

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



**Plantas e produtos de origem vegetal no tratamento
da doença de Parkinson.**

Ana Carolina Rodrigues Moura

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença Trindade
dos Santos Serrano, Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Plantas e produtos de origem vegetal no tratamento da doença de Parkinson.

Ana Carolina Rodrigues Moura

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença Trindade
dos Santos Serrano, Professora Auxiliar

2021

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

A Universidade de Lisboa tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor

Resumo

A doença de Parkinson (DP) foi descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817. Desde a descoberta da dopamina como neurotransmissor na década de 1950, a pesquisa sobre a DP gerou um corpo rico e complexo de conhecimento, revelando que a DP é uma doença multifatorial relacionada à idade, influenciada por fatores genéticos e ambientais.

A prevalência da DP é cerca de 1% em pessoas com mais de 65 anos. Normalmente começa entre os 40 e 70 anos e é muito raro abaixo dos 20. Se a DP começar antes dos 20 anos, é considerada como DP de início jovem e tem uma patologia diferente de outros tipos de DP, muito provável de ser hereditária ou devido à doença de Wilson ou doença de Huntington. A DP é mais prevalente em homens do que em mulheres em uma proporção de 3:2 (Postuma et al. 2015).

A DP é uma doença neurodegenerativa, crônica e progressiva associada a um déficit da função motora. Esta doença caracteriza-se por rigidez muscular, tremor em repouso, bradicinesia, instabilidade postural e, nalguns casos, perturbações psiquiátricas e cognitivas. A maioria dos casos de DP não tem causa definida (doença de Parkinson idiopática). No entanto estudos mais recentes têm demonstrado, que numa mesma família a probabilidade de surgir a doença de Parkinson duplica ou triplica de uma geração para a seguinte ou que esta pode ocorrer através da predisposição genética de alguns indivíduos ao serem expostos a determinados agentes (neurotoxinas, fármacos, vírus) e ainda por acidente vascular cerebral. Dado que a doença de Parkinson atualmente não tem cura, os objetivos do tratamento passam por controlar os sintomas da patologia. No que diz respeito ao tratamento farmacológico este passa sobretudo pelo recurso a fármacos classificados como agonistas da dopamina, inibidores da MAO B, agentes anticolinérgicos, inibidores da COMT, amantadina e, por último, a levodopa, sendo esta a terapêutica farmacológica de destaque nesta patologia. No que diz respeito ao tratamento e/ou prevenção desta patologia com recurso à fitoterapia (produtos naturais à base de plantas, extratos) há autores que têm descrito a utilidade de recorrer a esta alternativa com o fim de complementar com a terapêutica farmacológica geralmente utilizada nesta patologia. No trabalho proposto irá ser feita uma revisão sobre as plantas medicinais usadas na doença de Parkinson, bem como o papel do farmacêutico na doença e na terapêutica.

Palavras-chave: Parkinson, neurónios dopaminérgicos, tremor, levodopa, fitoterapia

Abstract

Parkinson's disease (PD) was first described by James Parkinson in 1817. Since the discovery of dopamine as a neurotransmitter in the 1950s, research into PD has generated a rich and complex body of knowledge, revealing that PD is a age-related multifactorial disease influenced by genetic and environmental factors. The prevalence of PD is about 1% in people over 65 years of age. It usually starts between 40 and 70 years old and is very rare under 20. If PD starts before age 20 years old, is considered young-onset PD and has a pathology different from other types of PD, most likely to be hereditary or due to Wilson's disease or Huntington's disease.

PD is more prevalent in men than in women at a ratio of 3: 2 (Postuma et al. 2015). PD is a chronic and progressive neurodegenerative disease associated with a deficit in motor function. This disease is characterized by muscle rigidity, resting tremor, bradykinesia, postural instability and, in some cases, psychiatric and cognitive disorders. Most cases of PD have no definite cause (idiopathic Parkinson's disease). However, more recent studies have shown that, in the same family, the probability of developing Parkinson's disease doubles or triples from one generation to the next or that this can occur through the genetic predisposition of some individuals when exposed to certain agents (neurotoxins, drugs, viruses) and also by stroke. Since Parkinson's disease currently has no cure, the goals of treatment are to control the symptoms of the pathology. With regard to pharmacological treatment, this mainly involves the use of drugs classified as dopamine agonists, MAO B inhibitors, anticholinergic agents, COMT inhibitors, amantadine and, finally, levodopa, which is the leading pharmacological therapy in this pathology. With regard to the treatment and/or prevention of this pathology using herbal medicine (natural herbal products, extracts) there are authors who have described the usefulness of using this alternative in order to complement the pharmacological therapy generally used in this pathology. The proposed work will review the medicinal plants used in Parkinson's disease, as well as the role of the pharmacist in the disease and its therapy.

Keywords: Parkinson, rigidity, tremor, levodopa, herbal medicine

Lista de Abreviaturas:

AADC- Aminoácido Descarboxilase

2-AG- 2-Araquidonil Glicerol

ATP- Adenosine triphosphate

ATP13A2- ATPase do tipo 13A2

AUC- Area Under the Curve

Bcl-2- B-Cell Lymphoma 2

Bcl-xl- B-Cell Lymphoma-extra large

BDNF- Brain-derived Neurotrophic Factor

CA1- Neurónios piramidais do hipocampo

CB1- Recetor Canabinoide tipo 1

CB2- Recetor Canabinoide tipo 2

COMT- Catechol-O-metiltransferase

COX- Cicloxigenase

DAT- Dopamine Active Transporter

DATATOP- Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism

DMT- N, N- Dimethyltryptamine

DMT1- Divalent Metal Transporter 1

DNA- Deoxyribonucleic Acid

ESC- Embryonic Stem Cell

FDOPA-PET18F-dihydroxyphenylalanine - positron emission tomography

GBA- Glucocerebrosidase

GDNF- Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor

GSH- Glutathione

hESC- Human Embryonic Stem Cell

hiNs- Interspecific hybrid cell lines

hiNSCs- Human Induced Neural Stem Cells

hiPSCs- Human Induced Pluripotent Stem Cells

5-HT 2B- Recetor 2B 5-Hidroxitriptamina

5-HT- 5-Hidroxitriptamina

IFN- γ - Interfer α -gama

MAO-A – Inibidor da Monoamino oxidase A

iNOS- Inducible Nitric Oxide Synthase

IP6- \acute{A} cido mio-inositol Hexafit \acute{o} rico (acido fitico)

JNK- (c-Jun N-terminal Kinases)

LPS- Lipopolissac \acute{a} ridos

LRRK-2- Leucine-rich repeat Kinase 2

MAO – Monoamino Oxidase

MAO B – Monoamino Oxidase B

MEF2- Myocyte Enhancer Factor-2

MEF2CA- Myocyte Enhancer Factor 2ca

MES23.5- Dopaminergic Cell Line

MG132- (Benziloxicarbonil) leucinilleucinilleucinal

MPP+ - 1-methyl-4-phenylpyridinium

MPTP- 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

nAChRs- Nicotinic Acetylcholine Receptors

Nfr2- Nuclear Factor-like 2

NGF- Nerve Growth Factor

NMDA- N-Metil-D-Aspartato

Nurr1- Nuclear Receptor Related 1 Protein

6-OHDA- 6-Hydroxydopamine

PARK2- Prote \acute{i} na do Parkinson 2

PARK7- Proteína do Parkinson 7

PC12- Pheochromocytoma Cells

PET- Positron Emission Tomography

PI3K/Akt- Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase/ protein kinase B

PINK1- PTEN Induced Putative Kinase 1

REM- Rapid Eye Movement

SH-SY5Y- Linhagem Celular de Neuroblastoma

SIRT1- NAD-dependent Deacetylase Sirtuin-1

SK-N-SH- Células de Neuroblastoma

SNC- Sistema Nervoso Central

STRIDE-PD- STalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation for People with Parkinson's Disease

TH - Tirosina-hidroxilase

TRPV1- Transient Receptor Potential Vanilloid

TSG- 2,3,4',5-tetrahydroxystilbene-2-O-β-d-glucoside

UK- United Kingdom

1	Sumário	
1.	Introdução.....	12
2.	Fisiopatologia da Doença de Parkinson	13
3.	Função mitocondrial anormal e estresse oxidativo	14
4	Etiologia da Doença de Parkinson	15
5	Sintomas	18
5.1	Sintomas Motores	18
5.2	Sintomas Sensitivos	18
5.3	Sintomas Disautonómicos	18
5.4	Sintomas Psiquiátricos	18
5.5	Outros Sintomas	19
6	Progressão da Doença Consoante os Diferentes Estágios.....	20
6.1	Estágios 1 e 2.....	20
6.2	Estágios 3 e 4.....	21
6.3	Estágios 5 e 6.....	21
7.	Diagnóstico Clínico da Doença de Parkinson	22
8.	Tratamento Farmacológico na Doença de Parkinson.....	23
8.1	Levodopa	24
8.2	Inibidores da MAO-B	28
8.3	Anti-colinérgicos.....	29
8.4	Agonistas da dopamina	29
8.5	Inibidores da COMT.....	31
8.6	Amantadina.....	32
9.	Fitoterapia na Doença de Parkinson	32
9.1	Utilização da Fitoterapia como Monoterapia	32
9.2	Utilização da Fitoterapia como Terapia Adjuvante	33
9.3	Efeitos Adversos	33
10.	Classificação química dos compostos naturais com atividade anti-Parkinson.....	33
10.1	Estilbenoides	33
10.2	Flavonoides	34
10.3	Catecóis	35
10.4	Fenilpropanoides e linhanos	36
10.5	Glicosídeos feniletanoides	36
10.6	Terpenos.....	36
10.7	Alcaloides (Nicotina)	37

10.8	Ácido Fítico	37
10.9	Sulforafano.....	39
11-	Produtos à Base de Plantas Utilizados na Doença de Parkinson.....	40
11.1	Acanthopanax.....	40
11.2	Alpinia	41
11.3	Astragalus	41
11.4	Camellia.....	41
11.5	Cannabis sativa.....	42
11.6	Cassia.....	45
11.7	Chrysanthemum	45
11.8	Cistanche	46
11.9	Fraxinus.....	46
11.10	Gastrodia.....	46
11.11	Gengibre (<i>Zingiber officinale</i> Roscoe)	47
11.12	Gingko	47
11.13	Ginseng.....	48
11.14	Gynostemma	48
11.15	Hypericum.....	49
11.16	Ligusticum.....	49
11.17	Mucuna.....	49
11.18	Paeonia	51
11.19	Panax	51
11.20	Piper.....	52
11.21	Poligala	53
11.22	Polygonum.....	53
11.23	Psoralea	53
11.24	Pueraria.....	53
11.25	Rhodiola	54
11.26	Salvia	54
11.27	Scutellaria	54
11.28	Trypterygium.....	55
12.	Patentes que contêm formulações com misturas de extratos	55
12.1	Ayahuasca	56
13.	Conclusões Finais	57
14	.Bibliografia	60

Índice de Figuras:

Figura 6.3.1-Alterações interneurais causadas pela doença de Parkinson	21
Figura 10.1- Estruturas exemplificativas pertencentes aos diferentes grupos de compostos	40

Índice de tabelas:

Tabela 11.5.1- Efeito da utilização de Cannabis sativa nos sintomas gerais da doença de Parkinson	44
Tabela 11.5.2- Efeito da utilização de Cannabis sativa nos tremores característicos da doença de Parkinson	44
Tabela 11.5.3- Efeito da utilização de Cannabis sativa na bradicinesia característica da doença de Parkinson	44
Tabela 11.5.4- Efeito da utilização de Cannabis sativa na rigidez característica da doença de Parkinson	44
Tabela 12.1- Efeitos terapêuticos das diversas plantas estudadas na Doença de Parkinson	55

1. Introdução

A prevalência de DP é de quase 160 pessoas por 100.000 habitantes e sua incidência é de cerca de 20 pessoas por 100.000 habitantes. A prevalência e a incidência da doença aumentam com a idade, de modo que aos 70 anos a prevalência é de quase 550 pessoas por 100.000 e a incidência é de 120 pessoas por 100.000. Fatores como trauma, excesso de trabalho, exposição à frieza, personalidade inflexível e estresse são considerados os fatores predisponentes; no entanto, isso ainda não foi definitivamente comprovado ⁽¹⁾. A DP caracteriza-se, entre outros sintomas, por bradicinesia, rigidez, tremores a nível postural e também em repouso. Além disto, também possui vários sintomas a nível mental e sensorial. É de difícil diagnóstico mas verifica-se que os doentes têm uma perda progressiva de neurónios a nível da substância *nigra*, acompanhados por acumulação de uma proteína (α -sinucleína) a nível da medula, tronco e córtex cerebral. Esta doença provoca alterações em vários sistemas de neurotransmissores, entre eles, a nível serotoninérgico, noradrenérgico, colinérgico e especialmente, dopaminérgico ⁽²⁾. Em estudos foi demonstrada uma proporcionalidade inversa entre fumar e beber café e o risco de desenvolver DP. Isto porque a cafeína e a nicotina aumentam a libertação da dopamina a nível estriatal. Além disso, no caso da nicotina, a enzima MAO (monoamino oxidase) encontra-se inibida no cérebro dos fumadores, o que é benéfico nesta patologia, dado que a MAO pode aumentar o *stress* oxidativo ⁽³⁾.

Mulheres na fase pós-menopausa que não tomem medicação de substituição hormonal e em homens e mulheres que não ingiram ou ingiram muito pouca cafeína, a probabilidade de desenvolvimento da doença aumenta em 25%. Como já referido, isto está relacionado com a capacidade estimulante destas substâncias no processo de libertação de dopamina ⁽³⁾

1. Fisiopatologia da Doença de Parkinson

Foi no ano de 1912 que foram descritos pela primeira vez os corpos de inclusão como sinal de DP, por Friedrich Heinrich Lewy, designando-se por este motivo, corpos de Lewy. Se fizeram muitas mais descobertas relacionadas desde então e, atualmente, sabe-se que estes corpos são agregados constituídos por α -sinucleína e ubiquitina, que se localizam no interior dos neurónios. Apenas em 2007 se esclareceu que estes corpos não causam a doença em si mas sim os seus sintomas ⁽⁴⁾. Sabe-se que a DP é uma doença neurodegenerativa e progressiva que está associada a vários distúrbios motores e debilitantes, incluindo bradicinesia, rigidez muscular, tremor de repouso e desequilíbrio. A DP é patologicamente caracterizada por degeneração lenta e gradual de neurónios dopaminérgicos no SN compacto que leva a uma diminuição no nível de dopamina no estriado, núcleos com cauda e putâmen ⁽⁵⁾. A perda progressiva de neurónios dopaminérgicos nos complexos basais é o achado patológico mais importante no cérebro de pacientes com DP. A destruição desses neurónios resulta na redução do neurotransmissor dopamina nessa área. Depois que 50-60% dos neurónios dopaminérgicos são degradados e os níveis de dopamina no corpo estriado diminuem em cerca de 80-85%, os sintomas da doença aparecem. Em 82 a 100% dos casos, os depósitos dos corpos de Lewy encontram-se em vários núcleos aminérgicos localizados em regiões subcorticais e medulares, bem como no córtex cerebral e na cadeia ganglionar simpática ⁽²⁾. O mecanismo molecular

exato da degradação dos neurônios dopaminérgicos e a incidência de DP não são claros; no entanto, estudos têm mostrado que o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial provavelmente desempenham um papel importante na patogênese da DP.

