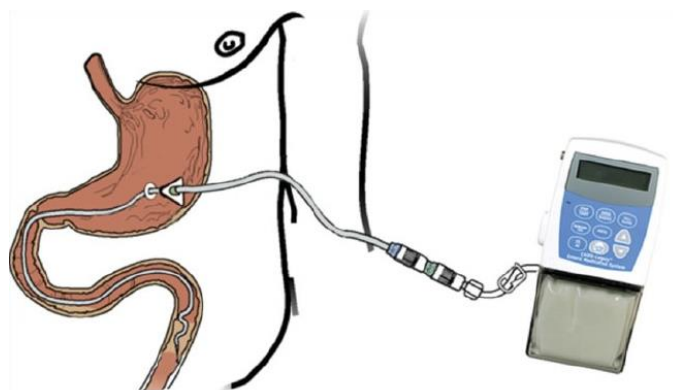


**Figura 4.1 Estrutura química da levodopa (20)**

Quando a L-Dopa ultrapassa a barreira hematoencefálica é convertida em dopamina através da enzima Dopa-decarboxilase. No entanto, só 1% da levodopa administrada consegue atingir a circulação sanguínea cerebral sendo que a restante é descarboxilada nos órgãos periféricos levando a efeitos adversos como náuseas, hipotensão ortostática, vômitos, entre outros. Deste modo, a terapêutica instituída é

composta pela associação de L-Dopa com um inibidor da descarboxilase dos (L-) aminoácidos aromáticos: carbidopa (Sinemet®) ou benserazida (Madopar®). Esta associação aumenta significativamente a biodisponibilidade da levodopa a nível cerebral reduzindo também os seus efeitos secundários. (19,21)

Apesar da L-Dopa apresentar resultados muito positivos no tratamento sintomático da doença de Parkinson, esta tende a perder eficácia e os doentes desenvolvem flutuações motoras (discinésias on-off) após tratamento prolongado diminuindo a qualidade de vida dos doentes. Deste modo, desenvolveu-se uma formulação de libertação contínua de L-Dopa: o gel intestinal de levodopa-carbidopa. (22)



**Figura 4.2 Sistema de administração do gel intestinal de levodopa-carbidopa. (23)**

O gel intestinal de levodopa-carbidopa (LCGI), Duodopa®, está atualmente indicado para Parkinson num estágio avançado com flutuações motoras severas em que o doente não responde à terapêutica oral. O LCGI é uma suspensão aquosa contendo 20 mg/mL de levodopa e 5 mg/mL de carbidopa que é administrada no duodeno/jejuno através de gastrostomia endoscópica percutânea. Esta formulação permite uma administração contínua do fármaco ao doente resultando em níveis mais estáveis de levodopa na corrente sanguínea. Este sistema tem como vantagem um melhor controlo das discinésias desenvolvidas devido ao tratamento com L-Dopa sendo que se verificou um aumento dos períodos “on” e uma diminuição dos períodos “off” em doentes que faziam terapêutica com Duodopa®. (22,23) Uma diminuição da eficácia deste fármaco pode dever-se a uma deslocação ou obstrução do tubo responsável pela administração, situação que requer uma resolução urgente podendo levar a crises acinéticas. (18)

Em 2016 surgiu outra formulação de L-Dopa, inicialmente aprovada na Suécia e mais recentemente aprovada pela Agência Europeia do Medicamento por treze países

européus para o tratamento de doença de Parkinson avançada, com o objetivo de maximizar o seu efeito terapêutico e reduzir os seus efeitos secundários. O Flexilev<sup>®</sup> são microcomprimidos dispersíveis contendo 5 mg de levodopa e 1,25 mg de carbidopa. Tendo em conta o seu tamanho reduzido foi desenhado um dispositivo médico eletrónico, *My Flexible Individual Dosing* (MyFID), que facilita a toma da dosagem necessária de fármaco para cada indivíduo. (Ver anexo A2) A dosagem basal do doente é programada pelo médico e introduzida no MyFID e este alerta o doente nas horas das tomas. Para além disso, os sintomas motores e não motores podem ser registados num diário eletrónico do MyFID sendo que o médico pode ter acesso a estes dados nas consultas seguintes avaliando a adesão à terapêutica e a necessidade de ajustes de doses. (23,24)

#### **4.1.2 Agonistas dopaminérgicos**

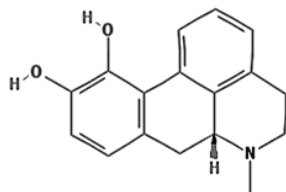
Os agonistas dopaminérgicos são uma alternativa à levodopa para colmatar os níveis baixos de dopamina uma vez que estimulam os recetores pós-sinápticos dos neurónios dopaminérgicos no corpo estriado. (19) No entanto, apresentam inúmeras vantagens face à L-Dopa: têm um tempo semi-vida maior, estimulam diretamente os neurónios dopaminérgicos sem sofrerem uma prévia metabolização, não existe competição nos sistemas de transporte do trato gastrointestinal e apresentam um risco inferior de desenvolver flutuações motoras. (25)

Esta classe de fármacos está indicada em monoterapia em doentes com Parkinson precoce, como adjuvante juntamente com a L-Dopa em doentes que apresentem ou não flutuações motoras e em estádios avançados da doença. (18)

Os agonistas dopaminérgicos são classificados em ergolínicos (bromocriptina, pergolida, lisurida,  $\alpha$ -dihidroergocriptina e cabergolina) e não ergolínicos (apomorfina, pramipexol, ropinirol, piribedil e rotigotina). (18) Atualmente os agonistas ergolínicos são cada vez menos utilizados uma vez que apresentam um maior risco de o doente desenvolver reações fibróticas. (25)

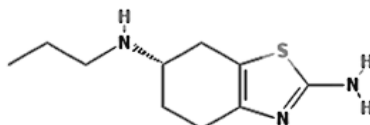
A apomorfina é administrada por via subcutânea de forma contínua ou intermitente (Apo-go<sup>®</sup> e Decepton<sup>®</sup>) e está indicada em doentes com Parkinson avançado com flutuações motoras refratárias. Tem uma eficácia significativa no tratamento de flutuações não motoras e é o fármaco mais rápido a reverter os períodos “off”. (26) Devido às suas características lipofílicas consegue alcançar a circulação

sanguínea cerebral muito rapidamente verificando-se um início de ação rápido, no entanto, apresenta um tempo semi-vida baixo (cerca de 30 min). (27) Uma vez que a administração é subcutânea, reações adversas cutâneas estão muito associadas a este fármaco tais como pele irritada e formação de nódulos fibróticos no local de inserção da agulha. (26,28)



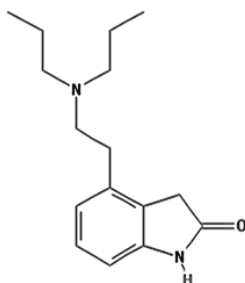
**Figura 4.3 Estrutura química da apomorfina (29)**

O pramipexol existe no mercado como comprimidos tanto de liberação imediata como prolongada em diversas dosagens (Meripax®, Oprymeia® ou Sifrol®). Este fármaco tem uma biodisponibilidade oral elevada de 90% e um tempo semi-vida de 8h-12h. (25) Em comparação com a L-Dopa tem um menor risco de desenvolver discinésias. (30)



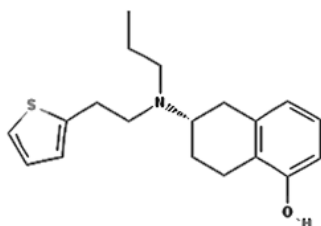
**Figura 4.4 Estrutura química do pramipexol (31)**

O ropinirol é um fármaco oral sendo que existe em duas formulações: liberação imediata (Adartrel®) e prolongada (Requip LP®). Trata-se de um fármaco com uma biodisponibilidade oral de 50% sendo que tomar em conjunto com alimentos atrasa a sua absorção. Tal como o pramipexol, o ropinirol também tem demonstrado uma menor ocorrência de discinésias do que a levodopa. (32)



**Figura 4.5 Estrutura química do ropinirol (33)**

Por último, a rotigotina foi desenvolvida como um sistema transdérmico (Neupro®) que liberta de forma contínua o fármaco para a corrente sanguínea durante 24h aumentando assim a eficácia e reduzindo possíveis complicações motoras. Esta formulação torna-se mais prática para o doente e tem como grandes vantagens o facto da sua biodisponibilidade não depender do trato gastrointestinal nem sofrer efeito de primeira passagem. Para evitar reações adversas cutâneas é recomendado a rotação do local de administração do sistema transdérmico. (25)



**Figura 4.6 Estrutura química da rotigotina (34)**

Foram relatados alguns efeitos secundários resultantes da toma de agonistas dopaminérgicos como alucinações, náuseas, hipotensão ortostática, edema, entre outros, no entanto, uma vez que esta classe tem uma menor probabilidade de desenvolver flutuações motoras a longo prazo, como acontece com a L-Dopa, os agonistas dopaminérgicos são uma boa opção para doentes jovens com Parkinson. (32)

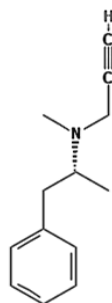
### **4.1.3 Inibidores da monoamina oxidase B**

A monoamina oxidase é uma enzima que degrada monoaminas incluindo neurotransmissores. Existem dois tipos de monoamina oxidase, a A que é maioritariamente responsável pela ação exercida no trato intestinal e a B que atua predominantemente no cérebro sendo a principal enzima que degrada a dopamina e a feniletilamina a este nível. (35)

Os inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B) têm indicação para a doença de Parkinson precoce em monoterapia ou em associação com a L-Dopa em estádios mais avançados. (36) Esta classe atua por um lado inibindo a MAO-B e consequentemente aumentando os níveis de dopamina na fenda sináptica, como também aumentando os níveis de feniletilamina que por feedback positivo estimula a libertação de dopamina pelos neurónios e inibe a sua recaptação. (35)

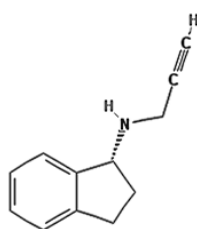
Atualmente existem dois inibidores seletivos e irreversíveis da MAO-B disponíveis: a selegilina (Jumex®) e a rasagilina (Azilect®). (36)

A selegilina foi o primeiro fármaco desta classe a ser aprovado. Trata-se de um fármaco que é rapidamente absorvido devido às suas características altamente lipofílicas e que tem uma afinidade elevada para as proteínas plasmáticas sendo que apresenta um tempo semi-vida de 40 horas. É metabolizada no fígado levando à formação de anfetaminas o que resulta em efeitos adversos simpaticomiméticos e neurológicos.(19)



**Figura 4.7 Estrutura química da selegilina (37)**

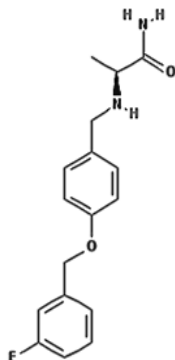
A rasagilina é um inibidor mais potente do que a selegilina e tem como grande vantagem não ser metabolizada a anfetaminas, não induzindo os efeitos secundários que a selegilina induz. Trata-se igualmente de um fármaco com uma absorção rápida e apresenta um tempo semi-vida de 3 horas, no entanto, tal como acontece com a selegilina, sendo estes inibidores irreversíveis, mesmo que o fármaco seja totalmente eliminado do organismo são necessários 40 dias para que a enzima MAO-B volte a ter atividade, uma vez que terá de ser produzida. (35)



**Figura 4.8 Estrutura química da rasagilina (38)**

Recentemente foi aprovado um novo medicamento oral, Xadago®, cujo princípio ativo é a safinamida. Este fármaco tem indicação para doentes que tenham flutuações em estádios moderados a avançados de Parkinson em combinação com L-Dopa ou com outro fármaco antiparkinsoniano. A safinamida é um derivado da alfa-aminoamida que apresenta propriedades tanto dopaminérgicas como não dopaminérgicas atuando por dois mecanismos de ação: por um lado é um inibidor seletivo e reversível da MAO-B e por

outro é um bloqueador seletivo dos canais de sódio e um modelador dos canais de cálcio inibindo a liberação excessiva de glutamato. (39)