Atualmente, sabe-se também que não é apenas a perda neuronal a nível do sistema dopaminérgico, a responsável pelo aparecimento sintomático característico desta patologia. Por exemplo, a nível do sistema noradrenérgico, verifica-se que existe perda de neurónios pigmentados que pode ir de 50 a 80%, havendo também diminuição da função destes. A nível serotoninérgico, por sua vez, observa-se uma perda neuronal a nível do núcleo dorsal, que se estima que seja aproximadamente 57,8%, havendo também perda a este nível no sistema colinérgico, em cerca de 50-60% ⁽²⁾.

Por fim, no sistema dopaminérgico, a degeneração afeta essencialmente as vias nigroestriatal, mesolímbica e mesocortical, sendo que este mesmo dano nas duas últimas pode ser confirmado se existir 36-55% de perda a nível neuronal, na área tegmental ventral. A nível da substância *nigra*, a perda de neurónios pigmentados ronda os 50 a 85%. Esta perda está interligada com a redução quer de ácido homovanílico como também de dopamina, estando ainda relacionada com a atividade da enzima tirosina-hidroxilase (TH) ⁽²⁾.

Segundo os estudos de Braak et al. (2003), a doença inicia-se no plexo autonómico gástrico de Meissner e também nas terminações neurais olfatórias e a partir destes locais progride depois para o tronco cerebral, com maior incidência a nível do mesencéfalo, nos núcleos glossofaríngeos, nos núcleos dorsais do vago, na área intermédia e no núcleo olfatório. A partir daí, as zonas de propagação incluem a zona dos núcleos da rafe, passando pela zona compacta da substância *nigra* e por fim atingindo as áreas prosencefálicas a nível do mesocórtex temporal e as áreas de associação do neocórtex, terminando nas áreas pré-motora e motora ⁽⁶⁾

2. Função mitocondrial anormal e estresse oxidativo

O aumento do estresse oxidativo frequentemente leva a uma diminuição nas vias antioxidantes, como a glutatona (GSH) e a superóxido dismutase (SOD), resultando em consumo alterado de oxigênio e homeostase redox perturbada. A disfunção mitocondrial resulta na produção de um grande número de espécies reativas de oxigênio, causando dano oxidativo aos componentes celulares, incluindo telômeros. Na verdade, o estresse oxidativo acelera o encurtamento dos telômeros, e os antioxidantes podem reverter esse fenótipo. Embora o comprimento do telômero (TL) tenha sido frequentemente especulado como um fator prognóstico para várias doenças, incluindo DP, ainda não está claro se o TL mostra alguma correlação com o estado patológico. O acúmulo de evidências sugere que na DP, a função do complexo mitocondrial I diminui parcialmente. Aproximadamente 100% do oxigênio molecular é consumido pela mitocôndria durante a respiração celular, e poderosos oxidantes, incluindo peróxido de hidrogênio e radicais superóxidos, são produzidos como subproduto. A produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) aumenta ao inibir o complexo mitocondrial I, que pode produzir radicais hidroxila tóxicos ou reagir com o óxido nítrico e produzir peroxinitritos. Essas moléculas podem danificar os ácidos nucleicos, proteínas e lipídios, reagindo com os ácidos nucleicos. Uma dessas lesões pode ocorrer na cadeia de transporte de

elétrons, o que pode levar a danos mitocondriais e à formação de ROS que, por sua vez, podem aumentar o dobramento inadequado de proteínas ⁽⁷⁾. Muitas pesquisas também sugeriram que ROS desempenha um papel na degeneração de neurônios dopaminérgicos nos tecidos cerebrais de pacientes com DP (figura 1) Níveis elevados de peroxidação lipídica, depleção de glutatona e aumento na oxidação de proteínas são observados nos tecidos cerebrais de pacientes com DP. A oxidação da dopamina leva à formação da dopamina quinona, que pode alterar diretamente as proteínas. Em pessoas saudáveis, existem mecanismos que evitam que as células se dobrem e se acumulem. Por exemplo, essas proteínas são colhidas pelo sistema lisossomal e ubiquitina-proteassoma, bem como certas chaperones podem corrigir essas dobras. Foi sugerido que a função mitocondrial defeituosa causa a morte de neurônios dopaminérgicos em idades avançadas. A oxidação de RNA e DNA de proteínas e lipídios de membrana é um dos fatores importantes para a função mitocondrial defeituosa. A oxidação altera a estrutura de muitas enzimas e, assim, reduz sua tendência a substratos ou coenzimas.

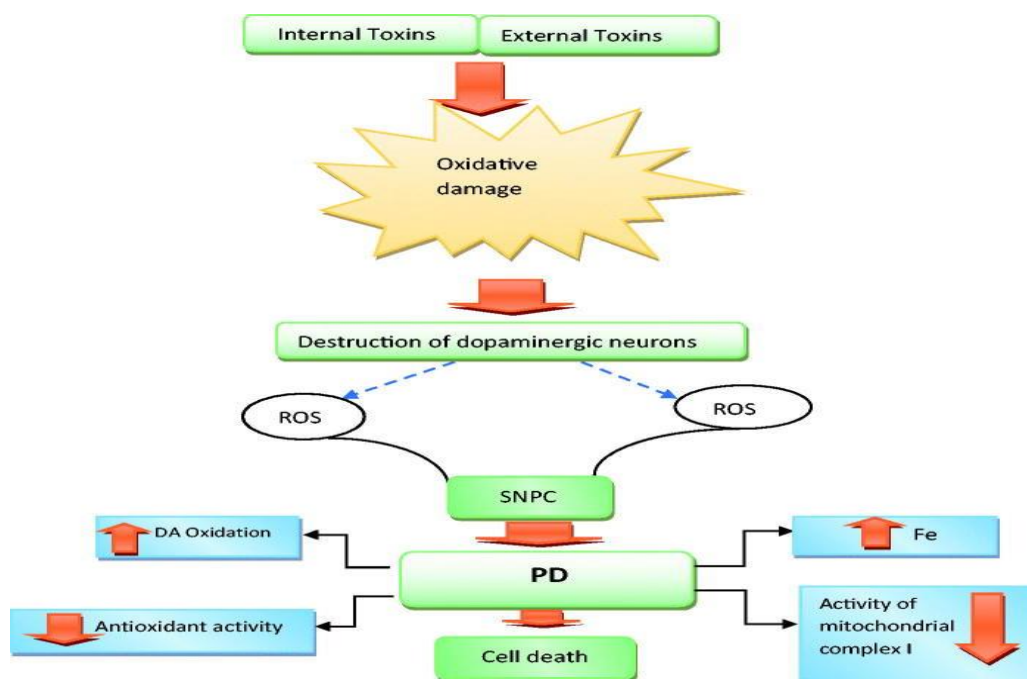


Figura 1.

Fatores que contribuem para o estresse oxidativo e, em última análise, a morte celular neuronal na DP. (<https://europepmc.org/article/med/31141426#figures-and-tables>)

4 Etiologia da Doença de Parkinson

Atualmente considera-se que a DP é de natureza idiopática, apesar de doentes que possuam parentes de primeiro grau com DP têm duas a três vezes mais possibilidades de desenvolver a doença. Há autores que defendem, ainda, que a principal causa é o contacto de indivíduos com agentes tóxicos e que possuam pré-disposição para esta doença ⁽²⁾.

A abordagem que sugere que a doença é hereditária começou ainda no século XIX, quando Gowers verificou que cerca de 15% dos doentes que eram doentes de Parkinson apresentavam casos de familiares na mesma situação ou com sintomas da doença. Já mais tarde Mjõnes (1950) sugeriu que esta doença seria autossômica dominante (60% de penetração), ao estudar casos dentro da mesma família ⁽²⁾.

Muitos outros testes tendo como alvo a confirmação de tais citações foram levados a cabo e atualmente ainda não existem muitos genes que se confirmem como causadores da DP hereditária. Apesar disto, é fulcral referir que existe elevada concordância entre pares heterozigóticos e monozigóticos quando a doença é diagnosticada depois dos 50 anos. Outros estudos, com FDOPA-PET (18F-dihydroxyphenylalanine - positron emission tomography) demonstraram também que gémeos monozigóticos com a forma latente da doença apresentam maior perda a nível dopaminérgico, quando comparados a gémeos heterozigóticos, o que apoia a causa hereditária da doença ⁽²⁾.

Os estudos feitos ao longo dos anos apontam para sete genes que podem estar associados ao aparecimento da DP, sendo eles, *LRRK-2* (Leucine-Rich Repeat Kinase 2), *Parkin*, *PINK1* (PTEN-induced putative kinase 1), cuja função não se encontra bem estabelecida, *DJ-1*, *ATP13A2* (ATPase do tipo 13A2), *GBA* (glucocerebrosidase) e α -sinucleína ⁽³⁾.

Existem até à data seis mutações patogénicas identificadas em *LRRK-2*, que consiste numa cinase que codifica a proteína dardarina. A mais comum destas mutações é Gly2019Ser (substituição no codão 2019 de uma glicina por uma serina) ⁽⁸⁾, que tem uma frequência de 1% nos casos de DP esporádica e 4% no caso dos doentes com DP hereditária. Esta mutação é assim bastante comum: um terço dos doentes diagnosticados com DP na população dos árabes do Norte de África, constituindo também 28% dos casos na população de judeus Ashkenazi, estando também presente na população Portuguesa. Esta mutação apresenta-se com os sinais característicos da DP idiopática, no entanto, verifica-se que os doentes têm menos probabilidade de desenvolver demência, além de que o risco de desenvolver a DP com menos de 60 anos é apenas de 28%, aumentando, no entanto, para 74%, aos 79 anos de idade ⁽³⁾.

No que diz respeito à α -sinucleína verifica-se a existência de três mutações *missense* (A30P, E46K e A53T), que estão ligadas a formas dominantes de DP. Verificou-se ainda em estudos que esta proteína em nada está associada ao aparecimento da doença na forma esporádica, sendo que as semelhanças descritas nos seus mecanismos têm apenas que ver com o facto de, no caso da doença esporádica, esta ter a si associado o aparecimento dos corpos de Lewy, que são na sua maioria constituídos por α -sinucleína ⁽⁹⁾.

Pode também surgir o caso de a mutação ser uma multiplicação do gene codificante da α -sinucleína. Nesta situação o fenótipo é também autossômico dominante. Estudos levados a cabo para inferir as alterações em termos fenotípicos, levaram a concluir que no caso de pessoas com duplicação do gene, a doença aparecia perto dos 48 anos, ao passo que pessoas com quatro cópias do gene tinham a doença por volta dos 38 anos, ou seja, quanto maior a expressão em termos de α -sinucleína, mais tendência terá o indivíduo em manifestar a doença numa idade mais jovem ⁽⁹⁾.

Quanto a *DJ-1*, *parkin*, *PINK1* e *ATP13A2*, estes sofrem mutações de perda de função maioritariamente, causando parkinsonismo a nível hereditário recessivo, cujo aparecimento surge geralmente com menos de 40 anos ⁽³⁾.

As mutações a nível do gene *parkin* são as segundas mais comuns, sendo que as dos outros três genes são bastante raras. No caso de *parkin*, este verifica-se ser responsável por um parkinsonismo recessivo. O doente apresenta os sintomas clássicos mas tem melhores resultados na resposta à terapêutica com levodopa, apresentando também sintomas menos graves relativamente às distonias e aos distúrbios do sono. A nível de alterações patológicas verifica-se, por sua vez, uma perda dos neurónios dopaminérgicos na substância *nigra pars compacta*. Até à atualidade não se encontra bem estabelecido qual o mecanismo responsável por esta perda ⁽⁹⁾.

Já nas mutações em *DJ-1*, verificam-se mutações de mudança de local de *splicing*, deleções, mutações *missense* e truncadas, estando ligadas a um parkinsonismo do tipo autossómico recessivo. Ainda pouco se sabe atualmente acerca das funções de *DJ-1*, no entanto, nos estudos elaborados apurou-se que a perda de função ou função reduzida de *DJ-1* desencadeia o aparecimento de doenças relacionadas com o *stress* oxidativo, como por exemplo, a DP, podendo então inferir-se que esta proteína tem capacidades neuroprotetoras ⁽⁹⁾.

As mutações em *PINK1*, tal como as anteriores, estão também relacionadas com a forma de parkinsonismo autossómico recessivo. Pouco se sabe acerca da importância de *PINK1*, no entanto, em estudos com neuroblastomas nos quais se colocou estes em contacto com um inibidor proteossómico, MG132, verificou-se que os neuroblastomas com capacidade de produzir *PINK1* sem ser mutado conseguiram resistir à citotoxicidade com sucesso, ao passo que os neuroblastomas com capacidade de produzir *PINK1* mutado não resistiram a esta mesma toxicidade, sendo que, se pode assim estabelecer que uma mutação em *PINK1* torna os neurónios dopaminérgicos mais suscetíveis a lesões ⁽⁹⁾.

Por fim, uma perda de função a nível homocigótico de *GBA* sabe-se atualmente que causa aparecimento de doença de Gaucher, verificando-se que a perda de função a nível heterocigótico favorece o aparecimento da doença de Parkinson. Ainda não se encontra bem estabelecida esta relação, no entanto, verifica-se igualmente que as pessoas que desenvolvem a doença de Gaucher e sobrevivem até à idade adulta, apresentam corpos de Lewy a nível cerebral e conseqüentemente, doença de Parkinson. Isto faz-se sentir mais na população de judeus Ashkenazi. Nesta população com doença de Parkinson, 30% deve-se a uma mutação do *LRRK-2*, como já mencionado, ou de *GBA*. Já no Reino Unido, verifica-se que 4% dos doentes de Parkinson a apresenta devido à mutação em *GBA* ⁽³⁾.

Convém referir que existe alguma especulação acerca de *LRRK-2*, *GBA* e α -sinucleína partilharem a mesma via bioquímica e que a mesma tem bastante importância no processo patogénico. No entanto, ainda não se apurou se esta mesma via está associada a outros mecanismos importantes a nível do corpo humano como a excitotoxicidade do glutamato, o *stress* oxidativo, disfunções a nível da mitocôndria e apoptose, pelo que são necessários mais estudos para se apurar a importância desta via bioquímica e a sua respetiva implicância noutros processos importantes a nível bioquímico ⁽³⁾.

5 Sintomas

5.1 Sintomas Motores

Os sintomas mais característicos a nível do sistema motor, são os tremores. Os tremores podem ser tanto posturais como em repouso. Estes últimos têm frequência entre 4 e 6 Hz e ocorrem especialmente a nível dos membros superiores. Geralmente, os tremores posturais não ocorrem isoladamente, no entanto, nestes casos, este tipo de tremores são indistinguíveis dos essenciais. Existe também a situação da não presença de tremores, sendo que nestes casos o doente em causa é classificado como acinético-rígido ⁽²⁾⁽³⁾.

A bradicinéia, por sua vez, é também bastante característica, sendo ela a responsável por alguns dos sintomas da DP, a destacar, a diminuição da frequência em que o doente pestaneja, fala e ainda os movimentos arrastados em marcha acompanhados estes últimos por desequilíbrio a nível postural e hipomímia facial. Um dos principais sintomas constitui a rigidez sendo problemática especialmente a nível da deglutição, ficando o doente bastante comprometido devido a isto, em especial em estados mais avançados desta patologia. Além disso, toda a musculatura estriada encontra-se também comprometida por esta rigidez ^{(2),(3),(10)}.

O diagnóstico para a DP pode ser efetuado através da observação dos sintomas supra-mencionados de forma progressiva, sem nenhuma causa associada. Este fator, associado a uma boa resposta aquando do tratamento com levodopa, constituem bons indicadores de que de facto se está na presença da patologia ⁽²⁾.

5.2 Sintomas Sensitivos

De entre os sintomas sensitivos é de destacar a dormência e a dor que podem ser tanto a nível local, como generalizados e que estão presentes em cerca de 40% dos doentes ⁽²⁾.

5.3 Sintomas Disautonómicos

Neste tipo de sintomas é de destacar a obstipação, sendo este o principal e podendo até mesmo muitas das vezes manifestar-se antes dos sintomas motores. De mencionar, ainda, a hipotensão ortostática, a sudorese, a impotência sexual e a sialorreia ⁽²⁾.

5.4 Sintomas Psiquiátricos

Numa amostra com 139 doentes, Aarsland et al. (1999) verificaram que 61% dos doentes de Parkinson apresentavam no mínimo, um sintoma a nível psiquiátrico. A depressão tinha lugar de destaque, sendo que 38,1% dos doentes a apresentaram, seguindo-se as alucinações e a ansiedade com 26,6 e 20,1%, respetivamente, apresentando menores percentagens, a apatia e a agitação, com percentagens bastante semelhantes entre ambas (16,5%, aproximadamente). Com menor percentagem é ainda de referir o comportamento exuberante, a desinibição e a euforia. Curiosamente, verificou-se que esta última coincidia na

maioria das vezes com o estágio *on* da doença, ao passo que a depressão geralmente ocorre no estágio *off* ⁽¹¹⁾.

Nazem et al. (2008) verificaram que em 116 doentes com Parkinson, 28% apresentavam ideação de morte. Destes 116 doentes, 4% chegaram mesmo a tentar suicidar-se. Os mesmos autores verificaram ainda que este tipo de sintomatologia pode surgir alguns anos antes do aparecimento da doença. Os doentes com DP apresentam também vários distúrbios a nível do sono: insónia, sonhos atípicos, ataques narcolépticos durante o dia e ainda alterações funcionais a nível do sono REM (Rapid Eye Movement), sendo que estes, tal como no caso da obstipação intestinal podem preceder os sintomas motores ⁽²⁾. De entre os sintomas psiquiátricos é ainda crucial destacar a perda cognitiva, estando esta presente desde os estágios iniciais da doença, acabando isto por resultar, com a progressão da mesma, em demência. A demência considera-se relacionada com a depressão, visto que está bem estabelecido que a depressão é mais intensa no caso de doentes cuja função cognitiva se encontra comprometida. Por sua vez, as anteriormente mencionadas constituem um fator de risco para as alucinações, que são geralmente a nível visual, sendo na sua maioria imagens de animais ou pessoas, podendo ainda, apesar de raramente, ser alucinações auditivas, olfativas ou táteis ⁽¹¹⁾.

5.5 Outros Sintomas

De entre os outros sintomas que podem surgir na DP, são de referir a dermatite seborreica e a hiposmia (perda parcial do olfato) ⁽²⁾.

Insónia - *Ajuste na posologia, clonazepam, técnicas de higiene no sono*

Depressão - *Amitriptilina, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina*

Fadiga - *Selegelina ou amantadina*

Sonolência diurna – *Modafilina*

Alucinações - *Recurso a antipsicóticos (quetiapina, clozapina), ajuste na posologia*

Obstipação - *Laxantes osmóticos (macrogol)*

Incontinência - *Estabilizadores anticolinérgicos urinários, desmopressina para casos noturnos, verificação da medicação*

Impotência - *Sildenafil, vardenafil, tadalafil*

Dor - *Relaxantes musculares, ajuste na posologia*

Hipotensão ortostática - *Aumentar o influxo de sal e água*

Salivação - *Injeções de toxina botulínica linguais, aplicação sublingual de gotas oculares de 0,5% de atropina*

Sudorese – *Propranolol, propantelina, aplicação tópica de cremes com alumínio, ajuste na posologia*

6 Progressão da Doença Consoante os Diferentes Estágios

As primeiras mudanças a nível patológico iniciam-se nas estruturas olfativas, nomeadamente no núcleo olfatório anterior e no bulbo olfatório, passando ao longo do tempo a atingir as áreas do tubérculo olfatório, do córtex periamigdalóide, piriforme e entorrinal. Após isto, as estruturas a nível olfativo não sofrem mais alterações, sendo que passa a haver envolvimento a nível neocortical. De notar, que este só é expresso após o aparecimento de lesões localizadas no mesocórtex anteromedial temporal e que o envolvimento a nível neocortical só é possível após uma elevada extensão de lesões a nível subcortical, ao ponto de afetar o núcleo magnocelular da parte basal do cérebro. Após isto, passa a afetar o núcleo dorsal motor IX/X, bem como a zona reticular intermediária. Só após este percurso, se verifica então que o neocórtex passa a ser uma parte afetada ⁽¹²⁾.

6.1 Estágios 1 e 2

A importância do estágio 1 e 2 da doença tem que ver principalmente com o facto de possibilitar a comparação dos resultados obtidos dos doentes com sintomas, com os controlos respetivos, em termos de sexo e idade. Além disto, é também importante, dado que permite o estudo inicial da doença quando esta ainda não possui os danos que virá a possuir numa fase mais avançada. Nos resultados obtidos nos estudos nestas fases, verificou-se que na fase inicial existem sintomas não motores em primeiro lugar e só após alguns destes virem a manifestar-se, é que surgem os sintomas motores. Um exemplo disto é a nível olfativo, em que muitos dos doentes começam a notar alterações a nível da sua capacidade olfativa, anos antes da manifestação de sintomas motores, fruto de lesões decorrentes da doença a nível das estruturas olfativas. Como tal, e dado que atualmente é possível recorrer a exames que avaliam a *performance* olfativa, este é um dos pontos a considerar para o diagnóstico da DP ⁽¹²⁾.

Além das alterações a nível olfativo, os sintomas a nível das disfunções autonómicas, verificam-se que ocorrem também antes dos somato-motores. Assim, a nível dos sintomas somato-motores, quando atingidos, estes ocorrem também gradualmente, pela seguinte ordem de deterioração: núcleo gigantocelular reticular; núcleo caudal da rafe; complexo *coeruleus-subcoeruleus*; substância *nigra*; núcleos específicos do tálamo e de zonas pré-frontais. O primeiro mencionado (núcleo gigantocelular reticular) caracteriza o estágio 2, ao passo que a deterioração da substância *nigra* caracteriza as fases 3 e 4 e por último, as áreas neocorticais e também específicas do tálamo são características dos estágios 5 e 6 ⁽¹²⁾.

Como mencionado anteriormente, a importância dos dois primeiros estágios reside na possibilidade do estudo da doença, quando ainda não estão presentes as deteriorações características em fases mais avançadas, sendo que todo o sistema nigroestriatal se encontra intacto. Para um bom diagnóstico desta fase, o ideal é o estudo dos sintomas do doente a nível olfativo (como já referido), verificando igualmente a presença de disfunções autonómicas ⁽¹²⁾.

6.2 Estágios 3 e 4

A área *pars compacta* da substância *nigra* tem uma composição heterogênea e portanto os constituintes da mesma apresentam diferenças consoante a zona que se encontrem, indicando isto, em última instância, as diferentes suscetibilidades a nível dos neurónios melano-nigrais no desenvolvimento de corpos de Lewis. Muitas das vezes, se se proceder ao seccionamento da substância *nigra* consegue fazer-se uma avaliação em termos do estágio 3. No entanto, é importante ter em linha de conta que as lesões provocadas pela doença de Parkinson não são visíveis em primeira instância na substância *nigra*, pelo que não se pode inferir que uma ausência de corpos de inclusão imunorreativos de sinucleína na zona da substância *nigra* corresponda efetivamente a uma ausência também noutras zonas cerebrais ⁽¹²⁾.

Quanto ao estágio 4, este envolve a presença de alterações a nível do mesocórtex anteromedial temporal, localizado entre o neocórtex e o allocórtex, o qual se encontra bastante desenvolvido na região anteromedial do lobo temporal ⁽¹²⁾.

6.3 Estágios 5 e 6

Quando se atinge as áreas neurocorticais, está-se, como já referido, nos estágios 5 e 6. No primeiro destes estágios, verifica-se que a deterioração avança do mesocórtex temporal para áreas do neocórtex maduro. No estágio 6, por sua vez, verifica-se que áreas sensoriais começam a ser atingidas, bem como zonas motoras. No lobo temporal neste mesmo estágio, o córtex é invadido e várias porções do *gyrus* temporal transversal são atingidas. Ocorrem também danos a nível de várias estruturas límbicas (formação hipocampo, amígdala, mesocórtex temporal anteromedial) e a área neocortical é atingida em áreas bastante extensas neste estágio, o que colabora para a perda a nível cognitivo sentida por muitos doentes e, numa fase avançada, por todos eles ⁽¹²⁾.

Na figura seguinte, figura 6.3.1 ⁽¹²⁾, encontram-se as alterações a nível interneuronal causadas pela DP.

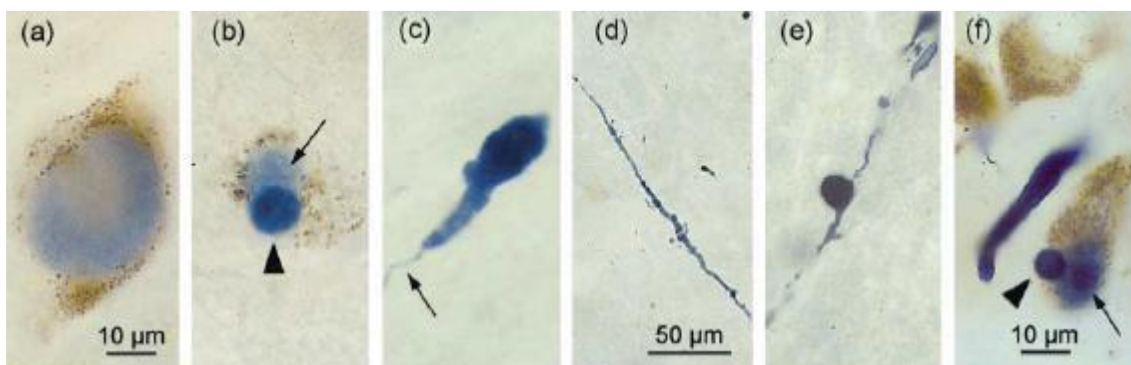


Figura 6.3.1 - Alterações interneurais causadas pela doença de Parkinson; Em (a) verifica-se a presença de um corpo pálido, sendo que em (b) e (f) pode também verificar-se este corpo assinalado pelas setas bem como uma outra alteração assinalada pela cabeça da seta, sendo esta um corpo de Lewy, ambas em células melanizadas da substância nigra. Nas restantes (c), (d) e (e), é possível verificar-se a presença de neurites de Lewy.

7. Diagnóstico Clínico da Doença de Parkinson

Alguns estudos sugerem ,perante tudo o que foi anteriormente mencionado, que o diagnóstico desta patologia seja feito inicialmente por um profissional de doenças associadas ao movimento, visto que se verificou que quando o diagnóstico era feito apenas por um neurologista, cerca de 25% dos doentes aos quais tinha sido diagnosticada DP, na realidade apresentavam uma outra patologia. Desta forma, foi estabelecido um conjunto de critérios que se encontram descritos abaixo ⁽¹³⁾, agrupados pelo UK Parkinson's Disease Society Brain Bank ⁽³⁾ (13),

-Primeiro passo: Diagnóstico de um sintoma parkinsoniano Bradicinesia (lentidão no início dos movimentos voluntários com redução progressiva na velocidade e amplitude de ações repetidas) e pelo menos um dos seguintes sintomas:

- (i) rigidez muscular;
- (ii) tremores em repouso de 4-6Hz e
- (iii) instabilidade postural que não seja causada à primeira vista por disfunção vestibular, cerebelar ou proprioceptiva.

-Segundo passo: Critérios de exclusão para a doença de Parkinson

- (i) Historial de enfartes repetidamente com progressão de sintomas parkinsonianos
- (ii) Historial de ferimentos a nível cerebral de forma repetida
- (iii) Historial de encefalite definitiva
- (iv) Crises óculo-gíricas
- (v) Tratamento neuroléptico no início dos sintomas
- (vi) Mais que um familiar afetado
- (vii) Remissão constante
- (viii) Apenas características unilaterais após 3 anos
- (ix) Paralisia supranuclear a nível do olhar
- (x) Sinais cerebelares
- (xi) Envolvimento severo autonómico inicial
- (xii) Demência severa inicial com perturbações na memória, linguagem e atividades (xiii) Sinal de Babinski
- (xiv) Presença de tumor cerebral
- (xv) Resposta negativa a elevadas doses de levodopa (caso a má absorção esteja excluída)

-Terceiro passo (Critérios de suporte para a doença de Parkinson (três ou mais são necessários para o diagnóstico definitivo da DP) :

- (i) Iniciação unilateral

- (ii) Tremor em repouso presente
- (iii) Distúrbio progressivo
- (iv) Assimetria persistente afetando principalmente o local de iniciação
- (v) Resposta excelente (70-100%) à levodopa
- (vi) Sintomas severos induzidos pela levodopa
- (vii) Resposta à levodopa por 5 ou mais anos
- (viii) Decurso clínico de 10 ou mais anos.