**Figura 4.9 Estrutura química da safinamida (40)**

Dois estudos, duplamente cegos e controlados por placebo, realizados por Borgohain *et al.* concluiu que ambas as dosagens de 50 mg e 100 mg de safinamida não aumentam de forma problemática as discinésias apesar de aumentar ligeiramente os períodos “on”. Borgohain *et al.* concluiu ainda que ambas as dosagens de safinamida melhoram as flutuações e sintomas motores, as atividades diárias e a qualidade de vida dos doentes. (41,42)

No que diz respeito à farmacocinética, a safinamida tem uma biodisponibilidade elevada (95%) e é rapidamente absorvida, sendo que pode ser administrada com ou sem alimentos uma vez que estes não alteram a sua absorção. Trata-se de um fármaco que sofre uma metabolização extensa e é eliminado principalmente pelo sistema urinário. (39)

As reações adversas incluem discinésias, insónia, sonolência, dor de cabeça, náuseas, tonturas e hipotensão ortostática. A safinamida está contraindicada aquando o uso concomitante com outro inibidor da MAO-B (aumenta o risco de hipertensão) ou com o analgésico petidina (aumenta o risco de efeitos adversos graves). (39)

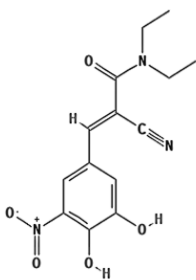
#### **4.1.4 Inibidores da catecol-O-metiltransferase**

A catecol-O-metiltransferase (COMT) é uma das enzimas responsáveis pelo catabolismo das catecolaminas nomeadamente da dopamina através da transferência de um grupo metil. Esta enzima encontra-se tanto no córtex pré-frontal como no sistema límbico e exerce também atividade no fígado, rins e na parede intestinal. (43)

Os inibidores da COMT são uma opção terapêutica na doença de Parkinson uma vez que aumentam os níveis de dopamina na fenda sináptica por inibição da sua degradação periférica. Esta classe é muitas vezes associada à L-DOPA com o objetivo de maximizar o seu efeito terapêutico. (43)

Nos anos 90 foram introduzidos no mercado dois fármacos inibidores seletivos e reversíveis da COMT, a entacapona e tolcapona. Do ponto de vista farmacológico, a tolcapona parece ser mais eficaz do que a entacapona. Ao nível das reações adversas, as mais documentadas são descoloração da urina e diarreia. (43)

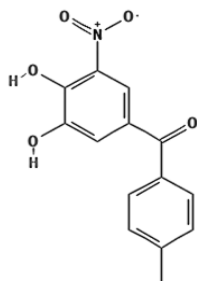
A entacapona é um fármaco que não atravessa a barreira hematoencefálica sendo que inibe as catecol-0-metiltransferases periféricas. Deste modo acrescenta-se valor à terapêutica quando tomada em conjunto com a L-DOPA diminuindo a degradação da dopamina nos órgãos periféricos e consequentemente os efeitos adversos da levodopa. (44) A entacapona é administrada oralmente na forma de comprimidos (Comtan®) com a dosagem de 200 mg sendo que a dose máxima recomendada é de 2000 mg por dia (dez comprimidos por dia). Para facilitar as tomas e aumentar a adesão à terapêutica num estado mais avançado de Parkinson surgiu um medicamento que combina Levodopa/Carbidopa/Entacapona (Stalevo®). Existem sete dosagens diferentes de Stalevo® consoante a dose de L-DOPA que o doente necessite permitindo uma terapêutica individualizada. (43)



**Figura 4.10 Estrutura química da entacapona (45)**

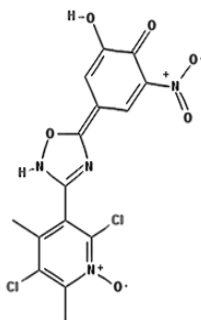
A tolcapona foi o primeiro inibidor da COMT a surgir no mercado, no entanto, a sua comercialização esteve suspensa uma vez que foi associada a três mortes causadas por hepatotoxicidade. (19) Atualmente o fármaco (Tasmar®) já tem aprovação pela Agência Europeia do Medicamento para ser comercializado novamente, no entanto, sabe-se que existe o risco de o doente desenvolver uma hepatite aguda. Deste modo, existem indicações restritas para utilização deste medicamento sendo que só deve ser prescrito caso o doente tenha todos os parâmetros bioquímicos hepáticos nos valores normais e

cuja terapêutica com entacapona tenha falhado. (44) Uma vez prescrito, o doente tem de ser acompanhado e deve-se monitorizar os parâmetros hepáticos ao longo de todo o tratamento. (19) A tolcapona é administrada sob a forma de comprimidos sendo que a dose recomendada é de 100 mg três vezes por dia. (43)



**Figura 4.11 Estrutura química da tolcapona (46)**

Em 2016 foi aprovado um novo fármaco desta classe. A opicapona (Ongentys®) é um inibidor seletivo e reversível da COMT de terceira geração cuja principal vantagem face aos restantes é o facto de ter um tempo de ação prolongado permitindo que a administração seja feita numa única toma à noite, 1 hora antes ou depois da levodopa, sendo a dose recomendada de 50 mg. Este novo fármaco tem indicação em doentes com flutuações motoras que não conseguem ser resolvidas apenas com a L-DOPA, atuando como terapêutica adjuvante. Tal como a tolcapona, não se recomenda a utilização deste fármaco em doentes com problemas hepáticos severos e deve ser utilizada com precaução caso existam problemas hepáticos moderados. (47,48)



**Figura 4.12 Estrutura química da opicapona (49)**

Ao longo dos ensaios clínicos, foram realizados vários estudos aleatorizados e duplamente cego para avaliar a eficácia deste novo fármaco. Em 2013, Ferreira e os seus colaboradores conduziram um estudo clínico que consistia na administração de opicapona nas dosagens de 5 mg/dia, 15 mg/dia e 30 mg/dia e de placebo a quatro grupos paralelos de doentes com Parkinson que tinham flutuações motoras. Concluíram que, em comparação com o placebo, a dosagem de 30 mg de opicapona era a que permitia uma

maior concentração plasmática de levodopa sendo esta a dosagem que diminuía o período “off” mais acentuadamente. (43)

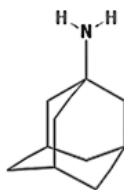
Lees e os seus colaboradores realizaram outro estudo contra placebo onde investigaram a eficácia e a segurança da opicapona de 25 mg/dia e 50 mg/dia também em doentes com flutuações motoras. Em ambas as dosagens houve redução dos períodos “off” em comparação com o placebo sendo que esta diminuição foi mais acentuada na dosagem de 50 mg. Concluíram ainda que a opicapona era segura e bem tolerada. (43)

Em 2015, Ferreira e os seus colaboradores voltaram a realizar outro estudo clínico em que compararam a opicapona, a entacapona e o placebo. Deste modo, foram administrados aleatoriamente aos doentes opicapona de 5 mg, 25 mg ou 50 mg, entacapona de 200 mg em conjunto com L-DOPA e um inibidor da descarboxilase dos (L-) aminoácidos aromáticos e placebo. Passadas 15 semanas de tratamento concluiu-se que a redução mais significativa dos períodos “off” foi nos doentes que receberam opicapona de 50 mg. Todas as dosagens de opicapona permitiram uma maior diminuição destes períodos do que o placebo, no entanto, obteve-se uma eficácia não inferior à entacapona. (47,50)

#### 4.1.5 Amantadina

A amantadina foi introduzida no mercado originalmente como um antiviral sendo utilizada no tratamento de infeções causadas pelo vírus *Influenza A*. Atualmente este fármaco também tem aprovação para ser utilizado em doentes com Parkinson que manifestem flutuações motoras. (44)

A amantadina é uma amina tricíclica cujo mecanismo de ação resulta no aumento da libertação de dopamina e na inibição não competitiva dos recetores do N-metil-D-aspartato (NMDA), um subtipo de recetores do glutamato. (19,44,51)



**Figura 4.13 Estrutura química da amantadina (52)**

Em Portugal este fármaco só existe na forma de cápsulas duras na dosagem de 100 mg (Parkadina®) cuja posologia habitual é de duas cápsulas por dia. A amantadina comprovou em vários estudos que diminui a rigidez, o tremor e principalmente as discinésias nos doentes com Parkinson, no entanto, deve ser utilizada com precaução em indivíduos com historial de alucinações ou psicoses. Apesar de ser um fármaco que maioritariamente é bem tolerado e seguro, existem algumas reações adversas documentadas tais como anorexia, tonturas, insónias, edema nos tornozelos, visão turva e livedo reticular. (19,30,44)

#### 4.1.6 Cirurgia

O tratamento cirúrgico da doença de Parkinson teve início dos anos 90 com a realização de lesões no sistema piramidal e de fibras motoras do sistema extrapiramidal através de craniotomias. Mais tarde foi introduzida a cirurgia estereotáxica que, com o auxílio dos quadros estereotáxicos, permitia uma lesão do *globus pallidus* e do tálamo mais precisa e rigorosa. Em 1987, Benabid *et al.* concluiu que uma estimulação permanente através de eléctrodos implantados resultava numa alternativa mais segura e eficaz do que terapêuticas invasivas destrutivas. A partir deste momento é desenvolvida a técnica de Estimulação Cerebral Profunda (ECP) que rapidamente se tornou a cirurgia de eleição no tratamento dos tremores parkinsonianos. (53)

A estimulação cerebral profunda consiste na introdução de eléctrodos permitindo a estimulação eléctrica de zonas específicas no cérebro e está indicada na doença de Parkinson avançada como terapêutica adjuvante no tratamento dos sintomas motores, nomeadamente quando já existe flutuações motoras severas ou quando o doente não responde à terapêutica farmacológica. Foram aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*) três alvos para a ECP: o núcleo ventral intermédio do tálamo (VIM), aprovado em 1987, o *globus pallidus* interno (GPi) e os núcleos subtalâmicos (STN), ambos aprovados em 2002, sendo que estes últimos são os alvos mais utilizados atualmente. Os STN é o alvo de eleição para doentes que tenham como sintomatologia dominante apenas o tremor, uma vez que com a progressão da doença irá haver aumento da rigidez e do aparecimento de bradicinésia e a estimulação desta zona diminui significativamente estes sintomas. Outra vantagem da estimulação dos STN é o facto de frequentemente conseguir reduzir por volta de 50% a medicação antiparkinsoniana dos

doentes. O GPi é o alvo de escolha quando existem discinésias e flutuações motoras, no entanto, não se verifica a diminuição da terapêutica como nos STN. (18,30,53,54)

Para se proceder a esta intervenção cirúrgica é feita uma seleção dos doentes através da avaliação de alguns parâmetros e apenas os que são considerados bons candidatos ou caso o médico verifique que o seu benefício supera o risco da cirurgia é que podem usufruir desta terapêutica. (Ver anexo A3) (6)

Como em qualquer procedimento cirúrgico, podem existir complicações após a estimulação cerebral profunda sendo que as documentadas são hemorragias, infeções, disfunções da marcha e outras que podem ser fatais tais como migração ou fratura dos elétrodos. (6,54)

#### **4.1.7 Terapêutica não motora**

Apesar da doença de Parkinson inicialmente ser considerada como um distúrbio exclusivamente motor, atualmente já se considera que se trata de uma doença multissistémica sendo que a maioria dos doentes apresentam sintomas não motores. (18) A presença destes sintomas diminui a qualidade de vida e aumenta a mortalidade dos doentes. (30,55)

Sintomas como distúrbios do sono, depressão, obstipação, ansiedade e hiposmia manifestam-se muitas vezes ainda antes do aparecimento dos sintomas cardinais do Parkinson. Ao longo do decorrer da doença vão aparecendo também outros sintomas não motores como hipotensão ortostática e numa fase mais avançada ansiedade, alucinações, psicose e demência. (18,30,56)

A terapêutica motora na maioria das vezes não diminui os sintomas não motores sendo necessário recorrer a outros fármacos para tal. (55)

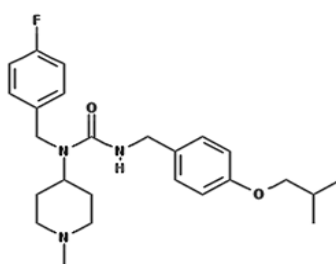
Para tratamento dos distúrbios do sono utiliza-se como terapêutica de primeira linha o clonazepam, no entanto, dados os efeitos adversos (queda e sonolência) são necessárias outras alternativas para os doentes com Parkinson; pode ser administrado a rotigotina, também prescrita como terapêutica motora; a doxepina, um antidepressivo tricíclico; a rivastigmina, um inibidor da acetilcolinesterase, no entanto, o seu uso para este fim deve ser limitado devido à falta de evidência ou o doente pode fazer suplementação de

melatonina, uma vez que os doentes com Parkinson apresentam défice desta hormona. (55,56) (Ver anexo A4)