Além dos sintomas supra-mencionados, existem também outros importantes a destacar: a redução na expressão facial, modificação na ortografia e ainda a perda do balanço de um dos lados do corpo, sendo também comum, a já referida perda a nível gustativo e olfativo como um dos sintomas iniciais da doença. Numa fase mais tardia, surge ainda o salivar devido aos problemas de deglutição que vão surgindo, a hipofonia e ainda problemas a nível postural ⁽¹³⁾⁽³⁾. A terapêutica no início da doença depende de vários fatores, como por exemplo, a presença de outras possíveis patologias que o doente em causa apresenta, a idade do doente, o seu estado em termos cognitivos, sendo também importante a opinião do doente. Após o início do tratamento escolhido, deve depois avaliar-se se se verificou uma melhoria dos sintomas após o mesmo, bem como avaliar se o doente consegue levar uma vida independente, sendo capaz de executar as suas atividades diárias, verificando ainda se os efeitos secundários associados à terapêutica são graves ou não.

8. Tratamento Farmacológico na Doença de Parkinson

Apesar de cada doente dever ser tratado de forma individualizada, nesta temática existem algumas ilações no que diz respeito ao tratamento farmacológico que podem ser em geral adotadas para todos os doentes. São elas as seguintes:

- A levodopa é o fármaco de eleição para o tratamento da DP quando esta se torna sintomática, sendo assim utilizada em primeira linha. Deve ainda ser introduzida sempre que se verifique que o doente não está a responder da forma desejada ao tratamento dos sintomas com outros fármacos antiparkinsónicos, nomeadamente no caso de acinésias ⁽¹⁴⁾.
- Os agonistas da dopamina podem ser utilizados em associação com outros fármacos ou substâncias e também em monoterapia, aquando de uma fase inicial da doença. Estes fármacos atrasam em geral o início do tratamento com recurso à levodopa e verificam-se ineficazes em pacientes que não têm resposta terapêutica a esta ⁽¹⁴⁾.
- Os inibidores da MAO, como a rasagilina e a selegilina são em geral ineficazes como monoterapia, porém podem ser utilizados numa fase inicial da patologia ⁽¹⁴⁾.
- Os fármacos anticolinérgicos só devem ser utilizados em doentes com menos de 70 anos, não devendo ser utilizados por doentes sem tremores e que apresentem demência. Fora estas situações, constituem o grupo de fármacos mais eficazes em termos de monoterapia para os casos de doentes com tremor e que não apresentem bradicinesia ⁽¹⁴⁾

8.1 Levodopa

O tratamento sintomático da DP com levodopa (L-3,4- dihidroxifenilalanina) teve início no final dos anos 60, no entanto, é ainda o tratamento mais eficaz. No final dos anos 50, verificou-se que após o tratamento com antipsicóticos antagonistas da dopamina, os doentes que se encontravam a fazer esta terapêutica demonstravam sinais de Parkinson. Paralelamente a esta situação, um estudo com ratinhos mostrou que o tratamento dos mesmos com reserpina provocava, como efeito secundário, lentidão de movimentos. A administração de levodopa a estes animais diminuía este efeito. Com estes dados, chegou-se à conclusão que, de facto, a DP estaria relacionada com falta de dopamina, pelo que faria todo o sentido que esta patologia fosse tratada por um precursor da mesma (levodopa), recorrendo-se a este tratamento para a DP a partir de 1967.⁽¹⁵⁾ No entanto, acabou por se verificar que, apesar de serem inegáveis os efeitos benéficos da levodopa na DP, visto que esta melhorava a mobilidade e aumentava a esperança de vida nestes doentes, esta acarretava também importantes efeitos adversos, os quais se veio a saber que eram consequentes da passagem da levodopa a dopamina, através de uma descarboxilação. É de frisar que se considerou a utilização do precursor levodopa e não diretamente do seu produto ativo (dopamina) devido ao facto de esta última não possuir capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, não conseguindo assim, desta forma, exercer os seus efeitos no sistema nervoso central (SNC)⁽¹⁵⁾⁽¹⁴⁾. Assim, a levodopa é administrada oralmente, sendo absorvida a nível intestinal pelo mesmo sistema de transporte ativo que aminoácidos neutros. Por este facto, podem ocorrer interferências na absorção da levodopa por competição da absorção com os aminoácidos (ex: fenilalanina e lisina) presentes em alimentos ricos em proteínas. A absorção da levodopa no SNC ocorre também por transporte ativo mediado pelo sistema de transporte ativo de aminoácidos neutros. Tal como na absorção ao nível intestinal, também no SNC alguns aminoácidos presentes nos alimentos podem interferir na absorção da levodopa⁽¹⁵⁾⁽¹⁴⁾. A levodopa é metabolizada no fígado, na mucosa intestinal e gástrica pela aminoácido descarboxilase (AADC) e pela catecol-O-metil transferase (COMT). Da metabolização resultante, a dopamina plasmática vai de seguida ativar os quimiorreceptores da dopamina na área postrema de controlo emético. A ativação destes receptores causava náuseas e vômitos a cerca de 50% dos doentes⁽¹⁵⁾⁽¹⁴⁾. De forma a contornar este efeito adverso que afetava uma percentagem considerável dos doentes, passou-se a administrar a levodopa concomitantemente com um inibidor da aminoácido descarboxilase (por exemplo, a carbidopa ou a benserazida). Esta associação faz com que, não só por um lado, se evite este efeito adverso, como já mencionado, como também permite que seja necessária uma menor dose de levodopa, por aumento da sua biodisponibilidade. Apesar desta situação, como supramencionado, a COMT também é responsável pela metabolização da levodopa, pelo que, aquando da administração concomitante da levodopa com um inibidor da descarboxilase, verificou-se que cerca que 90% da levodopa se encontrava a ser metabolizada pela COMT, pelo que também surgiu a necessidade de recorrer a formulações que associassem a levodopa aos inibidores da COMT⁽¹⁶⁾. No SNC, a dopamina formada a partir da levodopa nas terminações dopaminérgicas é, de seguida, transportada para vesículas e lançada num canal dependente de voltagem, deslocando-se depois para os receptores pós-sinápticos de dopamina e tendo a sua ação terminada através de um rápido sistema de recaptação a nível pré-sináptico. Quanto à sua

degradação, esta é feita quer intracelular como extracelularmente pela COMT (originando ácido homovalínico) ou pela monoaminooxidase (MAO). A MAO subtipo A atua a nível intracelular e a B a nível extracelular ⁽¹⁵⁾⁽¹⁴⁾. Existem também diferentes ⁽¹⁵⁾⁽¹⁴⁾ recetores da dopamina (família D1 e D2) e cinco subtipos (D1 a D5). São recetores do tipo acoplados da proteína G. A família D1 forma um acoplamento positivo que resulta na formação de adenilato ciclase e os D2 quando ativados inibem esta e têm ainda afinidade para agentes neurolépticos. Verifica-se que diferentes proteínas e diferentes genes têm as suas preferências em termos das subfamílias, estimulando-os também em diferentes graus, causando por este motivo diferentes efeitos aquando da ativação da cascata de sinalização. Atualmente ainda não se sabe o papel de cada uma destas subfamílias de forma precisa ⁽¹⁵⁾. Como já anteriormente referido, a levodopa é atualmente a substância mais eficaz para o tratamento da DP no que diz respeito ao principal sintoma causado pela mesma, que são as alterações motoras. Além disto, verifica-se ainda que os doentes em tratamento com a levodopa apresentam melhorias a nível da ansiedade e do humor, também possíveis sintomas decorrentes da doença ⁽¹⁴⁾. Por vezes, mesmo com a administração concomitante de um agente inibidor da descarboxilase ou da COMT com a levodopa, podem ocorrer os efeitos adversos dos vômitos e náuseas, sobretudo numa fase inicial do tratamento. Desta forma, é muito importante que se inicie o tratamento com levodopa numa dose mais baixa e ir aumentando gradualmente. Caso isto não traga melhorias, pode recorrer-se aos antagonistas da dopamina (domperidona, por exemplo), antes da administração ⁽¹⁵⁾⁽¹⁴⁾. Verifica-se que numa fase inicial do tratamento o efeito da levodopa é de longa duração, chegando mesmo a exceder a semi-vida plasmática da mesma, no entanto, com o passar do tempo, dado que se está na presença de uma doença neurodegenerativa, estes efeitos deixam de ser de tão longa duração. A duração do efeito da levodopa está relacionada com a capacidade das extremidades pré-sinápticas de armazenarem e regularem o lançamento da dopamina, capacidade essa que acaba por diminuir com o progresso da doença, resultando consequentemente numa menor duração do efeito da levodopa. Os doentes de Parkinson entram assim numa fase chamada on e off, em que no on as suas capacidades motoras estão normalizadas e no off surgem os tremores característicos e a discinesia. Com o decorrer desta situação, verifica-se que no pico plasmático da fase on, o doente começa a adquirir a discinesia, no entanto, isto também pode ocorrer numa fase mais terminal do período on (discinesia disfásica) ⁽¹⁶⁾. Desta forma, um dos grandes desafios passa por uma dosagem adequada para o doente, de forma a que este, por um lado beneficie dos efeitos anti-parkinsonicos da levodopa e por outro, não tenha muitas discinesias, o que se torna complicado, visto que são dois conceitos discordantes, isto é, se por um lado a dose de levodopa é a necessária para cobrir o efeito anti-parkinsoniano, isso irá causar no doente movimentos involuntários, mas se por outro lado, a dose for baixa, não conseguirá exercer o efeito necessário para o doente. Assim, rapidamente conclui-se que esta doença por ser degenerativa, em algum ponto a terapêutica deixará de conseguir cobrir o efeito desejado para o doente, sendo que nessa altura entra em consideração a cirurgia ⁽¹⁵⁾⁽¹⁴⁾. Outros efeitos secundários descritos decorrentes do tratamento com levodopa podem ser alucinações (que podem ir desde alucinações benignas, mas por outro lado podem chegar também à demência característica da doença de Alzheimer, especialmente nos doentes com mais de 70 anos), sedação (diretamente relacionada com a dose), confusão, entre outros. Para se contornar as alucinações e também os estados de confusão ocasionais, deve-se, em primeiro lugar, tratar outras possíveis causas além da medicação com levodopa que

possam estar a contribuir para estes efeitos secundários (infecções, possíveis lesões a nível cerebral) e eliminar medicação do doente que tenha efeitos a nível cognitivo e/ou cause delírio, sendo exemplos os agonistas da dopamina, a selegilina, amantadina, anticolinérgicos, entre outros ⁽¹⁷⁾ Após este processo, deve diminuir-se a dose de levodopa a ser administrada para o mínimo possível necessário para controlar a mobilidade. Deve depois considerar-se a inserção na terapêutica de um agente neuroléptico atípico, por exemplo, a clozapina, iniciando uma dosagem baixa entre 12,5 e 25 mg, aumentando gradualmente até se atingir a dosagem necessária para o doente. Apesar dos seus efeitos benéficos para as alucinações, é fulcral atentar que a clozapina tem a si associados riscos a nível hematológico, pelo que é necessário monitorização ao fazer esta terapêutica ⁽¹⁵⁾. Há estudos que mostram que a levodopa pode ter capacidade de acelerar a degeneração a nível neuronal por formação de espécies oxidantes. A levodopa ao ser oxidada pela MAO forma peróxidos, os quais podem formar o radical citotóxico hidroxilo. De salientar que estes estudos não se aplicam para neurónios dopaminérgicos de indivíduos ou animais que não apresentem a doença, no entanto, isto é passível de acontecer num doente de Parkinson, pelo facto do SNC destes doentes estar em constante estado de stress oxidativo, no entanto, estes estudos não são absolutamente conclusivos, pelo que, devido a isto, continua a recorrer-se à terapêutica com levodopa ⁽¹⁸⁾. Os problemas com a terapêutica de levodopa em cerca de 50% dos doentes têm início após 5 anos de tratamento com a mesma. Relativamente aos custos associados, verifica-se que quando o tratamento destes doentes é iniciado com um inibidor da MAO-B ou com um agonista da dopamina os custos são menores, visto que a levodopa tem a si associados efeitos secundários importantes e que podem levar à hospitalização, situação que se ocorrer acaba por ter muito mais custos económicos a si adjacentes ⁽¹⁸⁾. Um estudo demonstrou que quando a terapêutica é iniciada com um agonista da dopamina, a resagilina, os custos são reduzidos em 18%, bem como atrasa em cerca de 10% a discinesias e a utilização de levodopa em 25%. Contudo, acerca deste último ponto ainda existem opiniões bastante divididas. Em termos comparativos entre resagilina e pramipexol, os resultados da primeira foram mais satisfatórios relativamente ao pramipexol, pois verifica-se que aumentam a qualidade de vida dos doentes em cerca de 5% ⁽¹⁹⁾. Jann (2011) apresentou vários estudos num artigo, cujos resultados são apresentados de seguida. No primeiro estudo foi avaliada a terapêutica levodopa-carbidopa em várias doses diárias distintas, comparando com um placebo. O estudo teve a duração de 40 semanas e participaram 361 doentes. Verificou-se que os doentes que faziam esta terapêutica, quando comparados com os doentes placebo, aumentaram os seus efeitos secundários em termos motores, relação proporcional à dosagem. Os doentes com maior dosagem (600 mg de levodopa e 150 mg de carbidopa) tiveram mais efeitos secundários, nomeadamente maior discinesia, náuseas, hipertonia, infecções, entre outros, do que os doentes que faziam uma menor dosagem ou placebo ⁽²⁰⁾ Num outro estudo “Diminuição da discinesia com terapêutica com Stalevo®” foi comparada a levodopa-carbidopa tendo adicionado concomitantemente no tratamento entacapona (Inibidor da COMT) num dos grupos do estudo, e sem entacapona, no outro, e que como já referido, tem como objetivo aumentar a semi-vida da levodopa, evitando ao mesmo tempo os seus efeitos secundários aquando utilizada isoladamente. Verificou-se que no grupo ao qual se adicionou entacapona à terapêutica com levodopa-carbidopa, a incidência das discinesias foi maior, ao passo que o tempo até que estas ocorressem comparativamente ao grupo que não recorreu ao entacapona foi menor. Verificou-se também que a incidência de