As terapêuticas de primeira linha para a depressão nestes doentes são os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, nomeadamente a paroxetina, e os antidepressivos tricíclicos (nortriplítina e desipramina). Estudos recentes concluíram que a paroxetina e a venlafaxina (inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina) melhoram significativamente a depressão nos doentes com Parkinson. (55,56) (Ver anexo A5)

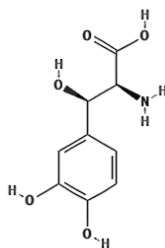
Nos casos em que existe demência, a prática clínica demonstra que a administração de inibidores da acetilcolinesterase (rivastigmina em sistema transdérmico e donepezilo) resulta não só na melhoria da função cognitiva e da atenção como também das alucinações e psicoses, no entanto, apenas a rivastigmina tem aprovação pela FDA para esta indicação (18) (Ver anexo A6)

Os antipsicóticos atípicos são os fármacos de eleição no tratamento de doentes que apresentem sintomas de psicose como alucinações ou delírios, nomeadamente a pimavanserina, um novo fármaco aprovado em 2016. A pimavanserina (Nuplazid®) é um agonista inverso dos recetores de serotonina do tipo 5-HT<sub>2A</sub> não tendo atividade sobre os recetores dopaminérgicos como os antipsicóticos típicos e atípicos já existentes. Este fármaco foi estudado através de ensaios clínicos duplamente cegos e contra placebo utilizando a pimavanserina na dosagem de 20 e 40 mg, concluindo que ambas as dosagens melhoram as alucinações e delírios sem influenciar a terapêutica motora do doente. (55)



**Figura 4.14 Estrutura química da pimavanserina (57)**

Durante muitos anos apenas existiu um fármaco com aprovação para o tratamento da hipotensão ortostática, a midodrina (Gutron®), no entanto, em 2014 foi aprovado um novo fármaco. (Ver anexo A7) A droxidopa (Northera®) é um pró-fármaco da noradrenalina que revelou eficácia nos estudos clínicos ao melhorar significativamente os sintomas de hipotensão e os valores de pressão arterial sistólica. (58)



**Figura 4.15** Estrutura química da droxidopa (59)

## 4.2 Perspetivas e terapêuticas futuras

Apesar dos grandes progressos na terapêutica da doença de Parkinson e da melhoria da qualidade de vida dos doentes, ainda não se conseguiu chegar a uma cura. Além disso, a terapêutica já instituída não é perfeita levando muitas vezes a discinésias e reações adversas que podem comprometer o dia-a-dia do doente e muitas vezes não existem alternativas terapêuticas para os sintomas não motores. Neste sentido, a investigação científica e os novos fármacos em ensaios clínicos direccionam-se para a melhoria das formulações de fármacos já existentes, maximizando a eficácia e diminuindo as reações adversas, para o desenvolvimento de novas moléculas capazes de minimizarem sintomas motores e não motores e em especial para o desenvolvimento de fármacos neuroprotetores ou que consigam modelar a evolução da doença. (60,61)

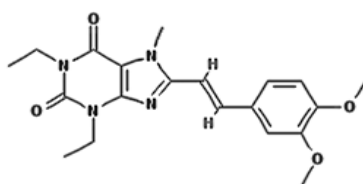
### 4.2.1 Terapêuticas motoras

#### 4.2.1.1 *Antagonistas dos recetores A2A da adenosina*

Os recetores A2A da adenosina pertencem ao grupo dos recetores acoplados à proteína G e estão predominantemente expressos nos axónios dos neurónios GABAérgicos da via corpo estriado-*globus pallidus* externo sendo que a sua ativação resulta na libertação do ácido gama-aminobutírico (GABA) nas terminações do *globus pallidus* externo. Estes recetores são cada vez mais um alvo para a investigação de novos fármacos para a doença de Parkinson, uma vez que ao inibir a sua atividade diminui-se a libertação do neurotransmissor GABA no *globus pallidus* externo e a ativação excessiva desta via provocada pelo tratamento contínuo com levodopa e consequentemente minimiza-se um dos problemáticos efeitos adversos da L-Dopa: as acinésias. (62)

#### 4.2.1.1.1 Istradefilina

A istradefilina é um derivado da cafeína que atua como antagonista seletivo dos recetores A2A da adenosina. Foi desenvolvido um medicamento com este composto, o Nourias<sup>®</sup>, como terapêutica adjuvante da levodopa em doentes com Parkinson que desenvolveram flutuações motoras. O Nourias<sup>®</sup> é um medicamento oral, não dopaminérgico, cuja dose habitual é de 20 mg por dia, no entanto, se necessário pode ser administrada uma dose maior de 40 mg/dia. (63) Este medicamento encontra-se atualmente em ensaios clínicos de fase III. (64)



**Figura 4.16 Estrutura química da istradefilina (65)**

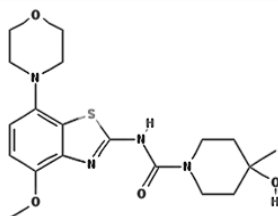
Foram feitos dois estudos pequenos de fase II, ambos contra placebo e duplamente cegos, utilizando a istradefilina em doentes com Parkinson com flutuações motoras e discinésias. No primeiro, 15 doentes receberam administrações aleatórias de istradefilina (40 ou 80 mg/dia) ou placebo durante seis semanas. Não houve aumento da gravidade da doença pelo fármaco em estudo quer administrado sozinho ou com levodopa. No entanto, nos doentes que receberam istradefilina como adjuvante da L-DOPA houve uma resposta antiparkinsoniana maior mesmo administrando uma dosagem baixa de levodopa. Verificou-se também que nos doentes que receberam a dose de 80 mg/dia de istradefilina ocorreu uma diminuição de 45% das discinésias em comparação com os que receberam L-DOPA em monoterapia. No segundo estudo verificou-se uma redução significativa dos períodos “off” e um aumento dos períodos “on” em doentes medicados com levodopa. Este estudo duplamente cego e contra placebo teve uma duração de 12 semanas e participaram 83 doentes sendo que receberam aleatoriamente a sua medicação (20 ou 40 mg/dia de istradefilina ou placebo). (62,63)

Nos primeiros estudos de fase III observou-se que tanto a dosagem de 20 mg como a de 40 mg diminuía mais acentuadamente os períodos “off” do que o placebo em doentes com flutuações motoras. (62,63,66,67) No entanto, de acordo com a empresa que está a desenvolver este medicamento, no último estudo realizado não se observaram estes resultados. Foi realizado um estudo duplamente cego, contra placebo e multinacional

envolvendo 609 doentes com Parkinson e flutuações motoras fazendo terapêutica com L-DOPA e a cada doente foi administrado uma vez por dia 20 ou 40 mg de istradefilina ou placebo durante 12 semanas. Conclui-se que não haviam diferenças significativas na diminuição dos períodos “off” na 12ª semana entre os doentes que receberam o fármaco e o placebo. No entanto, verificou-se que o fármaco era bem tolerado em ambas as doses. (68)

#### 4.2.1.1.2 Tozadenant

O tozadenant é um potente antagonista dos recetores A2A da adenosina que deriva do benzotriazol e contrariamente à istradefilina não pertence ao grupo das xantinas. Os efeitos clínicos deste fármaco oral foram avaliados num estudo duplamente cego e contra placebo de fase II. Durante 12 semanas foi administrado aleatoriamente tozadenant (60, 120, 180 e 240 mg) ou placebo duas vezes por dia a 337 doentes com doença de Parkinson e flutuações motoras medicados com levodopa. Concluiu-se que apenas as dosagens de 120 e 180 mg de tozadenant minimizavam significativamente os períodos “off” em comparação com o placebo. Verificou-se ainda que o fármaco, em geral, era bem tolerado tendo sido notificadas algumas reações adversas como discinésias, náuseas e sonolência. Atualmente este fármaco encontra-se em ensaios de fase III. (69–73)



**Figura 4.17 Estrutura química do tozadenant (74)**

#### 4.2.1.2 CVT-301

O CVT-301 é uma formulação inovadora de levodopa que consiste num inalador de pó seco (DPI) que permite uma rápida ação do fármaco através da absorção pulmonar. Foi desenvolvido com o objetivo de minimizar a duração dos períodos “off” que se manifestam nos doentes com Parkinson. A absorção pulmonar do CVT-301 foi avaliada num estudo em que 18 indivíduos saudáveis receberam aleatoriamente uma dose única oral de Carbidopa/Levodopa (25mg/100mg) em jejum ou após refeição e duas doses de CVT-301 em jejum (metade dos indivíduos receberam CVT-301 na dosagem terapêutica,

ou seja, a que efetivamente chega aos pulmões, de 10 mg e 30 mg e a outra metade 20 mg e 50 mg). Verificou-se que, após a administração de CVT-301 em qualquer dose, houve um aumento da concentração plasmática de L-DOPA mais rapidamente do que a toma oral sendo que após dez minutos da administração, a dose de 50 mg de CVT-301 foi a que alcançou uma concentração plasmática de levodopa maior. (Ver anexo A8) (75)

Na fase II foi desenvolvido um estudo duplamente cego e contra placebo com duração de quatro semanas tendo 79 participantes, todos doentes com Parkinson que manifestavam períodos “off” e medicados com Levodopa ( $\geq 4$  administrações/dia). De forma aleatória, os doentes receberam durante as primeiras duas semanas CVT-301 na dose de partículas finas (dosagem que alcança os pulmões) de 35 mg e nas últimas duas semanas de 50 mg ou placebo. Concluiu-se que o medicamento em estudo era bem tolerado e que diminuía rapidamente os períodos “off” sem aumentar as discinésias. (76,77)

Recentemente, o CVT-301 concluiu os ensaios de fase III com sucesso. Num estudo duplamente cego e contra placebo que durou doze semanas, 339 doentes com flutuações motoras e num regime terapêutico estável de L-DOPA/Carbidopa receberam aleatoriamente CVT-301 de 84 mg ou 60 mg (equivale a uma dose de partículas finas de 50 mg e 35 mg, respetivamente) ou placebo. Verificou-se que o medicamento em estudo minimiza significativamente os períodos “off” em comparação com o placebo. Mais uma vez comprovou-se que o fármaco é bem tolerado, no entanto, foram notificadas algumas reações adversas como tosse, irritação na garganta, náuseas e infeção no trato respiratório superior. (78,79)

#### **4.2.1.3 According Pill Carbidopa-Levodopa (AP09004)**

According Pill Carbidopa-Levodopa (AP-CD/LD) é uma nova formulação de L-DOPA gastro-retentiva permitindo uma libertação prolongada e uma maior absorção, uma vez que o fármaco permanece no estômago mais tempo. As grandes vantagens desta formulação são diminuir o número de tomas por dia e estabilizar os níveis plasmáticos de L-DOPA que por sua vez reduz a probabilidade de desenvolver flutuações motoras. A eficácia clínica e segurança foram avaliadas num estudo de fase II em que se concluiu que os doentes que receberam durante 21 dias AP-CD/LD na dose de 50/375 mg e 50/500 mg (duas vezes por dia) tiveram uma diminuição de períodos “off” em 44% e 45%,

respetivamente, em comparação com os que receberam a terapêutica convencional de L-DOPA. Atualmente este medicamento encontra-se em estudos de fase III. (77,80)

#### **4.2.1.4 ND0612**

O ND0612 é uma nova formulação de Levodopa/Carbidopa de administração contínua por via subcutânea através de um sistema de bomba. (Ver anexo A9) Este medicamento permite uma administração de dose fixa durante 24 horas permitindo manter os níveis plasmáticos de L-DOPA constantes e conseqüentemente melhorando os sintomas motores e não motores, incluindo discinésias e períodos “off”. Atualmente estão em desenvolvimento duas formulações de ND0612: uma de baixa dose (ND0612L) e outra de alta dose (ND0612H). Num estudo de fase II contra placebo, o ND0612L mostrou manter concentrações plasmática estáveis de L-DOPA associadas a reduções dos períodos “off”. O ND0612H, também num estudo de fase II, demonstrou alcançar níveis plasmáticos estáveis de Levodopa elevados indicando a possibilidade de vir a ser uma alternativa eficaz para doentes que requerem cirurgia. (77,81–83)