enfarte do miocárdio foi maior neste grupo que no grupo sem entacapona (1,9% Vs. 0%). Tal estudo permitiu assim concluir que não é desejável a adição deste fármaco à terapêutica levodopa-carbidopa, apesar dos seus efeitos benéficos no tempo de semi-vida da levodopa ⁽²⁰⁾. Num outro estudo foi feita a comparação da terapêutica com levodopa e da terapêutica com agonistas da dopamina, neste caso comparação entre levodopa e benserazida com ropinirole, durante 5 anos. Nem todos os doentes conseguiram participar no estudo até ao fim, devido aos efeitos secundários decorrentes deste tipo de terapêutica, pelo que foram tratados os dados de apenas 47% dos doentes cujo tratamento foi feito com ropinirole e 51% dos doentes a serem tratados com levodopa e benserazida. Verificou-se que os efeitos motores foram sentidos por maior número de pessoas no grupo com tratamento de levodopa e benserazida. No entanto, no caso do ropinirole verificou-se que o tempo de discinesia foi mais longo e que a função dopaminérgica ficou mais prejudicada com este tipo de terapêutica ⁽²⁰⁾. Na revisão feita por Cochrane comparou-se a utilização dos agonistas da dopamina com a levodopa numa fase inicial do tratamento dos doentes com Parkinson. O estudo demonstrou que estes doentes tinham menor probabilidade de desenvolver as discinesias e as flutuações motoras, no entanto, é mais facilmente levada ao abandono este tipo de terapêutica devido a outros efeitos adversos, sendo exemplos, obstipação, alucinações, edema, náuseas, entre outros ⁽²⁰⁾. Utilizou-se num dos estudos a selegilina como o inibidor da MAO-B a ser estudado isoladamente e ainda concomitantemente com tocoferol, comparando estes ainda com um grupo placebo em indivíduos com DP há menos de 5 anos. No que diz respeito ao tocoferol este não trouxe grandes benefícios comparativamente a selegilina nem ao ser administrado isoladamente. Por sua vez, a selegilina diminuiu o tempo da levodopa para manifestar os seus efeitos secundários característicos, o que não é um resultado satisfatório, no entanto, diminuiu os efeitos a nível motor em cerca de 50% dos doentes, sendo ainda que 75% dos doentes obtiveram benefícios a nível dos efeitos secundários a nível mental ⁽²⁰⁾. Num outro teste foi estudado como inibidor da MAO-B, a rasagilina comparativamente ao grupo placebo. Neste estudo, os doentes podiam ainda recorrer a outro tipo de terapêutica para a DP, o grupo dos anticolinérgicos. Esta verificou-se que também, tal como a selegilina, provocou uma melhoria nos efeitos secundários a nível motor, no entanto, não teve benefícios significativos em termos de atrasar a terapêutica a introduzir com outros agentes terapêuticos para esta doença ⁽²⁰⁾. No que diz respeito às formulações comerciais mais comuns de levodopa destacam-se o Sinemet® que existe nas dosagens de 10/100, 25/100 e 25/250 mg de carbidopa e levodopa, respetivamente. Existe também uma formulação (Parcopa®) que consiste igualmente em carbidopa e levodopa com a diferença que tem libertação imediata, apresentando-se na forma orodispersível. Existe ainda em certos países, a combinação de levodopa com outro inibidor da descarboxilase (benserazida), patenteados como Madopar® ou Prolopa®, nas dosagens de 12,5/50, 25/50 e 50/200 mg ⁽¹⁴⁾. Verifica-se, através dos estudos elaborados ao longo dos anos que as complicações a nível motor características da DP têm uma proporcionalidade direta com dosagens de levodopa mais elevadas e idade mais jovem. No estudo DATATOP foi assim apurado que a levodopa quando administrada numa dose mais baixa só passados cinco anos é que surgiram os efeitos a nível motor, ao passo que, numa dosagem mais elevada estes demoraram apenas dois anos a surgir e ocorreram em 30% dos doentes. Por sua vez, em vários estudos entre populações mais jovens (40 a 59 anos) e mais envelhecidas (mais de 70 anos), verificou-se que as discinesias nos mais jovens tiveram maior incidência, concretamente 50%

para 16%, sendo este último valor, o obtido para a população com mais de 70 anos. Nos estudos de STRIDE-PD, o mesmo tipo de resultados foi também obtido ⁽¹⁴⁾.

8.2 Inibidores da MAO-B

Existem dois tipos distintos de inibidores da MAO (monoaminoxidase): A e B. Ao passo que o tipo A se encontra principalmente no intestino, a MAO-B é expressa na sua maioria a nível do SNC ⁽¹⁹⁾. Um dos inibidores da MAO-B, a selegilina, é classificada como inibidor irreversível. Foi o primeiro fármaco que conseguiu inibir o efeito secundário relacionado com o queijo em doentes a fazer fármacos IMAO-A e a ser utilizado para o tratamento da DP. Conseguiu inibir o efeito secundário, tendo estes uma pressão arterial aumentada com a inclusão de queijo na alimentação. Com a selegilina, era evitado esse efeito. Além disto, este fármaco também aumenta alguns fatores de crescimento, destacando-se o GDNF (Glial cell-Derived Neurotrophic Factor) e a BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), podendo colaborar desta forma para diminuir ou mesmo parar a perda neuronal a nível do SNC ⁽¹⁹⁾. Atualmente a selegilina é utilizada como adjuvante da terapêutica com levodopa, por prolongar a duração do tempo on nos doentes com doença numa fase avançada, sendo, no entanto, o seu principal uso nos doentes numa fase inicial, visto que estudos indicam que é uma substância com características neuroprotetoras. O metabolito originado a partir da selegilina (desmetil selegilina) liga-se à gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase e impede a translocação desta para o núcleo. Se esta fosse para o núcleo, ocorreria apoptose, pelo que, ao estar comprovado que na DP a morte celular ocorre através de um processo de apoptose, desta forma, fica evitada esta situação ⁽¹⁷⁾ Numa revisão feita em 2012 utilizando selegilina vs. placebo para o tratamento da DP numa fase inicial, em 2514 doentes, verificou-se que houve uma melhoria dos sintomas da DP com a utilização de selegilina. Num outro estudo em que se comparou a administração de selegilina e levodopa com placebo e levodopa, verificou-se que durante sete anos houve melhores resultados no tratamento da doença no primeiro caso relativamente ao segundo caso. No entanto, apesar de tais resultados são ainda necessários muitos mais estudos na área dos inibidores da MAO B para se conseguir chegar a mais conclusões ⁽¹⁴⁾. No que diz respeito aos efeitos secundários, verifica-se que a selegilina causa muitas das vezes estados de confusão nos doentes de faixas etárias mais avançadas, estando portanto o seu uso nestas situações, limitado. Além disto, pelo facto da selegilina aumentar os efeitos da levodopa através do seu mecanismo de desacelerar o metabolismo oxidativo, isto acarreta também um aumento nos efeitos secundários causados pela levodopa e já descritos, como a discinesia e a toxicidade a nível psiquiátrico ⁽¹⁴⁾.

Verificou-se ainda num estudo com duração de 5 anos que nos doentes a fazer levodopa + selegilina, a mortalidade foi maior quando comparada aos doentes cujo tratamento envolvia levodopa e carbidopa. Estes dados precisam, contudo, de ser confirmados por mais estudos acerca desta temática ⁽¹⁷⁾.

A rasagilina é também um inibidor da MAO-B, classificado como inibidor seletivo. Em estudos com animais, está demonstrado que a rasagilina possui efeitos neuroprotetores. Este fármaco ativa genes anti-apópticos ⁽¹⁹⁾.

8.3 Anti-colinérgicos

Nos anos 40, os fármacos anticolinérgicos sintéticos começaram a ser utilizados para o tratamento da DP, no entanto, por volta de 1860 eram já utilizados com este fim extratos de *Atropa belladonna* e *Hyoscyamus niger*, os quais contêm escopolamina e hiosciamina (agentes anticolinérgicos). Até à descoberta da levodopa por volta dos anos 60, o tratamento de primeira linha para esta patologia eram os anticolinérgicos, tendo começado depois a cair em desuso. No entanto, ainda podem ser utilizados em certos casos pontuais, especialmente para o tratamento dos tremores característicos da patologia ⁽¹⁵⁾.

Os principais fármacos deste grupo com utilização na atualidade são a benztropina, o biperideno, o trihexifenidil (agente mais utilizado), a prociclidina e a orfenadrina ⁽¹⁵⁾. Está bem estabelecido que os agentes colinérgicos pioram os sintomas de Parkinson ao passo que os anticolinérgicos melhoram. Isto ocorre devido ao facto de os agentes colinérgicos bloquearem a recaptação da dopamina nos terminais dopaminérgicos pré-sinápticos e a ativação dos recetores dopaminérgicos regula a libertação da acetilcolina ⁽²¹⁾ Os anticolinérgicos têm a sua utilização principalmente em casos em que os tremores são o principal sintoma dos doentes e antes de uma introdução da levodopa na terapêutica, a fim de tentar atrasar um pouco o início da terapêutica com levodopa. No entanto, é necessário atentar a certos efeitos secundários graves desencadeados por este tipo de fármacos, destacando-se: as perturbações na memória, alucinações, sedação, confusão, entre outros, havendo ainda como menos comuns, obstipação, xerostomia, disúria, taquicardia, visão turva, entre outros, devendo ainda ser evitada esta terapêutica para doentes que apresentem glaucoma de ângulo estreito e hipertrofia da próstata, devido ao facto de causarem a retenção urinária. Quando administrados concomitantemente, pode ainda ocorrer discinesia causada pela levodopa. Assim, se por alguma razão, for necessário suspender a terapêutica com os anticolinérgicos, isto deve ser feito, tal como na terapêutica, de forma gradual, para que os sintomas de Parkinson não fiquem exacerbados ⁽¹⁵⁾⁽¹⁴⁾. Atualmente a terapêutica com anticolinérgicos não é muito utilizada nos doentes de Parkinson, visto que existem outros compostos com resultados bastante satisfatórios no controlo dos tremores e que, simultaneamente, não têm tantos efeitos secundários ⁽¹⁴⁾.

8.4 Agonistas da dopamina

De entre este grupo distinguem-se dois subgrupos: os ergolinos e os não ergolinos. Os primeiros são, como a designação sugere, derivados dos alcalóides ergólicos e de entre os mesmos (ergólicos) encontram-se atualmente aprovados pela FDA a bromocriptina e a lisurida (na Europa). Os não ergólicos por sua vez incluem, entre outros, o pramipexole, o ropirinole, a rotigotina e a apomorfina. A pergolida faz também parte do grupo dos alcalóides ergólicos, no entanto, foi retirada nos Estados Unidos dado a ter um importante efeito secundário associado (problemas a nível das válvulas cardíacas ⁽¹⁴⁾). Os agonistas da dopamina utilizam-se desde os anos 70 para o tratamento da DP, como adjuvantes do tratamento com levodopa. Estes fármacos como a designação sugere, atuam diretamente nos recetores dopaminérgicos e têm algumas vantagens quando comparados ao tratamento com levodopa. Não têm de ser convertidos enzimaticamente, o que faz com que não seja necessário que os neurónios nigroestriatais estejam intactos. Pelo facto de não terem este metabolismo oxidativo, também são vantajosos

pela questão de não se gerarem radicais livres, havendo estudos que indicam que estes fármacos têm capacidades protetoras dos neurónios dopaminérgicos. Apresentam também vantagens relativamente à levodopa por poderem ser sintetizados para ter efeitos especificamente em certos recetores da dopamina, originando respostas seletivas, algo que não acontece com a levodopa. Verifica-se ainda que face a esta última, os agonistas da dopamina apresentam maior tempo de semi-vida e também maior duração na sua ação. Os agonistas da dopamina, sendo os principais a bromocriptina, o pramipexole e o ropinirole, estimulam os receptores D2 da dopamina (que pensa-se ser os que produzem os efeitos da terapêutica anti-Parkinson). A apomorfina e a dopamina estimulam os receptores D2 e também os D1. Alguns estudos demonstraram que há uma potenciação dos efeitos a nível motor quando estes dois tipos de recetores são estimulados em simultâneo ⁽²²⁾.

Apesar de serem agonistas em larga escala dos receptores D2, verifica-se que a bromocriptina é um antagonista do receptor D1 em pequena escala. No que diz respeito aos tempos de semi-vida, estes encontram-se entre as 6 e as 15 h, destacando-se bastante dos valores de semi-vida da levodopa, que são de 60 a 90 minutos ⁽²¹⁾. Aquando da sua descoberta, os agonistas da dopamina eram apenas utilizados como tratamento adjuvante da levodopa numa fase avançada da doença, visto que era benéfico para as flutuações motoras características do tratamento com levodopa, reduzindo ainda as discinesias e outros sintomas característicos da DP. Há estudos ainda que indicam que a apomorfina administrada de forma continuada pode ser benéfica para estes doentes em fase avançada, no entanto, isso na prática acaba por não ser viável, visto que a apomorfina apenas pode ser administrada por via parentérica, o que provoca úlceras cutâneas. Além disso, conforme a progressão da doença, os efeitos nas flutuações motoras deixam de ser tão eficazes com o recurso aos agonistas da dopamina, pelo que esta acaba por não ser uma alternativa viável, tendo de se recorrer a outras ⁽¹⁸⁾. Estes agonistas da dopamina não estavam a ser usados no tratamento inicial da doença, apesar de haver alguns estudos que demonstram efeitos benéficos na redução dos sintomas de Parkinson e também na diminuição do risco de desenvolver problemas motores quando comparado à levodopa. Só mais tarde esta opção começou a ser explorada ⁽¹⁴⁾.

Assim num estudo que envolveu a participação de 5247 doentes puderam retirar-se algumas conclusões importantes. Neste estudo comparou-se a utilização de agonistas da dopamina (com e sem levodopa), verificando-se que no primeiro grupo houve menos casos de distonia, discinesia e flutuações a nível motor, quando comparativamente com o grupo ao qual foi administrada apenas levodopa ⁽¹⁴⁾. Nesse mesmo estudo procedeu-se à verificação da incidência da discinesia durante cinco anos comparando o ropinirole (com e sem levodopa) com apenas levodopa, obtendo-se uma incidência de discinesia de 20% no primeiro caso e 45% no segundo. Num estudo semelhante, mas no qual se utilizou pramipexole ao invés de ropinirole, verificou-se também a mesma ordem de diferença entre o pramipexole quando comparado com a levodopa (o pramipexole teve menos 22% de incidência que a levodopa). Apesar disto, verificou-se que os doentes aos quais foi administrada levodopa exibiram menos efeitos secundários a nível de sonolência e edemas nas pernas (efeitos secundários do pramipexole), além de que exibiram melhores resultados em termos de controlo dos sintomas característicos da doença ⁽¹⁴⁾.

Desta forma, verifica-se que já existem vários estudos que demonstram que o ropinirole e o pramipexole, por exemplo, têm resultados quase tão bons quando comparados à levodopa e que pode utilizar-se esta terapêutica isoladamente com bons resultados num tempo médio de 3 anos de doença. Devido a estes resultados, atualmente está a optar-se por iniciar a terapêutica isoladamente com os agonistas da dopamina até que os resultados deixem de ser satisfatórios apenas com esta terapêutica, adotando-se posteriormente como adjuvante da terapêutica, a levodopa.^{(15) (14)}.

No entanto, as opiniões dividem-se, pois nem todos os neurologistas concordam com esta abordagem à terapêutica e julgam que outros fatores têm de se ter em conta, como a idade do doente em causa e também o seu estado cognitivo, para que a partir daí se tenha a melhor abordagem terapêutica possível para cada doente ⁽¹⁵⁾.

8.5 Inibidores da COMT

Para garantir que se chega ao SNC uma maior concentração, como já referido anteriormente no subtítulo respeitante à levodopa, é importante que esta seja administrada concomitantemente com um inibidor da metilcarboxilase, a fim de evitar que a dopamina seja metabolizada por esta e ocorram os efeitos secundários característicos da administração de levodopa isoladamente. Apesar disto, muita da levodopa (cerca de 90%) é, nestes casos, metabolizada pela COMT, pelo que, por vezes, são necessárias associações de inibidores da COMT à terapêutica com a levodopa ⁽¹⁵⁾⁽¹⁴⁾.

No que diz respeito a estes fármacos (o principal é o entacapona), verifica-se que quando administrados concomitantemente com a levodopa aumentam o tempo de semivida desta, mas não o pico da sua concentração. Este facto faz com que não existam tantas flutuações na curva da levodopa administrada. O tempo em que o doente permanece na fase on fica aumentado (ficando conseqüentemente o tempo off diminuído), o que também é vantajoso e, tal como nos inibidores da descarboxilase, verifica-se que a associação levodopa e inibidores de COMT faz também com que a dose de levodopa terapêutica necessária seja menor quando comparado com o tratamento apenas com levodopa ⁽²²⁾.

Há autores que defendem que a terapêutica deve ser iniciada com um agonista da dopamina, e que a levodopa deve ser introduzida apenas quando os efeitos dos agonistas da dopamina deixam de ser satisfatórios. Assim sendo, quando ocorre a altura desta mudança na terapêutica, estudos têm sido levados a cabo a fim de verificar se a administração da levodopa deve ser logo acompanhada com a administração simultânea de um inibidor da COMT ⁽¹⁵⁾.

Em um dos estudos verificou-se que não houve nenhuma vantagem adicional da utilização de um inibidor COMT juntamente ao tratamento com levodopa, quando comparado à utilização de levodopa isoladamente, no entanto, como referido, mais estudos terão de ser levados a cabo para que se possam tirar conclusões fidedignas acerca desta situação ⁽¹⁴⁾.

A discinécia é o efeito secundário mais comum da administração deste grupo de fármacos, podendo ainda ocorrer outros sintomas característicos da utilização deste tipo de terapêutica como vômitos, náuseas e perturbações psiquiátricas. Geralmente, para que estes efeitos não sejam tão evidentes é suficiente baixar apenas a dosagem da levodopa,

permanecendo inalterada a do inibidor da COMT. Pode ainda ocorrer a mudança da cor da urina para um laranja-acastanhado. Por esta razão, o doente deve ser previamente alertado e informado de que esta situação não é alarmante ⁽¹⁵⁾.

Outro fármaco presente neste grupo é o tolcapona. O mesmo foi retirado do mercado nos anos 90 (em 1998), no Canadá e na Europa, dado que cerca de 5-10% dos doentes tratados com este inibidor da COMT em associação com a levodopa tiveram como efeito secundário toxicidade hepática. No entanto, em 2006, voltou a ser re-introduzido na Europa, desde que com um controlo cuidadoso a nível hepático ao longo de todo o processo de tratamento ⁽¹⁴⁾.

É importante referir que o entacapona e o tolcapona só são utilizados em associação com a levodopa ⁽¹⁴⁾.

8.6 Amantadina

A amantadina é um agente anti-viral cujas aplicações a nível da DP foram descobertas ocasionalmente. O seu mecanismo de ação até aos dias de hoje ainda não é claro, mas está bem demonstrado que este composto estimula os recetores da dopamina, aumenta sua libertação e bloqueia a recaptção da dopamina. O tempo de semi-vida da amantadina é entre 10-30 horas. De entre os seus efeitos secundários incluem-se as alucinações, estados de confusão, insónia, podendo ainda causar edema nos tornozelos e, em alguns casos, neuropatia periférica. No caso de se ter de abandonar esta terapêutica, este abandono tem, tal como nos restantes casos, de ser efetuado de forma gradual ⁽²³⁾.

9. Fitoterapia na Doença de Parkinson

Os fatores responsáveis pela procura de terapêuticas alternativas no tratamento da DP são vários: os fármacos da medicina convencional apresentam efeitos secundários que, por vezes, não são de desprezar, têm um efeito somente temporário e não evitam a progressão da doença ⁽²⁴⁾. Uma das abordagens que tem vindo a ser seguida consiste na utilização dos fármacos da medicina convencional associados a produtos naturais e a um estilo de vida adequado ⁽²⁴⁾.

9.1 Utilização da Fitoterapia como Monoterapia

Nos estudos de Katzenschlager (2003) foi reportado que a levodopa e as sementes em pó provenientes de *Mucuna pruriens* quando administrados concomitantemente com a carbidopa, causavam ambos um nível de discinesias semelhante, no entanto, verificou-se que com o pó proveniente de *Mucuna pruriens* comparativamente à levodopa, o tempo de ação era maior, bem como a fase on no doente, apesar deste último não ser significativamente diferente ⁽²⁵⁾.

9.2 Utilização da Fitoterapia como Terapia Adjuvante

Num estudo efetuado por Cui (2003), verificou-se que o tratamento com Madopar® não demonstrou resultados significativos aquando da administração simultânea com produtos naturais à base de plantas ⁽²⁵⁾.

9.3 Efeitos Adversos

Nos casos de monoterapia, em alguns estudos foram reportados os efeitos adversos da fitoterapia no tratamento da DP. Assim sendo, Katzenschlager, em 2003, no seu estudo verificou que houve um dos casos cuja administração de *Mucuna pruriens* (30 g), causou entre outros efeitos, vômitos, tonturas e náuseas. Já Carroll et al. (2004), nos seus estudos, verificou que nenhum dos doentes tinha necessitado de cuidados hospitalares, no entanto, houve alguns efeitos secundários que mereceram destaque, nomeadamente nos estudos com *Cannabis sativa*, em que se registaram 37 casos versus os 15 que se registaram no grupo placebo. Os efeitos fizeram-se notar tanto a nível físico como psicológico, destacando-se infeções do trato urinário, xerostomia, casos tanto de diarreia como de obstipação, sendo que no campo psicológico se destacam a paranóia, estados de confusão, problemas de concentração e letargias ⁽²⁵⁾.

10. Classificação química dos compostos naturais com atividade anti-Parkinson

As principais estruturas às quais pertencem este tipo de compostos cuja eficácia está comprovada, enquadram-se em especial numa das seguintes categorias: Estilbenoides, catecóis, flavonoides, terpenos, glicósidos feniletanoides, fenilpropanoides e lignanos, alcaloides e ácido fítico ⁽²⁷⁾.

10.1 Estilbenoides

Dentro desta categoria existem quatro compostos isolados de fontes botânicas diversas com eficácia demonstrada no tratamento da DP: resveratrol, oxiresveratrol, 2,3,5,4-tetrahidrostilbeno-2-O-D-glucosido (TSG) e crisotoxina. O resveratrol (isolado de *Polygonum cuspidatum*), demonstrou ter atividade antiinflamatória, antioxidante e anti-apoptótica, prevenindo assim a perda de neurónios dopaminérgicos induzida por MPTP ⁽²⁸⁾ e 6-OHDA (6-hydroxydopamine) (tendo sido esta última estabelecida nos estudos de Jin et al. (2008), com resultados semelhantes no estudo efetuado por Khan et al. (2010). O resveratrol tem ainda poder protetor face à apoptose desencadeada pela rotenona nas células de neuroblastoma humano SH-SY5Y, como demonstrado por Wu et al. (2011).

O composto oxiresveratrol, foi também isolado, ao ter presente mais um grupo hidroxilo relativamente ao resveratrol, confere-lhe uma melhor capacidade como doador de hidrogénio, aumentando assim a sua atividade antioxidante, sendo também um melhor protetor relativamente à toxicidade induzida pelo 6-OHDA nas células SH-SY5Y, o que, segundo Chao et al. (2008), se deve à inibição de JNK (c-Jun N-terminal kinases) e através de um aumento nos níveis de SIRT1 (NAD-dependent deacetylase sirtuin-1) citosólicos.

TSG (2,3,5,4-tetrahidrostilbeno-2-O-d-glucosido), o qual foi isolado de *Polygonum multiflorum* também demonstrou ter uma ação protetora contra a toxicidade induzida por MPP+ (1-methyl-4-phenylpyridinium) em células PC12 e SH-SY5Y. Os três estilbenos atrás referidos apresentam uma atividade anti-Parkinsonica semelhante, apesar dos grupos funcionais e da sua posição no anel básico do estilbeno variarem. Contudo, a forma reduzida dos estilbenos (os derivados bibenzílicos) podem nem sempre apresentar uma atividade anti-Parkinsonica similar, já que a partir de cinco destas estruturas estudadas, apenas uma (crisotoxina) foi capaz de ter atividade inibitória da neurotoxicidade induzida por 6-OHDA nas células SH-SY5Y, conclui assim que no caso das formas reduzidas dos estilbenoides há uma maior especificidade a nível estrutural ⁽²⁷⁾.

10.2 Flavonoides

O grupo estudado com maior potencialidade no que diz respeito à atividade anti-Parkinsonica, são os flavonoides. Estes encontram-se em subgrupos: flavanonas, flavonas, flavonóis e isoflavonas ⁽²⁷⁾.

A flavona baicaleína extraída de *Scutellaria baicalensis* demonstrou ter capacidade para diminuir a toxicidade induzida pelo 6-OHDA, tanto em estudos in vivo como in vitro, através de uma via de ativação de caspase e de JNK ⁽²⁸⁾. Além disso, a toxicidade induzida em ratinhos, quando submetidos a MPTP, diminuía quando eram tratados com baicaleína. Este flavonoide atenuava a diminuição dos níveis de dopamina por alteração do seu catabolismo e inibição do seu turnover ⁽²⁹⁾. A flavona crisina, isolada a partir de *Passiflora caerulea* ⁽³⁰⁾, demonstrou igualmente atividade protetora perante MPP+ em testes in vivo com ratinhos, ao passo que a flavanona naringenina (2,3-dihidroflavona), obtida a partir de *Prunus yedoensis* demonstrou ser neuroprotetora relativamente ao 6-OHDA, isto através da sua capacidade de penetração a nível cerebral, bem como das suas características antioxidantes ⁽³¹⁾.

Também os flavonóis quercetina, kaempferol e miricetina exibiram atividade anti-parkinsonica, sendo que a quercetina e a miricetina demonstraram ser bastante eficazes tanto in vitro como in vivo contra a neurotoxicidade induzida por 6-OHDA. De acordo com os estudos de Sriraksa et. al. (2012), a quercetina exibiu também atividade na melhoria da memória. Já a mirecitina verificou-se eficaz na supressão da toxicidade induzida pelo ferro, de acordo com os estudos de Ma et al. (2007). Na toxicidade induzida por MPP+/MPTP, ambos os compostos obtiveram também resultados satisfatórios in vitro ⁽³²⁾. O kaempferol revelou-se eficaz em estudos in vivo ⁽³³⁾.

Na toxicidade induzida pela rotenona em células SH-SY5Y, apenas o kaempferol exibiu propriedades antioxidantes e antiapoptóticas. Segundo Filomeni et al. (2010), esta atividade deve-se a uma melhor capacidade do turnover mitocondrial por autofagia.

No que diz respeito às isoflavonas, existem três que foram isoladas e tiveram resultados especialmente satisfatórios na DP: genisteína, a daidzeína e a puerarina, todas três isoladas de *Pueraria thomsonii* ⁽²⁷⁾. As duas primeiras têm efeitos a nível do 6-OHDA, mais concretamente nas células PC12, conferindo-lhes proteção, através da inibição das caspases ⁽³⁴⁾. A genisteína apresenta ainda proteção contra a neurotoxicidade causada pelo MPTP, segundo Kyuhou

(2008) e também Liu et al. (2008). Esta proteção ocorre, muito provavelmente, através dos recetores dos estrogénios. Por fim, quanto à puerarina, esta também possui capacidade de neuroprotecção contra o MPP+ através de diversos mecanismos, que incluem o sistema proteossómico da ubiquitina, bem como a inibição dos danos a nível mitocondrial, e ainda através da ativação da caspase-3 e da via JNK ⁽³⁴⁾ sendo mais tarde confirmado também por Cheng et al. (2009) e Wang et al. (2011).

Os flavonoides constituem agentes antioxidantes devido ao facto de terem a capacidade de formar complexos com o ferro ou o cobre ou ainda por desintoxicação direta devido as suas propriedades estruturais que lhes conferem as potencialidades a nível antioxidante. Um aumento destas substâncias no corpo humano é inversamente proporcional à probabilidade de vir a desenvolver demência ⁽²⁴⁾. Existe uma classe de flavonoides, Free-B-Ring, que como a designação sugere não têm grupo substituinte no anel B. Esta classe possui atividade anti-inflamatória além da atividade antioxidante que partilha com os restantes flavonoides. Estes são assim de extrema importância a nível comercial. Por exemplo, a patente registada como US6217875 tem capacidade de inibição da lipoxigenase e a patente US8034387 é utilizada para prevenir e também para tratar déficits a nível cognitivo e a nível da memória, que resultam da inflamação e do stress oxidativo, da idade e também das condições neurológicas. Esta última patente, LasoperinTM é preparada através de extratos de Scutellaria e Acacia, sendo composta por 75,7% dos flavonoides do tipo Free-B-Ring, em especial destaque a baicalina, e por 10,3% de flavonas, tendo neste caso como composto de destaque as catequinas ⁽²⁴⁾.

Existem também muitas outras substâncias com potencial antioxidante, sendo exemplo as proantocianidinas oligoméricas, presentes em várias flores, vegetais, frutos e sementes, tendo também um importante papel a nível do stress oxidativo e dos radicais livres. Um exemplo é a semente de uva que contém extrato de proantocianidina que confere esta proteção, protegendo ainda o DNA. Um estudo elaborado por Debasis et al. (2000), demonstrou que o tratamento celular com 100 mg/mL deste produto reduziu a capacidade de apoptose do tabaco (300 mg/mL) em 85%, resultados bem mais satisfatórios que a combinação de vitaminas C e E, que reduziram apenas 46% ⁽³⁵⁾.

10.3 Catecóis

A este grupo pertencem algumas substâncias com interesse para a DP, como a curcumina (extraída de *Curcuma longa*), sendo a mais estudada de entre as isoladas pertencentes a esta classe. De destacar ainda o álcool vanílico de *Gastrodia elata*, o ácido protocatecuico, obtido de *Alpinia oxyphylla* e a zingerona de *Zingiber officinale* ⁽³⁶⁾. A curcumina, como já referido é a melhor estudada de entre as substâncias mencionadas, apurando-se em vários estudos feitos ⁽³⁷⁾ ⁽³⁸⁾, que confere neuroprotecção contra MPTP e MPP+, bem como uma atenuação na fosforilação de p53, inibição da formação das espécies reativas de oxigénio, ação protetora contra 6-OHDA, tanto em células SHSY5Y como também em MES23.5 e proteção mitocondrial. Esta substância teve também excelentes resultados no que diz respeito à morte neuronal a nível dopaminérgico nas células SH-SY5Y, provavelmente através de inibição da via JNK ⁽²⁷⁾.