#### **4.2.1.5 AVP-923**

AVP-923 é uma nova classe terapêutica em desenvolvimento que consiste na junção de dois fármacos: o dextrometorfano (antagonista fraco dos recetores NMDA e agonista dos recetores sigma-1) e a quinidina (inibidor da enzima CYP2D6). (Ver anexo A10) A quinidina permite que o dextrometorfano não seja metabolizado e permaneça mais tempo na corrente sanguínea regulando os neurotransmissores glutamato e serotonina. Num dos estudos de fase II duplamente cego com 16 participantes, procedeu-se à administração de AVP-923 (45mg de dextrometorfano/10 mg de quinidina) durante 2 semanas e placebo durante outras 2 semanas com um intervalo de 2 semanas entre ambos, sendo a ordem aleatória. Conclui-se que as discinésias melhoravam quando os doentes tomavam AVP-923 em comparação com o placebo. O AVP-923 encontra-se atualmente em estudos de fase III. (84–86)

#### **4.2.1.6 APL-130277**

O APL-130277 é uma nova formulação da apomorfina que consiste num filme muito fino sublingual e está a ser desenvolvido para diminuir rapidamente os períodos

“off”. Foi feito um estudo de fase II em que os doentes participantes em estado de período “off” deslocavam-se à clínica onde decorria o ensaio e recebiam uma dose de 10 mg de APL-130277, se o episódio “off” não melhorasse o doente recebia uma dose superior até alcançar um estado “on”, sendo que foram utilizadas cinco doses diferentes de APL-130277 ao longo do estudo (10, 15, 20, 25 e 30 mg). Verificou-se que 15 dos 19 participantes conseguiram reverter os períodos “off” com sucesso após administração do medicamento em estudo suportando a hipótese de que o APL-130277 consegue converter rapidamente um doente em estado “off” para “on”. Atualmente este medicamento encontra-se em estudos de fase III. (81,87,88)

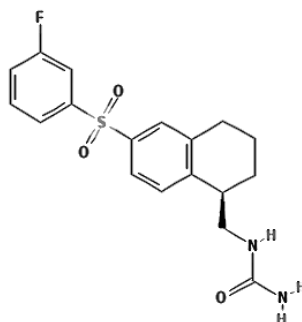
## **4.2.2 Terapêuticas não motora**

### **4.2.2.1 SYN120**

Há evidência que outros neurotransmissores, para além da dopamina, sofrem alterações durante o processo patológico da doença de Parkinson. Um desses neurotransmissores é a serotonina que demonstrou ter um papel importante no desenvolvimento de alguns sintomas motores e principalmente nos sintomas não motores como demência, depressão e psicoses. (89–91) O SYN120 é um medicamento em investigação clínica que atua como antagonista dos recetores de serotonina 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>2a</sub> e tem indicação para demência e psicose desenvolvidas nos doentes com Parkinson. (90,92)

Atualmente encontra-se em realização um estudo de fase II, aleatorizado, duplamente cego e contra placebo em doentes com Parkinson que manifestam demência e medicados com uma dose estável de um inibidor da colinesterase (rivastigmina, donezepil). Com este estudo pretende-se avaliar a segurança e tolerabilidade do SYN120 e se é eficaz a melhorar o estado cognitivo dos participantes. A estrutura do ensaio inclui um período de triagem inicial de seis semanas seguido de um período de tratamento de 16 semanas (SYN120 ou placebo) e por último um período de monitorização da segurança durante duas semanas. Os participantes que aleatoriamente são selecionados para terapêutica com SYN120 fazem inicialmente uma titulação de dose, fazendo na primeira semana 20 mg de SYN120 uma vez por dia, na segunda semana 50 mg de SYN120 uma vez por dia e as restantes semanas do ensaio fazem a dose de manutenção (100 mg de SYN120 uma vez por dia). Caso os resultados sejam positivos, o próximo passo será

desenvolver um estudo que permita identificar qual a dose mais eficaz para o tratamento de demência nestes doentes. (92–94)



**Figura 4.18** Estrutura química do SYN120 (95)

### 4.2.3 Terapêuticas modeladoras da doença

#### 4.2.3.1 PRX002

O PRX002 é um anticorpo monoclonal em investigação que tem como alvo os agregados de alfa-sinucleína responsáveis pela neurodegeneração ocorrida no Parkinson. Deste modo, este medicamento biológico foi desenvolvido para reduzir ou atrasar a progressão da doença. (96,97)

Para a investigação clínica, Schenk e os seus colaboradores realizaram um estudo de fase I duplamente cego, aleatorizado e contra placebo em voluntários saudáveis com o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e imunogenicidade do PRX002. O estudo teve duração de 16 semanas, sendo que nas primeiras quatro foi realizada uma triagem, de seguida os participantes receberam o PRX002 (0.3, 1, 3, 10 ou 30 mg/Kg) ou placebo por perfusão contínua durante 60 minutos e foram monitorizados nas 12 semanas seguintes. O medicamento em estudo foi, no geral, bem tolerado não tendo sido reportadas reações adversas graves nem produção de anticorpos anti-PRX002. Verificou-se que o PRX002 diminuía significativamente os níveis de alfa-sinucleína plasmática passada uma hora após o fim da administração do anticorpo e que esta diminuição persistia por duas a quatro semanas. (Ver anexo A11) Apesar dos resultados positivos, não se conseguiu determinar quais os níveis de PRX002 no compartimento central uma vez que não foram realizadas colheitas de fluido cerebrospinal. (97)

Um outro estudo de fase I aleatorizado, duplamente cego, contra placebo e com estrutura semelhante ao anterior foi realizado em doentes com Parkinson para avaliar a

segurança, farmacocinética e imunogenicidade do PRX002. Neste estudo foram colhidas amostras de fluido cefalorraquidiano permitindo concluir que a penetração do anticorpo no sistema nervoso central é dependente da dose, no entanto, não foi realizado nenhum ensaio validado para analisar os níveis de agregados de alfa-sinucleína no líquido cefalorraquidiano. (98)

Atualmente está a decorrer um ensaio clínico de fase II que consiste num estudo duplamente cego, aleatorizado e contra placebo com duração de 52 semanas em doentes com doença de Parkinson precoce não medicados ou medicados com um inibidor da MAO-B. Este estudo tem como principal objetivo avaliar a eficácia do PRX002 intravenoso. (99)

#### **4.2.3.2 BIIB054**

O BIIB054 é um dos mais recentes anticorpos monoclonais anti-alfa-sinucleína em desenvolvimento e investigação clínica. Encontra-se atualmente em ensaios clínicos de fase I mas dado os resultados preliminares positivos prevê-se que o medicamento avance para a próxima fase. O estudo a decorrer consiste num estudo aleatorizado, duplamente cego e contra placebo em voluntários saudáveis cujos objetivos são avaliar a segurança do anticorpo BIIB054 e a sua farmacocinética e imunogenicidade. (100–102)

#### **4.2.3.3 NPT200-11**

O NPT200-11 é uma pequena molécula que está a ser desenvolvida com o objetivo de diminuir a progressão da doença de Parkinson interferindo na via patológica da alfa-sinucleína. Este composto demonstrou em ensaios pré-clínicos que atua como estabilizador da conformação da proteína alfa-sinucleína e inibidor da sua agregação, diminuindo a acumulação de oligómeros tóxicos nas membranas celulares levando à diminuição da neuroinflamação e neurodegeneração e melhorando os sintomas motores. O NPT200-11 é uma molécula que consegue atravessar a barreira hematoencefálica e tem disponibilidade oral. (18,103,104)

Este medicamento concluiu um estudo de fase I aleatorizado, duplamente cego e contra placebo em 2016, sendo que foi avaliada a sua segurança, tolerabilidade e farmacocinética em 55 voluntários saudáveis. Os investigadores concluíram que o NPT200-11 é um composto seguro e bem tolerado. (103,105–108)

#### **4.2.3.4 VY-AADC01**

O VY-AADC01 (ou AAV-2-hAADC) é uma terapêutica genética inovadora desenhada para transportar o gene que codifica a enzima descarboxilase dos (L-) aminoácidos aromáticos (AADC) diretamente numa região específica do cérebro: o putamen. Com o avançar da doença, os doentes com Parkinson deixam de conseguir converter a L-DOPA em dopamina através da enzima AADC uma vez que os neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra* começam a degenerar. O objetivo desta terapêutica é fazer com que os neurónios do putamen, que não são afetados pela doença, comecem a expressar a enzima AADC convertendo a L-DOPA em dopamina. Para tal, o VY-AADC01 compreende um vetor viral adeno-associado do serotipo 2 e um promotor do Citomegalovírus que permitem dirigir a expressão do transgene do AADC. (109,110)

Esta terapêutica encontra-se em ensaios clínicos de fase I sendo que atualmente está a ser conduzido um estudo aberto e não aleatorizado em doentes com Parkinson avançado e com flutuações motoras severas. Este ensaio tem como objetivo principal investigar a segurança do VY-AADC01 e como secundários analisar a expressão e atividade da AADC no putamen através de tomografia de emissão de protões e avaliar a eficácia do mesmo em relação aos sintomas motores. Os participantes recebem uma única dose de VY-AADC01 (sendo que estão em estudo três doses) diretamente no putamen através de neurocirurgia, não deixando de fazer a sua medicação antiparkinsonica, nomeadamente a levodopa. Apesar do estudo ainda não ter terminado, com os resultados obtidos atualmente, verificou-se que a infusão de VY-AADC01 é segura e bem tolerada não havendo reações adversas graves. Concluiu-se ainda que 6 meses após a administração do VY-AADC01, a expressão da enzima AADC no putamen aumentou, a dose de levodopa oral necessária diminuiu e houve um melhoramento dos sintomas motores. Aguarda-se o final do ensaio e respetivos resultados sendo que a próxima etapa será o desenvolvimento de um estudo contra placebo. (110,111)

#### **4.2.4 Terapêuticas neuroprotetoras**

Ao longo dos anos o desenvolvimento de terapêuticas que concedem neuroproteção aos doentes com doença de Parkinson tem sido alvo de uma enorme investigação. No entanto, apesar de algumas terem revelado resultados positivos em modelos animais, na prática clínica em doentes não houve qualquer benefício

significativo. A ubiquinona (coenzima Q10), a creatina, a rasagilina e o PYM50028, um composto que promove a libertação do fator neurotrófico derivado de uma linha de células da glia (GDNF) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), foram alguns dos compostos que ficaram aquém das expectativas. (18,112)

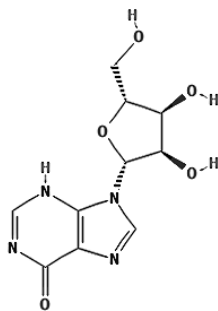
Apesar da dificuldade que se tem sentido na obtenção de resultados satisfatórios de possíveis terapêuticas neuroprotetoras, novos compostos têm surgido e alguns encontram-se atualmente em ensaios clínicos como é o caso da inosina, isradipina, exenatido, cafeína e nicotina. (18,112)

#### **4.2.4.1 Inosina**

A inosina é um precursor do urato, um metabolito natural com propriedades antioxidantes potentes. Em modelos animais verificou-se que perante níveis elevados de urato, os neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta* encontravam-se mais protegidos contra o stress oxidativo, deste modo, níveis plasmáticos elevados de urato são associados a uma diminuição do risco de desenvolver Parkinson. Seguindo este raciocínio, pretende-se com a administração oral de inosina aumentar os níveis séricos de urato. (18,112)

Através de um estudo de fase II aleatorizado, duplamente cego e contra placebo realizado em 75 participantes (doentes com Parkinson precoce e ainda sem necessidade de terapêutica motora) analisou-se a segurança e tolerabilidade da inosina e a sua capacidade de aumentar os níveis de urato no sangue e no fluido cerebroespinal. Concluiu-se que o composto no geral é seguro, bem tolerado e eficaz no aumento da concentração de urato nos fluidos analisados. (113,114)