10.4 Fenilpropanoides e linhanos

Destacam-se entre esta classe, como compostos com atividade anti-Parkinsonica, o eugenol (extraído de *Zingiber officinale* Roscoe), o magnolol (sendo este extraído de *Magnolia officinalis* Rehder & Wilson), o ácido salvianólico B e o salviânico A, ambos extraídos de *Salvia miltiorrhiza* Bunge, sendo todos neuroprotetores face ao 6-OHDA e o último também ao MPP+. Também as espécies *Acanthopanax senticosus* (Rupr. & Maxim.) Harms e *Sesamum indicum* L. apresentaram resultados importantes face a antagonização da ação em termos de toxicidade do MPP+, prevenindo ainda os sintomas de depressão e bradicinesia descritos no modelo da rotenona ⁽²⁷⁾.

10.5 Glicosídeos feniletanoides

Os compostos estudados nesta categoria foram isolados de *Cistanche salsa* e são o equinacósido, o acteósido e o tubulósido B, exibindo atividade anti-apoptótica e antioxidante tanto *in vitro* como *in vivo* nos modelos MPTP e 6-OHDA ⁽⁵⁹⁾. De referir que o equinacósido é muito provavelmente, segundo também apurado por estes autores, um não-péptido indutor dos fatores neurotróficos, tendo assim um papel importante na prevenção da neurodegeneração característica da DP ⁽²⁷⁾.

10.6 Terpenos

Os terpenos cujos efeitos neuroprotetores são de maior destaque são os diterpenos e os triterpenos. De entre estes é de frisar o ginkgólido B, um diterpeno proveniente de *Ginkgo biloba*, bem como os ginsenósidos presentes em *Panax ginseng*, sendo estes últimos agentes triterpenóides. Os gingenósidos (saponinas triterpenoides) são substâncias que se encontram vastamente estudadas, sabendo-se que o ginsenósido Rg1 inibe a morte celular causada por 6-OHDA e por MPTP, diminuindo ainda a acumulação a nível celular de ferro através da regulação da expressão de ferroportina 1 e de DMT1 (Divalent Metal Transporter 1), segundo conclusões retiradas dos estudos de Wang et al. (2009). Verificou-se ainda num outro estudo ⁽³⁹⁾ que um pré-tratamento com o ginsenósido Rg1 tem a capacidade de inibir a ativação do fator de transcrição kappa B e ainda da formação das espécies reativas de oxigénio e aumentar a probabilidade de sobrevivência dos neurónios face à rotenona ⁽⁴⁰⁾.

Os triterpenoides podem ser obtidos através da ciclização do esqualeno. São constituídos por seis unidades de isopreno. Estas substâncias são utilizadas com fins medicinais, no entanto, dado que não se considera que tenham uma potência elevada, tem-se recorrido mais a análogos das mesmas, com o fim de potenciar os seus efeitos. As principais aplicações destes análogos são a supressão em macrófagos que tenham sofrido estimulação por parte de lipopolissacáridos (LPS) e de interferão-gama (IFN- γ) na formação de novo de COX-2 (ciclooxigenase-2) e iNOS (monóxido de azoto sintase induzível). Desta forma, podem ser benéficos na modulação dos níveis de prostaglandinas e também de monóxido de azoto ⁽²⁴⁾.

Acrescenta-se ainda que analisando o log P (coeficiente de partição, que determina em que grau uma substância é solúvel noutras duas, de fases diferentes) se conclui que a

esmagadora maioria das substâncias acima mencionadas são moléculas lipofílicas e de pequeno tamanho. Assim sendo, possuem a capacidade de terem alta ou, pelo menos, moderada permeabilidade cerebral, no entanto, mais estudos serão necessários para confirmar de facto a veracidade desta ilação ⁽⁴¹⁾.

Havendo num extrato mistura de vários compostos, pode acontecer que todos tenham o efeito que se pretende (neste caso, auxiliar na DP) ou noutros casos, que pelo contrário, há compostos presentes no extrato que não têm qualquer efeito ou que podem mesmo ter um efeito nefasto ⁽²⁸⁾

Por este motivo, é aconselhável que primeiro se efetuem testes em modelos animais e só após comprovação dos efeitos dos mesmos, se parta para os modelos celulares, a fim de descobrir o mecanismo de atuação, o que nem sempre é possível ⁽²⁸⁾.

A combinação de compostos com diferentes vias de ação na melhoria da DP é uma abordagem aconselhável, dado que é uma doença multifatorial, pelo que isto constitui uma boa estratégia de tratamento ⁽⁴²⁾, visto que a sinergia de efeitos pode ser vantajosa para o tratamento da patologia. Apesar disto, é de notar que é também bastante complicado um controlo de qualidade adequado neste processo e também a reprodutibilidade do mesmo em termos de efeitos biológicos, não esquecendo ainda que os extratos com potencial terapêutico são também bastante difíceis de encontrar ⁽²⁷⁾.

10.8 Ácido Fítico

Atualmente, encontra-se bem demonstrado o papel do ferro na DP, como agente que traz malefícios para esta patologia, visto que o ferro através da reação de Fenton estimula a formação de formas reativas de oxigénio. Além disto, o ferro interage também com a tirosina hidroxilase, com a α -sinucleína e com a dopamina, importantes também nesta patologia ⁽⁴³⁾.

O ácido fítico, também designado por IP6 ou ácido mio-inositol hexafitórico, é um composto presente em várias amêndoas, óleos, cereais, legumes, sementes, esporos e pólen. Esta substância verifica-se que tem um efeito quelante sobre o ferro, fazendo com que não se dê a peroxidação lipídica e a formação do radical hidroxilo. O ácido fítico atua assim como um antioxidante, encaminhando as células para percursos de sinalização ou para enzimas, cujo papel é a destoxificação das espécies reativas. A nível neuroprotetor as potencialidades desta substância ainda não se encontram a ser largamente estudadas, no entanto, esta substância foi encontrada em vários cérebros estudados, ou seja, a mesma tem capacidade de atravessar a membrana hematoencefálica, tendo portanto um efeito neuroprotetor ²⁸. Os autores sugerem que os benefícios do ácido fítico na DP ocorrem devido às seguintes possibilidades: além da ação quelante do ferro e também ação antioxidante, já mencionadas, verifica-se ainda uma melhoria na recaptção de glucose a nível cerebral e acção no impedimento da acumulação de depósitos de gordura nas artérias a nível cerebral, fazendo isto com que a distribuição de sangue e oxigénio seja feita da forma mais eficaz possível ⁽⁴³⁾

10.7 Alcaloides (Nicotina)

A nicotina é um alcaloide que se encontra presente de forma natural na planta do tabaco (*Nicotiana tabacum*). A sua ação consiste em mimetizar os efeitos da acetilcolina, devido ao facto de se ligar aos recetores da mesma (nAChR) ⁽²⁴⁾. Como já verificado encontra-se bem estabelecida a ligação entre estes recetores e a DP, tendo-se verificado que nesta doença, há perda destes recetores acompanhada pela perda de dopamina ⁽²⁴⁾. Além disto, outros estudos sugerem ainda que as discinesias características do tratamento com levodopa podem ser diminuídas com nicotina. Encontra-se bem demonstrado que apesar dos múltiplos malefícios do tabaco, se verificou que este reduz em cerca de 50% a incidência desta doença, valor bastante significativo. Com a administração aguda da nicotina é possível a estimulação dos recetores nicotínicos, ao passo que a utilização a nível crónico da mesma causa um aumento no número dos recetores nicotínicos o que é vantajoso na DP ⁽²⁴⁾.

Sabe-se atualmente que a nicotina é muito bem absorvida a nível intranasal, apenas 1 mg desta substância, consegue causar efeitos durante seis horas, no entanto, o seu pico máximo de concentração é atingido muito rapidamente (cerca de dez minutos após administração). Assim, tentou recorrer-se a uma solução para que esta libertação fosse mais controlada, sendo isto possível através de material com capacidade de troca iónica complexado com a nicotina, podendo ainda recorrer-se às microsferas com características bioadesivas e nas quais não ocorra troca iónica ⁽²⁴⁾.

Além da hipótese de ser fumado, estudos indicam ainda que o fumo do mesmo, apesar de não tão eficaz, também está associado a uma menor probabilidade de desenvolver DP. Isto deve-se ao facto da nicotina possuir propriedades neuroprotetoras, algo comprovado através de estudos experimentais ⁽⁴⁴⁾. Verificou-se no estudo de Nielsen et al. (2013), que a ingestão de plantas pertencentes à família das Solanaceae tinha uma proporcionalidade inversa com a probabilidade de desenvolver Parkinson, sendo que o mesmo não aconteceu aquando testadas outras plantas que não da família das Solanaceae ⁽⁴⁴⁾.

Isoladamente, a ingestão de tomate e pimenta apresentou também uma proporcionalidade inversa, não se verificando o mesmo com a batata. A ingestão de pimenta em três ou mais vezes na semana estaria associado a uma menor probabilidade de desenvolver DP em cerca de 30% ⁽⁴⁴⁾.

No que diz respeito à ingestão de outras plantas desta família, julga-se que a pimenta tem maior capacidade de neuroprotecção quando comparada com o tomate ou com a batata, devendo-se isto não só ao facto da sua concentração em nicotina no extrato seco ser maior mas também pelos seus outros constituintes, que podem ter também capacidades de neuroprotecção. Por exemplo, existem alcaloides, como a anatabina que devido às suas capacidades anti-inflamatórias podem ter melhores aplicações quando comparativamente à nicotina, devido à sua maior semi-vida e também por possuírem menor capacidade de habituação e menor toxicidade ⁽⁴⁴⁾. Também os capsinoides presentes na pimenta e os capsaicinoides presentes na pimenta picante podem ativar recetores localizados na substância nigra, designados por recetores TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid Receptor), que têm capacidade de modificar a sobrevivência dos neurónios a nível dopaminérgico ⁽⁴⁴⁾.

Quanto ao tomate, dado que os seus resultados não foram muito satisfatórios, isto leva a crer que substâncias como o licopeno ou as vitaminas C e A, não contribuem muito como fatores neuroprotetores ⁽⁴⁴⁾.

Para que este estudo fosse mais completo, seria conveniente que a dieta elaborada tivesse sido feita em diferentes períodos da vida dos doentes, até mesmo para que se pudesse estabelecer uma melhor relação a nível neuroprotetor quando o tabaco não está presente. Além desta limitação, é também de referir que muitos dos doentes não tiveram expostos ao fumo do tabaco, não permitindo retirar muitas conclusões acerca desta mesma exposição ⁽⁴⁴⁾.

No entanto, convém ainda frisar que, apesar das suas vantagens a nível da DP, são inegáveis os malefícios do tabaco não só por ser viciante, mas também porque as suas características de solubilidade em água e propriedades higroscópicas, pode constituir um risco, ao ser possível a sua absorção a nível da pele. O seu uso continuado afeta também como se sabe múltiplos órgãos como os pulmões, coração, rins, SNC, músculos, sangue e a nível gastrointestinal, entre outros ⁽⁴³⁾.

10.9 Sulforafano

Este composto pode ser obtido em alimentos como nas crucíferas, sendo um composto organosulfúrico. O sulforafano que está presente de forma natural existe sob a forma de um derivado glucosinolato, pertencendo à classe dos isotiocianatos. Este composto possui tal como os anteriores, propriedades antioxidantes, tendo também um importante papel como estimulador natural da destoxificação de enzimas. Um exemplo reportado é o caso da família à qual pertencem os brócolis (*Brassica oleraceae*), que tem ação nas enzimas de fase I e II. A patente US6812248 utiliza os sulforafanos e os seus análogos no tratamento de doenças degenerativas, como a DP. Quando administrado, este produto patenteado possui propriedades neuroprotetoras a nível neuronal e também antioxidante por captura dos radicais livres. Esta atividade pensa-se ser possível devido à ativação da via Nfr2 (Nuclear Factor-like 2) ⁽⁴³⁾.

Na figura seguinte, 10.1, encontram-se algumas estruturas químicas de compostos presentes em plantas referidas no presente trabalho.

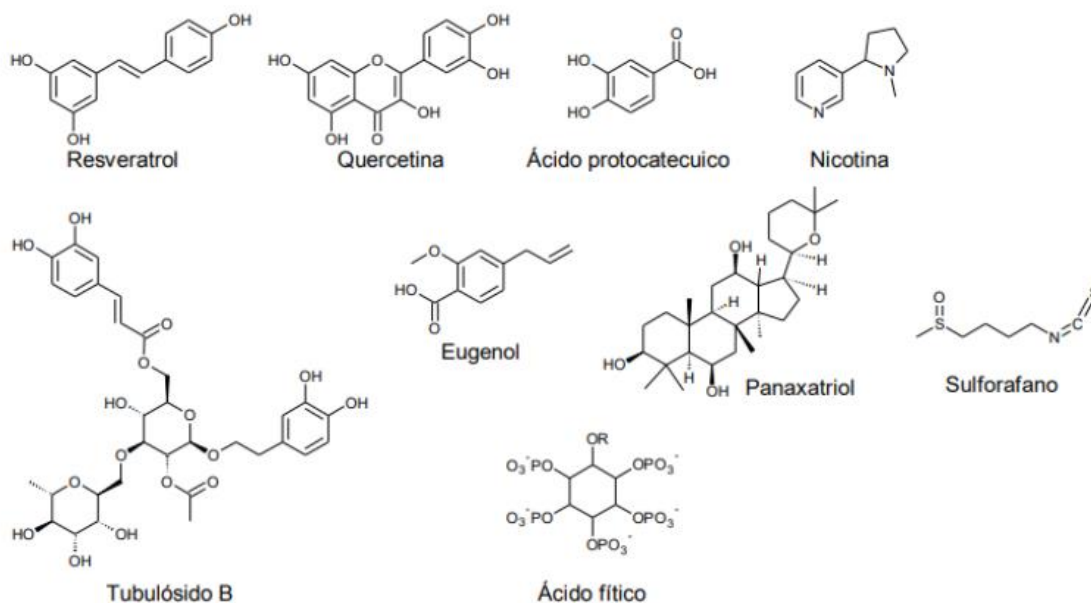


Figura10.1 – estruturas exemplificativas pertencentes aos diferentes grupos de compostos

11- Produtos à Base de Plantas Utilizados na Doença de Parkinson

11.1 Acanthopanax

Através dos resultados apurados por estudos com ratinho , nos quais foi induzida a DP através de MPTP-HCl ⁽⁴⁵⁾ , verificou-se que o extrato etanólico das raízes e rizomas de *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.), da família *Araliaceae*, tem capacidades neuroprotetoras a nível dopaminérgico. O extrato aquoso da casca de *A. senticosus* e seu *composto de lignina* são usados para fornecer proteção contra o comportamento induzido pela rotenona, como por exemplo, bradicinesia e catalepsia, perda neuronal positiva para TH e GDNF .