A inosina encontra-se atualmente em ensaios clínicos de fase III estando a decorrer um estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego e contra placebo com a finalidade de determinar se a dose de inosina administrada que mantém os níveis séricos de urato moderadamente elevado, diminui a progressão da doença ao longo de dois anos. Os participantes, de forma aleatória, receberão duas cápsulas de inosina (contendo 500 mg de inosina cada) ou de placebo três vezes ao dia durante 24 meses. O número de cápsulas de inosina necessárias a administrar vai sendo avaliado consoante os níveis séricos de urato (concentração plasmática desejada de urato: 7,1-8,0 mg / dL). (115)



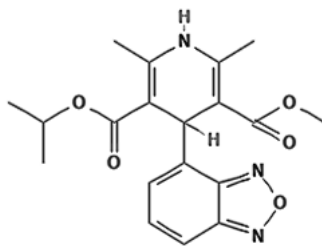
**Figura 4.19** Estrutura química da inosina (116)

#### 4.2.4.2 *Isradipina*

A isradipina é um bloqueador dos canais de cálcio da classe das dihidropiridinas com aprovação na terapêutica anti-hipertensora. Os neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta* apresentam propriedades pacemaker autónomas, ou seja, na ausência de sinapses conseguem gerar potenciais de ação. Os canais de cálcio voltagem-dependentes do tipo L, nomeadamente os Cav.1.3, são os responsáveis por este mecanismo. Esta propriedade dos neurónios dopaminérgicos aumenta a vulnerabilidade de neurodegeneração, uma vez que leva a uma maior entrada de cálcio na célula aumentando a oxidação das proteínas da matriz mitocondrial. A isradipina sendo o antagonista com maior afinidade para estes canais de cálcio, demonstrou em modelos animais neuroproteção iniciando-se um ciclo de ensaios clínicos, afim de comprovar se a isradipina efetivamente se comporta como um neuroprotetor em humanos. (117,118)

Em estudos de fase II, a isradipina comprovou ser bem tolerada e segura em doentes com Parkinson precoce sendo que o efeito adverso mais comum foi edema periférico devido ao efeito vasodilatador potente dos bloqueadores dos canais de cálcio e não se verificou um impacto significativo na pressão arterial dos participantes. (118,119)

Atualmente encontra-se a decorrer um estudo de fase III cujo objetivo é avaliar a eficácia da isradipina como neuroprotetor. Trata-se de um estudo duplamente cego, aleatorizado e contra placebo em doentes com Parkinson precoce. Os participantes são divididos em dois grupos de forma aleatória sendo que um grupo receberá uma cápsula duas vezes por dia de isradipina 5 mg enquanto que o outro receberá a mesma posologia mas de placebo. O estudo terá duração de 38 meses sendo que irão ser feitas monitorizações presenciais e por telefone ao longo do ensaio. Os primeiros resultados deverão ser publicados no final de 2018. (120,121)



**Figura 4.20 Estrutura química da isradipina (122)**

#### **4.2.4.3 Exenatido**

O exenatido é um fármaco aprovado para a diabetes tipo 2 da classe dos agonistas do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1). (Ver anexo A12) Estudos *in vitro* e em modelos animais mostraram que este composto consegue atravessar a barreira hematoencefálica e promove a neuroproteção resultando na melhoria da performance motora, da memória e do comportamento. O mecanismo de ação que desencadeia a neuroproteção ainda não está completamente entendido. (123,124)

Atualmente o exenatido encontra-se em ensaios clínicos de fase II. Os primeiros estudos desta fase mostraram que o fármaco é seguro e bem tolerado em doentes com Parkinson. (125) O último estudo desenvolvido terminou em 2016 e teve como objetivo avaliar o efeito neuroprotetor deste fármaco. Este estudo aleatorizado, duplamente cego e contra placebo, foi realizado em 62 doentes com doença de Parkinson moderada durante 48 semanas recebendo exenatido 2 mg intramuscular uma vez por semana ou placebo, para além da medicação habitual do doente. Após esta fase terapêutica, procedeu-se a um período de washout de 2 semanas. Os investigadores verificaram que houve melhoria nos sintomas motores do grupo de participantes que recebeu o fármaco, no entanto, não foi possível concluir se os resultados obtidos resultam do exenatido atuar como neuroprotetor ou como terapêutica sintomática. Assim sendo, serão necessários novos estudos com maior número de participantes e com uma duração superior para obter resultados mais esclarecedores mas acredita-se que os agonistas do recetor do GPL-1 poderão ter um papel importante na terapêutica do Parkinson no futuro. (126,127)

#### **4.2.4.4 Cafeína**

Existe evidência que indivíduos que consomem cafeína, um antagonista não seletivo dos recetores adrenérgicos A2A, têm menor risco de desenvolver doença de Parkinson. Deste modo, acredita-se que a cafeína pode apresentar propriedades

neuroprotetoras. (7,128) Para avaliar o efeito neuroprotetor da cafeína foram desenvolvidos vários estudos de fase II e III, no entanto, os investigadores ainda não conseguiram comprovar a teoria da neuroproteção, uma vez que os dados obtidos não foram significativos sendo necessários mais estudos. (128–130)

#### **4.2.4.5 Nicotina**

Epidemiologicamente, o consumo de nicotina é muitas vezes associado a uma diminuição do risco de desenvolver Parkinson. (7) Estudos *in vitro* demonstraram que a nicotina pode conferir neuroproteção através da inibição da agregação da alfa-sinucleína, da redução do stress oxidativo e do aumento de proteínas anti-apoptóticas. Ao longo dos anos têm sido realizados vários estudos que comprovem esta teoria, no entanto, os resultados obtidos foram muitas vezes contraditórios e inconclusivos. Em 2016 foi concluído o estudo NIC-PD: um ensaio multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego e contra placebo realizado em 162 doentes com Parkinson que permitiu analisar o potencial efeito neuroprotetor da nicotina por via transdérmica. Os resultados deste estudo ainda não foram divulgados. (18,112,131)

#### **4.2.5 Células estaminais**

A substituição celular é uma terapêutica muito promissora para várias áreas da medicina nomeadamente para o tratamento das doenças neurodegenerativas. Os neurónios são células incapazes de regenerar devido à barreira química e física imposta pelas cicatrizes gliais formadas quando existe dano cerebral. Deste modo, a possibilidade de transformar células indiferenciadas, como as células estaminais, em neurónios especializados e diferenciados e transplantá-los no cérebro afim de substituir os que perderam função é algo extremamente inovador. (132)

Esta nova opção terapêutica é vista como um tratamento muito promissor para os doentes com Parkinson. Ao gerar neurónios dopaminérgicos através de células estaminais e introduzindo-os no sistema nervoso central, consegue-se restabelecer os níveis de dopamina e consequentemente diminuir os sintomas associados à doença. Apesar de parecer à primeira vista uma teoria exequível, na prática isso não acontece. A implantação das células estaminais apresenta algumas limitações como o risco de tumorigénese, a

possibilidade de originar células com uma grande variabilidade aquando a reprogramação e problemas éticos. (132,133)

Como em qualquer terapêutica nova é essencial que o fármaco seja seguro. Deste modo, uma vez que ainda existe pouca experiência e conhecimento sobre esta terapêutica aplicada ao ser humano, o desenvolvimento de ensaios clínicos requer critérios rigorosos tanto na seleção dos doentes como no desenho do estudo nomeadamente no que diz respeito ao local de injeção, ao número de células transplantadas, à localização alvo dessas células, ao estado de diferenciação e capacidade de proliferação das células transplantadas, às respostas imunitárias indesejadas, à formação de tumores ou transmissão de agentes patogénicos e à eficácia a longo tempo. (134)

Apesar das dificuldades encontradas na transição dos estudos em animais para ensaios clínicos em humanos, encontra-se atualmente a decorrer um estudo de fase I das células estaminais ISC-hpNSC. (135)

#### **4.2.5.1** *ISC-hpNSC*

As células estaminais neuronais ISC-hpNSC derivam de oócitos humanos não fertilizados sujeitos a um processo de partenogénese e sofrendo supressão na segunda divisão meiótica contendo assim apenas cromossomas maternos. (136)

Estas células apresentam a capacidade de diferenciarem-se em neurónios dopaminérgicos expressando fatores neurotróficos neuroprotetores. Em modelos animais as células ISC-hpNSC demonstram ser seguras e bem toleradas não desenvolvendo discinésias. (135)

Atualmente o ensaio clínico de fase I que se encontra a decorrer tem como objetivo avaliar a segurança das células estaminais neuronais ISC-hpNSC em doentes com doença de Parkinson. Este ensaio consiste num estudo aberto realizado em 12 doentes com Parkinson moderado a severo onde receberão uma única injeção de ISC-hpNSC diretamente no corpo estriado e *substantia nigra*, sendo que existem três dosagens em estudo. Após o transplante, os doentes serão monitorizados durante 12 meses e seguidos posteriormente durante 5 anos. Aguardam-se os resultados com enorme expectativa. (137)

## 5 Conclusão

Ao longo dos anos a doença de Parkinson tem vindo a causar um impacto cada vez maior na saúde pública e atualmente é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum afetando em grande peso a população mais idosa. A enorme necessidade de investigação de novas terapêuticas surge da sintomatologia e progressão da doença levarem muitas vezes a uma diminuição significativa da qualidade de vida dos doentes. De facto, a doença de Parkinson é nos dias de hoje uma doença crónica sem cura e sem opções terapêuticas capazes de impedir a sua progressão, sendo que os fármacos disponíveis não são por vezes os melhores, perdendo eficácia ou desenvolvendo reações adversas.

Nos últimos anos tem havido uma grande evolução tanto a nível da compreensão fisiopatológica da doença como no desenvolvimento de novos medicamentos. Foram aprovadas várias terapêuticas que podem ser extremamente benéficas para o doente como novas formulações de levodopa que permitem uma diminuição do risco do desenvolvimento de discinésias (o gel intestinal de levodopa-carbidopa e o Flexilev®), novas moléculas para tratamento sintomático (a safinamida e a opicapona), novos medicamentos destinados a combater os sintomas não motores (a pimavanserina e a droxidopa) e uma opção cirúrgica de sucesso que traz esperança aos doentes que deixam de responder às terapêuticas convencionais (estimulação cerebral profunda).

Atualmente são imensos os fármacos e alvos terapêuticos a serem investigados e desenvolvidos para encontrar terapêuticas mais eficazes e com menos efeitos adversos (istradefilina, tozadenant, CVT-301, *According Pill Carbidopa-Levodopa*, ND0612, AVP-923, APL-130277 e SYN120), com capacidade de modelar a progressão da doença (PRX002, BIIB054, NPT200-11 e VY-AADC01) ou com propriedades neuroprotetoras (inosina, isradipina, exenatido, cafeína e nicotina).

Com o avanço biotecnológico, as terapêuticas genéticas e de substituição celular recorrendo a células estaminais são as grandes expectativas do tratamento futuro desta doença neurodegenerativa. Atualmente já existem várias terapêuticas biológicas em fases de ensaios clínicos (VY-AADC01 e ISC-hpNSC) mas acredita-se que o número aumente significativamente nos próximos anos.

Apesar das opções terapêuticas disponíveis ainda terem como alvo a redução da sintomatologia, não havendo nenhuma no mercado que permita a modelação da progressão da doença ou a neuroproteção, nunca o futuro do tratamento da doença de Parkinson foi tão promissor e expectante como nos dias de hoje e certamente estamos cada vez mais perto de encontrar a chave que todos procuram: a cura.

## 6 Referências bibliográficas

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2002;14(2):223–36; discussion 222. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11983801>
2. European Parkinson's Disease Association [Internet]. [cited 2017 Apr 27]. Available from: <http://epda.eu.com/about-parkinson-s/what-is-parkinson-s/>
3. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;46(4):292–300.
4. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583–90.
5. Ferreira JJ, Gonçalves N, Valadas A, Januário C, Silva MR, Nogueira L, et al. Prevalence of Parkinson's disease: a population-based study in Portugal. *Eur J Neurol* [Internet]. 2017;1–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ene.13273>
6. Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2016;188(16):1157–65. Available from: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.151179>
7. Delamarre A, Meissner WG. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse Med* [Internet]. 2017;46(2):175–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.001>
8. Bekris L, Mata I, Zabetian C. The Genetics of Parkinson's Disease. *Natl Inst Heal*. 2010;23(4):228–42.
9. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2017; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969996117300803>
10. Bellucci A, Mercuri NB, Venneri A, Faustini G, Longhena F, Pizzi M, et al. Parkinson's disease: From synaptic loss to connectome dysfunction. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(1):77–94.
11. Braak H, Tredici K. *Del. Neuroanatomy and Pathology of Sporadic Parkinson's Disease*. F. Beck, Melbourne . F. Clascá M, M. Frotscher, Freiburg . D.E. Haines J, N. Hirokawa, Tokyo . Z. Kmiec G, H.-W. Korf, Frankfurt . E. Marani E, R. Putz, München . Y. Sano K, T.H. Schiebler W, et al., editors. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009.
12. Schulz JB, Hausmann L, Hardy J. 199 years of Parkinson disease - what have we learned and what is the path to the future? *J Neurochem*. 2016;139:3–7.
13. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–211.

14. Moustafa AA, Chakravarthy S, Phillips JR, Gupta A, Keri S, Polner B, et al. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016;68:727–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.010>
15. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2008;79(4):368–76. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2007.131045>
16. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* [Internet]. 1967;17(5):427–42. Available from: <http://www.neurology.org/content/17/5/427.citation>
17. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;139:318–24.
18. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem*. 2016;139:325–37.
19. Jost WH. Medikamentöse Therapie der motorischen Symptome beim Morbus Parkinson. *Nervenarzt*. 2017;88(4):373–82.
20. Pubchem [Internet]. Levodopa. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/levodopa#section=Top>
21. Menotii LD, Júnior GZ. Doença de Parkinson: Uma Revisão. *Brazilian J Surg Clin Res*. 2016;13:70–7.
22. Pålhagen SE, Sydow O, Johansson A, Nyholm D, Holmberg B, Widner H, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: An open-label prospective observational study of effectiveness, tolerability and healthcare costs. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;29:17–23.
23. Aquilonius S, Nyholm D. Development of new levodopa treatment strategies in Parkinson's disease — from bedside to bench to bedside. *Ups J Med Sci* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03009734.2017.1285374>
24. Senek M, Aquilonius S-M, Askmark H, Bergquist F, Constantinescu R, Ericsson A, et al. Levodopa/carbidopa microtablets in Parkinson's disease: a study of pharmacokinetics and blinded motor assessment. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2017;73(5):563–71. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-017-2196-4>
25. Katunina EA, Titova N V., Bezdol'nyi YN, Shikkerimov RK, Gasanov MG, Burd SG, et al. Dopamine Receptor Agonists: New Formulations and New Potentials in the Treatment of Parkinson's Disease. *Neurosci Behav Physiol*. 2016;46(8):971–7.
26. Titova N, Chaudhuri KR. Apomorphine therapy in Parkinson's disease and future directions. *Park Relat Disord* [Internet]. 2016;33:S56–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.11.013>
27. Boyle A, Ondo W. Role of apomorphine in the treatment of Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2015;29(2):83–9.

28. Djamshidian A, Poewe W. Apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: Two revolutionary drugs from the 1950's. *Park Relat Disord* [Internet]. 2016;33:S9–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.12.004>
29. Pubchem [Internet]. Apomorphine. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/apomorphine#section=Top>
30. Reichmann H. Modern treatment in Parkinson's disease, a personal approach. *J Neural Transm*. 2016;123(1):73–80.
31. Pubchem [Internet]. Pramipexole. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pramipexole#section=Top>
32. Alonso Cánovas A, Luquin Piudo R, García Ruiz-Espiga P, Burguera JA, Campos Arillo V, Castro A, et al. Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurol (English Ed)* [Internet]. 2014;29(4):230–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173580814000339>
33. Pubchem [Internet]. Ropinirole. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ropinirole#section=Top>
34. Pubchem [Internet]. Rotigotine. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rotigotine>
35. McCormack PL. Rasagiline: A review of its use in the treatment of idiopathic parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2014;28(11):1083–97.
36. Degli Esposti L, Piccinni C, Sangiorgi D, Nobili F, Buda S. Prescribing pattern and resource utilization of monoamine oxidase-B inhibitors in Parkinson treatment: comparison between rasagiline and selegiline. *Neurol Sci*. 2016;37(2):227–34.
37. Pubchem [Internet]. Selegiline. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/selegiline#section=Top>
38. Pubchem [Internet]. Rasagiline. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/rasagiline>
39. Deeks ED. Safinamide: First Global Approval. *Drugs*. 2015;75(15):1815–22.
40. Pubchem [Internet]. Safinamida. [cited 2017 Sep 4]. Available from: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Safinamide\\_mesylate#section=Top](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Safinamide_mesylate#section=Top)
41. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D, et al. Two-Year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(10):1273–80.
42. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord*. 2014;29(2):229–37.
43. Müller T. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs*. 2015;75(2):157–74.

44. Laurencin C, Danaila T, Broussolle E, Thobois S. Initial treatment of Parkinson's disease in 2016: The 2000 consensus conference revisited. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2016;172(8-9):512-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2016.07.007>
45. Pubchem [Internet]. Entacapone. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/entacapone#section=Top>
46. Pubchem [Internet]. Tolcapone. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tolcapone#section=Top>
47. Chaplin S. Opicapone : once-daily adjunctive therapy for Parkinson ' s disease. 2017;55-6.
48. Pinto R, Nunes T, Almeida L. Effect of 3 Single-Dose Regimens of Opicapone on Levodopa Pharmacokinetics , Catechol- O -Methyltransferase Activity and Motor Response in Patients With Parkinson Disease. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016;5(3):232-40.
49. Pubchem [Internet]. Opicapone. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/76966913#section=2D-Structure>
50. Devos D, Moreau C. Opicapone for motor fluctuations in Parkinson ' s disease. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):127-8.
51. Pereira NAL, Santos MMM. Antagonistas do receptor NMDA: Três décadas de evolução ao combate às doenças neurodegenerativas. *Química.* 2014;38:55-61.
52. Pubchem [Internet]. Amantadine. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/amantadine#section=Top>
53. Verhagen Metman L, Pal G, Slavin K. Surgical Treatment of Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2016;18(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-016-0432-3>
54. Farzanehfar P. Towards a Better Treatment Option for Parkinson's Disease: A Review of Adult Neurogenesis. *Neurochem Res* [Internet]. 2016;41(12):3161-70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-016-2053-3>
55. Kelberman MA, Vazey EM. New Pharmacological Approaches to Treating Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Curr Pharmacol Reports* [Internet]. 2016;2(6):253-61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40495-016-0071-0>
56. Dogaru G, Stanescu I. Treatment and rehabilitation in non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Balneo Res J.* 2014;5(4):188-92.
57. Pubchem [Internet]. Pimavanserin. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pimavanserin#section=Top>
58. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma J-A. Droxidopa in neurogenic orthostatic hypotension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(8):875-91.
59. Pubchem [Internet]. Droxidopa. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/droxidopa#section=Top>

60. Kumar A, Dahiya N. Management of Parkinson's disease : Current and future pharmacotherapy. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2015;750:74–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.01.030>
61. Oertel WH. Recent advances in treating Parkinson's disease. *F1000Research* [Internet]. 2017;6:260. Available from: <https://f1000research.com/articles/6-260/v1>
62. Park A, Stacy M. Istradefylline for the treatment of Parkinson ' s disease. 2012;111–4.
63. Dungo R, Deeks ED. Istradefylline : First Global Approval. 2013;875–82.
64. Kyowa Hakko Kirin [Internet]. Pipeline. 2017 [cited 2017 Jul 18]. Available from: [http://www.kyowa-kirin.com/research\\_and\\_development/pipeline/index.html](http://www.kyowa-kirin.com/research_and_development/pipeline/index.html)
65. Pubchem [Internet]. Istradefylline. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Istradefylline#section=2D-Structure>
66. Kondo T, Mizuno Y, Istradefylline J, Group S. A Long-Term Study of Istradefylline Safety and Efficacy in Patients With Parkinson Disease. 2015;38(2):41–6.
67. Mizuno Y, Kondo T. Adenosine A2A Receptor Antagonist Istradefylline Reduces Daily OFF Time in Parkinson's Disease. 2013;28(8):1138–41.
68. Kyowa Hakko Kirin [Internet]. News Release. 2016 [cited 2017 Jul 18]. Available from: [http://www.kyowa-kirin.com/news\\_releases/2016/pdf/e20161213\\_01.pdf](http://www.kyowa-kirin.com/news_releases/2016/pdf/e20161213_01.pdf)
69. Hauser RA, Olanow CW, Kieburtz KD, Pourcher E, Docu-axelerad A, Lew M, et al. Tozadenant ( SYN115 ) in patients with Parkinson's disease who have motor fluctuations on levodopa : a phase 2b , double-blind , randomised trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014;4422(14):1–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70148-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70148-6)
70. Perez-lloret S, Merello M. Two new adenosine receptor antagonists for the treatment of Parkinson ' s disease : istradefylline versus tozadenant. 2014;1–11.
71. Pinna A. Adenosine A2A Receptor Antagonists in Parkinson's Disease : Progress in Clinical Trials from the Newly Approved Istradefylline to Drugs in Early Development and Those Already Discontinued. 2014;455–74.
72. ACORDA Therapeutics [Internet]. Research & Development - Tozadenant. [cited 2017 Jul 21]. Available from: <https://www.acorda.com/products/research-development/tozadenant-syn115>
73. ClinicalTrials.gov [Internet]. A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Tozadenant as Adjunctive Therapy in Levodopa-Treated Patients With Parkinson's Disease Experiencing End of Dose "Wearing-Off." [cited 2017 Jul 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=tozadenant&rank=2>
74. Pubchem [Internet]. Tozadenant. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tozadenant#section=2D-Structure>

75. Disease PS, Lipp MM, Batycky R, Moore J, Leinonen M, Freed MI. Preclinical and clinical assessment of inhaled levodopa for OFF episodes in Parkinson ' s disease. 2016;1–11.
76. Lewitt PA, Hauser RA, Grosset DG, Stocchi F. A Randomized Trial of Inhaled Levodopa ( CVT-301 ) for Motor Fluctuations in Parkinson ' s Disease. *Mov Disord*. 2016;31(9):1356–1365.
77. Eliza M, Marta F, Fox RSH. Novel Levodopa Formulations for Parkinson ' s Disease. *CNS Drugs*. 2016;
78. Release N. Acorda Therapeutics [Internet]. New realease - Acorda Announces Positive Phase 3 Clinical Trial Results for CVT-301. 2017 [cited 2017 Jul 22]. Available from: [http://s1.q4cdn.com/271808180/files/doc\\_news/Acorda-Announces-Positive-Phase-3-Clinical-Trial-Results-for-CVT-301.pdf](http://s1.q4cdn.com/271808180/files/doc_news/Acorda-Announces-Positive-Phase-3-Clinical-Trial-Results-for-CVT-301.pdf)
79. Clinicaltrials.gov [Internet]. Efficacy and Safety Study of CVT-301 In Parkinson's Disease Patients With OFF Episodes (SPAN-PD™). [cited 2017 Jul 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240030>
80. Intec Pharma [Internet]. Pipeline - AP-CD/LD. [cited 2017 Jul 22]. Available from: <http://intecpharma.com/pipeline/ap-cld/>
81. Chaudhuri KR, Qamar MA, Rajah T, Loehrer P, Sauerbier A, Odin P, et al. Non-oral dopaminergic therapies for Parkinson ' s disease : current treatments and the future. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2016;(August):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npparkd.2016.23>
82. NeuroDerm [Internet]. Pipeline - ND0612L. [cited 2017 Jul 22]. Available from: <http://neuroderm.com/nd0612-for-moderate-pd/>
83. NeuroDerm [Internet]. Pipeline - ND0612H. [cited 2017 Jul 22]. Available from: <http://neuroderm.com/nd0650-for-severe-pd/>
84. Press D. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease : emerging treatments. 2013;1605–17.
85. Fox SH, Uk M, Metman LV, Nutt JG, Brodsky M, Factor SA, et al. Trial of Dextromethorphan / Quinidine to Treat Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease. 2017;32(6):893–903.
86. Avanir Pharmaceuticals [Internet]. Avanir Pharmaceuticals Announces Enrollment of First Patient in Study of AVP-923 for the Treatment of Levodopa Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease. 2013 [cited 2017 Jul 22]. Available from: <https://www.avanir.com/press/avanir-pharmaceuticals-announces-enrollment-first-patient-study-avp-923-treatment-levodopa>
87. Sublingual Apomorphine ( APL-130277 ) for the Acute Conversion of OFF to ON in Parkinson ' s Disease Methods Study Design. Vol. 31. 2016. p. 1366–72.
88. Sunovion [Internet]. Our Pipeline. [cited 2017 Jul 22]. Available from: <http://www.sunovion.us/research-and-development/pipeline.html>

89. Ohno Y, Shimizu S, Tokudome K, Kunisawa N, Sasa M. New insight into the therapeutic role of the serotonergic system in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.09.005>
90. Huot P, Sgambato-faure V, Fox SH, McCreary AC. Serotonergic approaches in Parkinson's disease: translational perspectives , an update. 2017;
91. Shimizu S, Ohno Y. Improving the Treatment of Parkinson's Disease: A Novel Approach by Modulating 5-HT1A Receptors. *Aging Dis*. 2013;4(1):1–13.
92. Acorda Therapeutics [Internet]. Research & Development - SYN120. [cited 2017 Aug 11]. Available from: <https://www.acorda.com/products/research-development/syn120>
93. Clinicaltrials.gov [Internet]. SYN120 a Dual 5-HT6/5-HT2A Antagonist Proof of Concept Study to Evaluate Its Safety, Tolerability and Efficacy in Parkinson's Disease Dementia. [cited 2017 Aug 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02258152?term=syn120&rank=1>
94. The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research [Internet]. Evaluating the Safety, Tolerability and Efficacy of SYN120 in Parkinson's Disease Dementia. 2014 [cited 2017 Aug 11]. Available from: [https://www.michaeljfox.org/foundation/grant-detail.php?grant\\_id=1342](https://www.michaeljfox.org/foundation/grant-detail.php?grant_id=1342)
95. Pubchem [Internet]. SYN120. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46220503#section=2D-Structure>
96. Prothena [Internet]. Pipeline - PRX002. [cited 2017 Aug 17]. Available from: <https://www.prothena.com/pipeline/prx002/>
97. Schenk DB, Koller M, Ness DK, Griffith SG, Grundman M, Zago W, et al. First-in-Human Assessment of PRX002 , an Anti- a-Synuclein Monoclonal Antibody , in Healthy Volunteers. 2017;32(2):211–8.
98. Prothena [Internet]. Press Release - Clinical Results Presented from Prothena's Phase 1b Study of PRX002/RG7935 Demonstrating Robust Antibody CNS Penetration and Significant Reduction of Free Serum Alpha-synuclein in Patients with Parkinson's Disease. 2017 [cited 2017 Aug 18]. Available from: <http://ir.prothena.com/releasedetail.cfm?releaseid=1019672>
99. Clinicaltrials.gov [Internet]. A Study to Evaluate the Efficacy of RO7046015 in Participants With Early Parkinson's Disease (PASADENA). 2017 [cited 2017 Aug 18]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03100149?term=03100149&rank=1>
100. Clinicaltrials.gov [Internet]. Single-Ascending Dose Study of BIIB054 in Healthy Participants and Early Parkinson's Disease. 2017 [cited 2017 Aug 18]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02459886>
101. Kallunki P, Fog K. Development of Passive Immunotherapies for Synucleinopathies. 2016;31(2):16–21.

102. Rogers MB. Alzforum [Internet].  $\alpha$ -Synuclein Antibodies Enter Phase 2, Sans Biomarker. 2017 [cited 2017 Aug 18]. Available from: <http://www.alzforum.org/news/conference-coverage/synuclein-antibodies-enter-phase-2-sans-biomarker>
103. Kingwell K. Zeroing in on neuro-degenerative  $\alpha$ -synuclein. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017;16(6):371–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2017.95>
104. Neuropore Therapies, Inc [Internet]. Alpha-synuclein (ASYN). [cited 2017 Aug 19]. Available from: <https://www.neuropore.com/programs/alpha-synuclein.htm>
105. ClinicalTrials.gov [Internet]. Phase 1 Study of NPT200-11 in Healthy Subjects. 2016 [cited 2017 Aug 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02606682?view=results>
106. Pietrobono D, Giacomelli C, MI T, Daniele S, Martini C. Inhibitors of protein aggregates as novel drugs in neurodegenerative diseases. 2017;2(3):1–5.
107. Neuropore Therapies, Inc [Internet]. Neuropore Announces Successful Completion of Phase I with its Lead Compound NPT200-11. 2016 [cited 2017 Aug 19]. Available from: <https://www.neuropore.com/media/news/neuropore-therapies-completes-phase-1-clinical-trials6430.htm>
108. Dolhun BR. Alpha-Synuclein : A Therapeutic Target and Potential Biomarker in Parkinson ' s Disease. 2016;38–40.
109. Voyager Therapeutics [Internet]. About Parkinson's Disease and VY-AADC01. [cited 2017 Aug 20]. Available from: <http://www.voyagertherapeutics.com/our-approach-programs/clinical-trials/>
110. Blits B, Petry H. Perspective on the Road toward Gene Therapy for Parkinson ' s Disease. 2017;10:1–8.
111. Voyager Therapeutics [Internet]. Voyager Therapeutics Announces Positive Interim Results from Phase 1b Trial of VY-AADC01 for Advanced Parkinson's Disease. 2016 [cited 2017 Aug 20]. Available from: <http://ir.voyagertherapeutics.com/phoenix.zhtml?c=254026&p=irol-newsArticle&ID=2228332>
112. Athauda D, Foltynie T. The ongoing pursuit of neuroprotective therapies in Parkinson disease. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.226>
113. Schwarzschild MA, Investigators TPSGS-P. Inosine to increase serum and CSF urate in Parkinson disease: A randomized, placebo-cotrolled trial. *JAMA Neurol*. 2014;71(2):141–50.
114. Clinicaltrials.gov [Internet]. Safety of Urate Elevation in Parkinson's Disease (SURE-PD). 2014 [cited 2017 Aug 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00833690>
115. Clinicaltrials.gov [Internet]. Study of Urate Elevation in Parkinson's Disease, Phase 3 (SURE-PD3). 2017 [cited 2017 Aug 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02642393>

116. Pubchem [Internet]. Inosine. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/inosine#section=Top>
117. Kang S, Cooper G, Dunne SF, Dusel B, Luan C, Surmeier DJ, et al. Ca V 1.3-selective L-type calcium channel antagonists as potential new therapeutics for Parkinson's disease. *Nat Commun* [Internet]. 2012;3:1146–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms2149>
118. Group PS, Disor- M, Society D. Phase II Safety , Tolerability , and Dose Selection Study of Isradipine as a Potential Disease-Modifying Intervention in Early Parkinson ' s Disease. 2013;28(13):1823–31.
119. Clinicaltrials.gov [Internet]. Parkinson's Disease Isradipine Safety Study. 2013 [cited 2017 Aug 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00753636>
120. Biglan KM, Oakes D, Lang AE, Hauser RA, Hodgeman K, Greco B, et al. A novel design of a Phase III trial of isradipine in early Parkinson disease ( STEADY-PD III ). 2017;360–8.
121. Clinicaltrials.gov [Internet]. Efficacy of Isradipine in Early Parkinson Disease. 2017 [cited 2017 Aug 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02168842>
122. Pubchem [Internet]. Isradipine. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/isradipine#section=Other-Identifiers>
123. Athauda D, Wyse R, Brundin P, Foltynie T. Is Exenatide a Treatment for Parkinson's Disease? 2017;7:451–8.
124. Fedele E, Ricciarelli R, Rebosio C. Glucagon-Like Peptide 1, Neuroprotection and Neurodegenerative Disorders. *J Biomol Res Ther*. 2016;5(3):3–5.
125. Aviles-olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, Djamshidian A, Ell P, Soderlund T, et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. 2013;123(6).
126. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-joseph M, Letchford D, Chowdhury K, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised , double-blind , placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2017;6736(17):1–12. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31585-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31585-4)
127. Clinicaltrials.gov [Internet]. Trial of Exenatide for Parkinson's Disease (EXENATIDE-PD). 2016 [cited 2017 Aug 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01971242>
128. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, Pelletier A, Zanatta D, Romenets SR, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease A randomized controlled trial. 2012;
129. R. Postuma, J. Anang, A. Pelletier, M. Moscovich, D. Grimes, A. Borys, S. Furtado, R. Munhoz, S. Cresswell, A. Moro, D. Hobson, L. Joseph AL. International Parkinson and Movement Disorder Society [Internet]. Caffeine as a Treatment for Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial (CaféPD) [Abstract]. 2017 [cited 2017 Jul 24]. Available from: <http://www.mdsabstracts.org/abstract/caffeine-as-a-treatment-for-parkinsons-disease-a-randomized-controlled-trial-cafedp/>

130. Roshan MHK, Tambo A, Pace NP. Potential Role of Caffeine in the Treatment of Parkinson's Disease. 2016;42–58.
131. Quik M, Perez XA, Bordia T. Nicotine as a Potential Neuroprotective Agent for Parkinson's Disease Development of Neuroprotective Agents for Parkinson's Disease Putative Neuroprotective Strategies for Parkinson's Disease Smoking Is Linked to Reduced Incidence of Parkinson's D. *Mov Disord*. 2012;27(8):947–57.
132. Barrow TR. Cell replacement therapy in Parkinson's disease. 2015;8:4–10.
133. Towns CR. The science and ethics of cell-based therapies for Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2017;34:1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.10.012>
134. Zhang J, Wang X, Li J, Huang R, Yu X, Dong C, et al. The Preclinical Research Progress of Stem Cells Therapy in Parkinson's Disease. 2016;2016.
135. International Stem Cell Corporation [Internet]. Pipeline. [cited 2017 Aug 25]. Available from: <http://internationalstemcell.com/pipeline/>
136. Barker RA, Parmar M, Kirkeby A, Bj A, Stem L, BMC A. Are Stem Cell-Based Therapies for Parkinson's Disease Ready for the Clinic in 2016? *J Park Dis*. 2016;6(October):57–63.
137. Clinicaltrials.gov [Internet]. A Study to Evaluate the Safety of Neural Stem Cells in Patients With Parkinson's Disease. 2017 [cited 2017 Aug 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02452723>
138. Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of  $\alpha$ -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2016;42(1):33–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/nan.12298>
139. Pubchem [Internet]. Melatonin. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Melatonin#section=Top>
140. Pubchem [Internet]. Clonazepam. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/clonazepam#section=Top>
141. Pubchem [Internet]. Doxepin. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/doxepin#section=Top>
142. Pubchem [Internet]. Rivastigmine. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/rivastigmine#section=Top>
143. Pubchem [Internet]. Paroxetine. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/paroxetine#section=Top>
144. Pubchem [Internet]. Venlafaxine. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/venlafaxine#section=Top>
145. Pubchem [Internet]. Nortriptyline. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/nortriptyline#section=Top>
146. Pubchem [Internet]. Desipramine. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/desipramine#section=Top>

147. Pubchem [Internet]. Donepezil. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/donepezil#section=2D-Structure>
148. Pubchem [Internet]. Midodrine. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/midodrine#section=Top>
149. Pubchem [Internet]. Quinidine. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/quinidine#section=Top>
150. Pubchem [Internet]. Dextromethorphan. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/dextromethorphan#section=Top>
151. The Pharmaceutical Journal [Internet]. Spotlight on medicines: exenatide. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <http://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/spotlight-on-medicines-exenatide/10970965.article>

# Anexos

## A1. Descrição dos seis estádios patológicos da doença de Parkinson

(138)

---

Stage 1	Initial development of LNs somewhere in ENS, PNS or CNS LNs and LBs in olfactory bulb and anterior olfactory nucleus LNs and LBs in dorsal motor nucleus of the vagal nerve, intermediate reticular zone Absence of symptoms; then a phase of prodromal symptoms, for example hyposmia, autonomic dysfunction
Stage 2	LNs in ENS, in peripheral parasympathetic and sympathetic nerves, and in peripheral autonomic ganglia LNs and LBs in medullary nuclei of the level setting system, for example lower raphe nuclei, locus coeruleus Hyposmia, autonomic dysfunction, for example gastrointestinal, urinary symptoms Disturbed sleep, parasomnias, mood changes
Stage 3	LNs and LBs in tegmental pedunculopontine nucleus and substantia nigra, pars compacta LNs in spinal cord centres reached by descending projections of level setting nuclei LNs and LBs in upper raphe nuclei, magnocellular nuclei of the basal forebrain, hypothalamic tuberomammillary nucleus LNs and LBs in central subnucleus of the amygdala Disturbed sleep and possible early phase motor dysfunction: asymmetric tremor, rigidity, hypokinesia
Stage 4	LNs and LBs in midline and intralaminar nuclei of the thalamus LNs and LBs in anteromedial temporal cortex (transentorhinal and entorhinal regions, hippocampal formation, plexus of LNs in the second sector of the Ammon's horn) Early phase motor dysfunction: tremor, rigidity, hypokinesia
Stage 5	LNs and LBs in superordinate cortical areas for regulation of autonomic functions LNs and LBs in high-order sensory association areas and prefrontal fields Late phase motor disability: fluctuation, falls, wheelchair bound or bedridden Cognitive impairment
Stage 6	LNs and LBs in first-order sensory association areas and premotor fields LNs and LBs in primary sensory and primary motor areas Late phase motor disability: fluctuation, wheelchair bound or bedridden Cognitive impairment, dementia

---

**A2. Dispositivo médico doseador dos microcomprimidos Flexilev®:  
MyFID (23)**



### A3. Bons candidatos a estimulação cerebral profunda (6)

#### **Good candidates**

- Adequate response to dopaminergic therapy
- Presence of on–off fluctuations
- Age < 70 yr<sup>84</sup>
- Dyskinesia impairing quality of life
- Medication-resistant tremor
- Reasonable cognitive function

#### **Borderline candidates\***

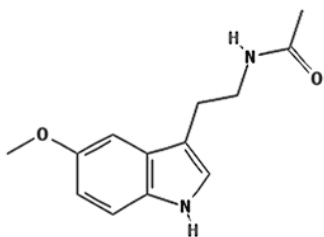
- Severe dyskinesia with a poor on–off dopaminergic response
- On–off fluctuations with moderate cognitive function
- On–off fluctuations with a poor on–off dopaminergic response
- Medication-resistant tremor with moderate cognitive dysfunction
- Medication-resistant tremor with a poor on–off dopaminergic response

#### **Poor candidates**

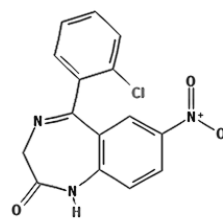
- Severe dementia
- Severe autonomic dysfunction
- Poor dopaminergic response
- Atypical parkinsonism (e.g., corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and Lewy body dementia)
- Unstable psychiatric disease
- Absence of a dedicated caregiver

\*The risks and benefits of deep brain stimulation must be carefully weighed by a multidisciplinary team.

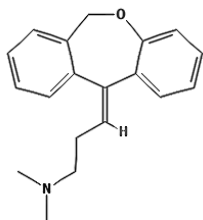
**A4. Estruturas químicas dos fármacos utilizados no tratamento dos distúrbios do sono (139–142)**



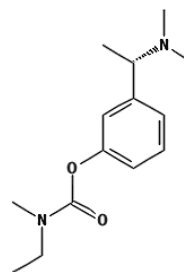
Melatonina



Clonazepam

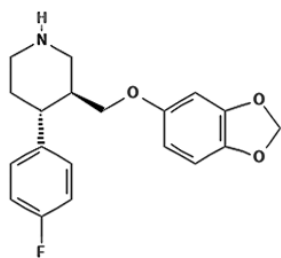


Doxepina

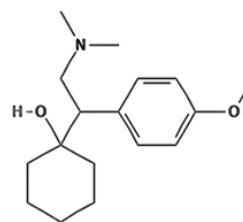


Rivastigmina

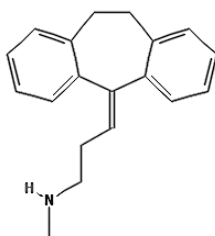
**A5. Estruturas químicas dos fármacos utilizados no tratamento da depressão (143–146)**



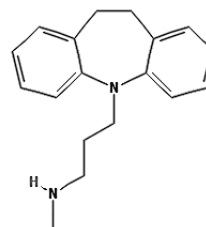
Paroxetina



Venlafaxina

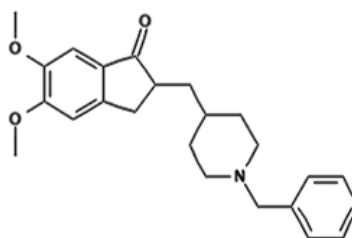


Nortriptilina

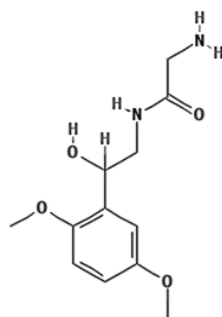


Desipramina

**A6. Estrutura química do donepezilo (147)**

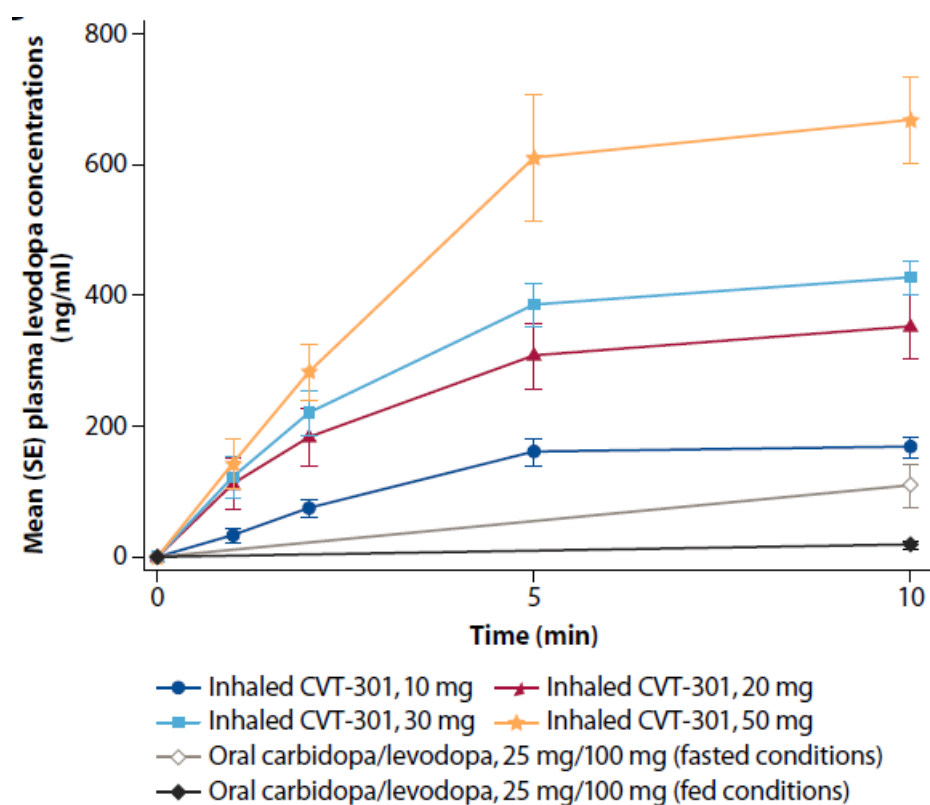


### A7. Estrutura química da midodrina (148)

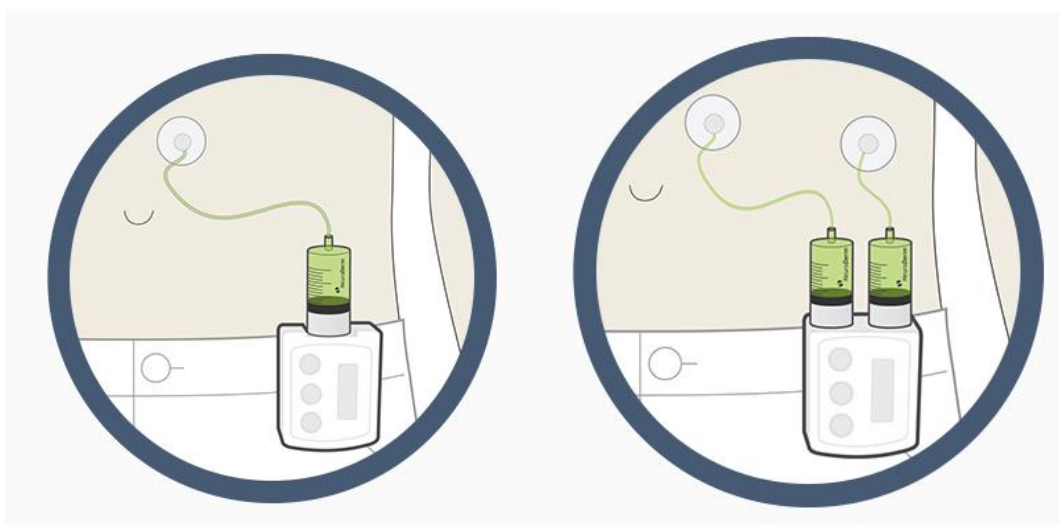


### A8. Concentração plasmática de Levodopa em indivíduos saudáveis após 10 minutos da administração de CVT-301 ou Levodopa oral.

(75)



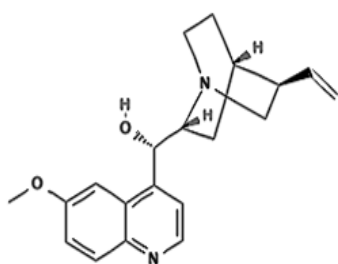
**A9. Sistema de bomba do ND0612L e ND0612H (82,83)**



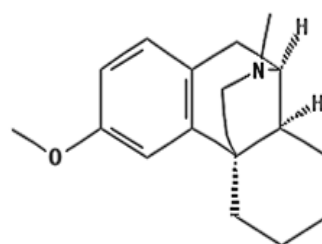
ND0612L

ND0612H

**A10. Estruturas químicas do AVP-923 (149,150)**

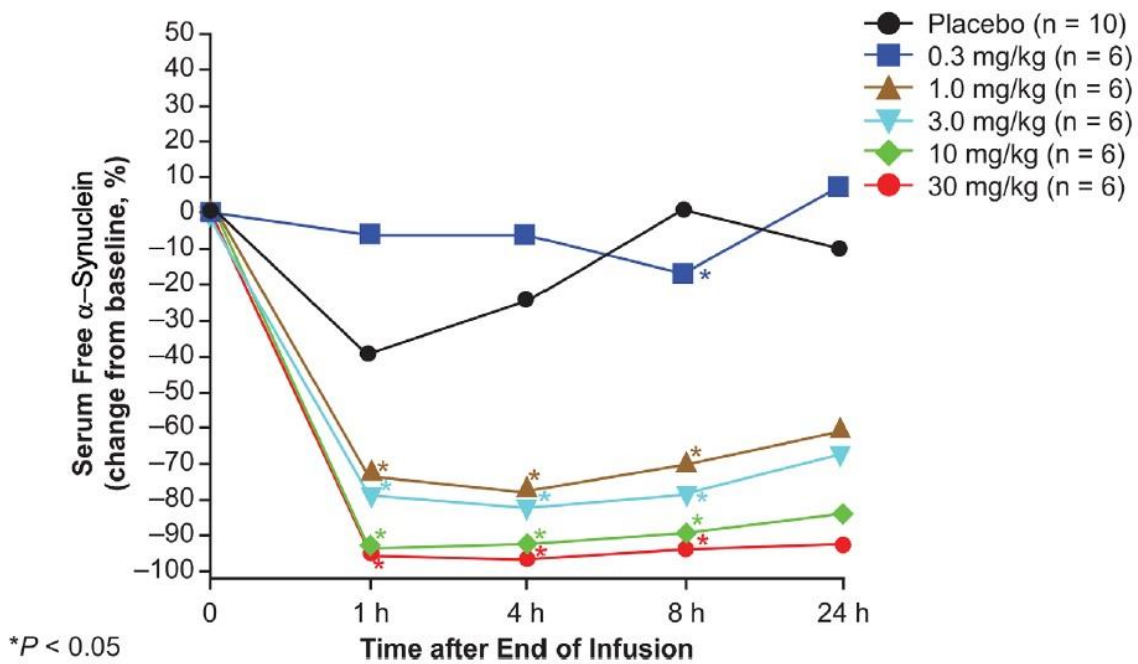


Quinidina



Dextrometorfano

**A11. Farmacodinamia do PRX002: alteração dos níveis séricos de alfa-sinucleína após administração de uma única dose de PRX002.**



**A12. Estrutura química do Exenatido (151)**