Noutros estudos também com recurso a ratinhos, verificou-se que extratos etanólicos de caule de *A. senticosus* pareciam ser eficazes na profilaxia da DP induzida por MPTP, aumentando os níveis de noradrenalina e dopamina. Os principais componentes de *A. senticosus* são o eleuterósido B e a sesamina. O primeiro mencionado tem capacidade de reduzir a expressão de c-jun e cfos em células PC12 que tenham sido colocadas em contacto com MPP+, aumentando ainda as cinases proteicas extracelulares, ao passo que a sesamina tem importantes efeitos moduladores a nível da expressão de interleucina 6, da síntese de monóxido de azoto, da tirosina hidroxilase, entre outros, nas células dopaminérgicas que estejam também sob stress oxidativo que tenha sido induzido por MPP+.

Um estudo proteômico recente revelou que um extrato desta planta pode corrigir a expressão anormal de várias proteínas biomarcadoras em um modelo mutante de linha celular com superexpressão de alfa-sinucleína de PD ⁽⁴⁶⁾.

11.2 Alpinia

As sementes de *Alpinia oxyphylla* Miq., pertencente à família *Zingiberaceae* têm elevadas potencialidades para o tratamento da DP. O ácido protocatecuico, um composto fenólico isolado dos grãos de *A. oxyphylla* mostrou efeitos neuroprotetores antioxidantes em MPTP + . O seu extrato etanólico tem capacidade de proteção das células PC12 contra a neurotoxina 6-OHDA, conferindo igualmente proteção a nível dos neurónios dopaminérgicos, em estudos efetuados com peixes zebra. O principal constituinte de *A. oxyphylla* é o ácido protocatecuico, o qual apresentou bons resultados tanto *in vivo* como *in vitro*, como auxiliar no tratamento da DP. *In vivo*, verificou-se que tinha efeitos inibitórios na neurotoxicidade induzida por MPTP, em estudos elaborados com ratinhos, ao passo que *in vitro*, apresentou também resultados satisfatórios, tendo capacidade de inibir danos celulares induzidos por neurotoxinas dopaminérgicas ⁽⁴⁵⁾.

Quando da presença de preróxido de hidrogênio em células PC12 , verificou-se ainda que esta substância apresenta capacidades de redução da morte celular ⁽⁴⁵⁾.

11.3 Astragalus

É possível extrair astragalósidos IV e polissacáridos de astragalósidos das raízes secas de *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge. O primeiro deles tem a capacidade de reduzir a perda dopaminérgica neuronal induzida por 6-OHDA. Verificou-se também em estudos que tem capacidade de reduzir a morte celular induzida por MPP+ em células SH-SY5Y ⁽⁴⁵⁾.

No que diz respeito aos polissacáridos de astragalósido, concluiu-se através de estudos que estes têm potencialidades para aliviar a toxicidade induzida pela bendopa (forma levorotatória da dopa), a nível neuronal ⁽⁴⁵⁾.

11.4 Camellia

Camellia sinensis (L.) Kuntze é a espécie a partir da qual é obtido o chá verde, mais propriamente a partir das suas folhas. O chá verde tem um importante contributo no tratamento desta patologia, pelo facto de ter efeito protetor das células SH-SY5Y, tendo também importância pelo facto de inibir a produção de espécies reativas de oxigénio e por atenuar a ativação do factor-κB induzido por 6-OHDA ⁽⁴⁵⁾.

Os principais constituintes das catequinas polifenólicas presentes em *C. sinensis* são as (-)-epicatequinas, as (-)-epicatequinas galhatos, as (-)-epigalhocatequinas-3- galhatos e as (-)-epigalhocatequinas, sendo que todas elas têm efeitos protetores perante as células PC12 quando induzidas pelo MPP+ . Além disto, as epigalhocatequinas-3- galhatos têm também função protetora nas células SHSY-5Y face ao contacto com MPTP ⁽⁴⁵⁾.

A contribuição do chá e do café para a DP já foi largamente estudada. Atualmente, sabe-se que a cafeína é um antagonista dos recetores da adenosina, tendo, portanto, um efeito neuroprotetor, que como vem sendo discutido ao longo desta monografia, tem extrema importância na DP. Além disso, existem vários estudos que indicam uma proporcionalidade inversa entre a ingestão de café e DP. Nalguns destes estudos demonstraram que estes resultados eram dose-dependentes e noutros não ⁽⁴⁷⁾. A ingestão de dois ou mais cafés por dia estaria associada a menor probabilidade de desenvolver DP. Estas conclusões foram obtidas no estudo elaborado pelo Leisure World Cohort Study na Califórnia, ao passo que o estudo Swedish Twin Cohort não obteve qualquer tipo de associação ⁽⁴⁷⁾.

Num outro estudo em homens do Havai, conseguiu apurar-se uma associação entre idade e fator fumador também inversamente proporcional ao risco de DP ⁽⁴⁷⁾. Ainda num outro estudo distinto, ocorreu uma situação curiosa, na qual se verificou associação entre mulheres que nunca tinham utilizado estrogénios e a ingestão de cafeína, em que a probabilidade de desenvolver DP se verificou inversamente proporcional à ingestão de cafeína. No entanto, não se verificou esta proporcionalidade inversa em mulheres que utilizavam estrogénios como terapia suplementar hormonal pós-menopáusicas, concluindo-se que uma possível razão para este facto seria a anulação do efeito protetor conferido pela cafeína aquando da presença de estrogénios, sendo estas conclusões comprovadas por estudos experimentais ⁽⁴⁸⁾.

Quanto à ingestão de chá, foi apurado nos sete estudos elaborados por diversos autores ao longo dos anos, a possível contribuição da planta na DP. Em três destes estudos houve associação com proporcionalidade inversa entre a ingestão de chá e a probabilidade de desenvolver a doença, três estudos nos quais não houve qualquer associação e ainda um dos estudos no qual a ingestão de chá verificou-se que aumentaria a probabilidade de desenvolvimento da DP ⁽⁴⁷⁾.

Houve um estudo elaborado pelo Singapore Chinese Health Study no qual foram examinados o chá verde e o preto separadamente. Verificou-se nos resultados deste estudo que no chá verde não houve qualquer associação com a DP no entanto, no chá preto, a proporcionalidade inversa entre a ingestão do mesmo e a probabilidade de desenvolver DP foi de facto verificada. Tais resultados inferem para a conclusão que além da cafeína presente no chá, outros compostos presentes apenas no chá preto podem também contribuir para um efeito protetor a nível neuronal, importante para a DP ⁽⁴⁹⁾⁽⁴⁷⁾.

11.5 Cannabis sativa

A planta *Cannabis sativa* L. contém na sua composição entre outros compostos, agentes designados por canabinoides, únicos para a família *Cannabaceae*. Verificou-se através de estudos que estes compostos têm efeitos farmacológicos, exercendo estes mesmos efeitos através de interação com recetores canabinoides específicos, recetores do tipo acoplados à proteína G ⁽⁵⁰⁾.

Maconha é o nome comum da planta *C. sativa*, que tem sido usada ao longo de séculos para fins recreativos e medicinais. A planta contém pelo menos 66 compostos canabinoides,

dos quais o tetrahydrocanabinoide (THC) é o componente psicoativo primário que medeia seus efeitos terapêuticos .

Administração diária de THC por 2 semanas após a infusão unilateral de 6-OHDA produziu uma redução significativa na depleção estriatal DP. Canabinoil, outro canabinoide presente na mesma planta (com insignificante afinidade para receptores canabinoides CB 1) mostraram características neuroprotetoras semelhantes.

Atualmente existem dois tipos de recetores canabinoides que se encontram bem estudados, tendo sido isolados com sucesso: CB1 e CB2. Os recetores tipo CB1 encontram-se preferencialmente no SNC ao passo que os CB2 podem ser encontrados nas células do sistema imunitário e também em órgãos. Foram também isolados com sucesso alguns dos agonistas dos recetores canabinoides, tendo lugar de destaque o 2- araquidonil glicerol (2-AG) e a anandamida. O potencial terapêutico dos canabinoides em várias doenças, estando entre elas a DP, deve-se a uma elevada representação deste sistema canabinoide na gânglia basal, e a maior densidade dos recetores do tipo CB1 no corpo humano está contida na substancia nigra pars recculate e no globus pallidus. A concentração da anandamida é cerca de 3 vezes maior nestes locais, quando comparativamente a outras zonas do cérebro ⁽⁵⁰⁾. Desta forma conclui-se que o sistema canabinoide deverá representar algum tipo de papel a nível de controlo fisiológico da gânglia basal, nomeadamente no que diz respeito aos movimentos ⁽⁵⁰⁾.

Venderová et al. (2004), nos seus estudos com recurso à *Cannabis sativa* em doentes com Parkinson, verificaram que, de facto, esta espécie vegetal pode ter vários efeitos a nível terapêutico importantes a ter em linha de conta, dos quais aqui ficam descritas algumas conclusões importantes. Estes estudos foram aprovados pelo Research Ethics Committee of the General University Hospital em Praga, com o respetivo consentimento de todos os participantes no estudo, os quais preencheram igualmente um questionário anónimo acerca de utilizações prévias de *C. sativa* e também sobre a frequência, duração e partes da planta utilizadas e, no caso dos indivíduos que respondessem afirmativamente, estes foram também inquiridos se notaram alguns efeitos a nível da melhoria dos sintomas da DP aquando da utilização de *C. sativa*. Foram também inquiridos acerca da terapêutica que se encontravam a fazer naquele momento, bem como da utilização de outras possíveis drogas de abuso ⁽⁵⁰⁾.

A utilização de *C. sativa* fez-se em 85 doentes (55 homens, 29 mulheres e 1 indivíduo sem resposta) dos 339 que responderam ao questionário enviado. Estes doentes não tinham nunca utilizado *C. sativa* com efeitos recreativos, tendo experimentado apenas após um congresso que teve lugar na República Checa acerca desta temática. Nenhum dos doentes interrompeu a sua terapêutica farmacológica apesar da utilização de *C. sativa*, que se verificou na maioria dos doentes ser administrada uma vez por dia. Após a utilização de *C. sativa*, os resultados foram os seguintes (Tabelas 11.5.1 , 11.5.2 , 11.5.4)(adaptado de ⁽⁵⁰⁾:

Tabela 11.5.1 Efeito da utilização de Cannabis sativa nos sintomas gerais da doença de Parkinson

	Sintomas gerais			
	Total (n)	Melhorou	Não Melhorou	Sem resposta
Duração da utilização da <i>Cannabis sativa</i>				
Menos de 3 meses	27	5	16	6
3 ou mais meses	54	33	15	6
Sem resposta	4	1	2	1
Total	85	39	33	13

Tabela 11.5.2 Efeito da utilização de Cannabis sativa nos tremores gerais da doença de Parkinson

	Tremores			
	Total (n)	Melhorou	Não Melhorou	Sem resposta
Duração da utilização da <i>Cannabis sativa</i>				
Menos de 3 meses	27	3	17	7
3 ou mais meses	54	22	20	12
Sem resposta	4	1	1	2
Total	85	26	38	21

Tabela 11.5.3 Efeito da utilização de Cannabis sativa na bradicinesia gerais da doença de Parkinson

	Bradicinesia			
	Total (n)	Melhorou	Não Melhorou	Sem resposta
Duração da utilização da <i>Cannabis sativa</i>				
Menos de 3 meses	27	6	12	9
3 ou mais meses	54	31	16	7
Sem resposta	4	1	1	2
Total	85	38	29	18

Tabela 11.5.4 Efeito da utilização de Cannabis sativa na rigidez a gerais da doença de Parkinson

	Rigidez			
	Total (n)	Melhorou	Não Melhorou	Sem resposta
Duração da utilização da <i>Cannabis sativa</i>				
Menos de 3 meses	27	5	12	10
3 ou mais meses	54	26	15	13
Sem resposta	4	1	1	2
Total	85	32	28	25

Assim sendo, verifica-se que apenas 4 dos doentes no estudo tiveram efeitos negativos relativamente aos seus sintomas da DP aquando do recurso a *C. sativa*. O alívio dos sintomas da DP verificou-se (após efetuada a média de todos os doentes) aos 1,7 meses após o início da utilização de *C. sativa*, sendo que, como se conclui através das tabelas, após os 3 meses de utilização é que se verifica uma elevada melhoria nestes mesmos sintomas, nomeadamente no respeitante a bradicinesia, tremor e rigidez muscular (principais sintomas da DP). Verificou-se ainda que a idade, a parte da planta utilizada e ainda o tempo que cada doente tinha a doença diagnosticada não foram fatores influentes no tratamento com recurso a *C. sativa* ⁽⁵⁰⁾.

Apesar de os doentes descreverem uma melhoria nos sintomas, no que diz respeito à discinesia, não se pode aferir que isto seja completamente certo, dado que muitos dos doentes de Parkinson não se dão conta de que sofrem de discinesias, pelo que não se consegue bem inferir a veracidade deste resultado. Por outro lado, há ainda outro fator importante a referir, que é o facto de os doentes só notarem melhorias a partir de cerca de 2 meses depois da utilização de *C. sativa*. Isto porque, desta forma é pouco provável que a melhoria sentida nos sintomas fosse efeito placebo. Dado que a *C. sativa* é ilegal no país onde decorreu o estudo (República Checa), este estudo tem por esse mesmo motivo várias limitações, no entanto, é importante referir que o mesmo é uma base importante para que novos estudos sejam feitos ⁽⁵⁰⁾.

11.6 Cassia

O extrato etanólico das sementes de *Cassia obtusifolia* L. ou de *Cassia tora* L. (*Leguminosae*) protege as células PC12 do 6-OHDA. O mesmo extrato diminui também a degeneração neuronal causada por MPTP em ratinhos.

O peroxinitrito, formado a partir da reação do superóxido e do óxido nítrico, é uma potente molécula pró-oxidante e pró-inflamatória indicadas como um fator causal nas doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, DP e aterosclerose. A falta de enzimas endógenas que regulam o peroxinitrito justificaram a busca por um forte eliminador de peroxinitrito para uso nessas doenças neurodegenerativas. O extrato de *C. tora*, uma erva oriental bem conhecida na medicina tradicional, mostrou uma potente atividade de eliminação de oxinitrito, provavelmente devido à presença de compostos fenólicos ativos. Estudos *in vitro* demonstraram diminuição da nitração de tirosina mediada por peroxinitrito por meio de doação de elétrons por alaternina e glicose nor-rubrofusarina, e sugeriu o uso potencial da erva como um agente antiparkinsoniano adequado.

Além disto, verifica-se ainda que alaternina extraída de *C. tora*, tem propriedades anti-inflamatórias e capacidade para captar peroxinitrito (ONOO⁻). Este anião parece estar envolvido em doenças neurodegenerativas, entre elas a DP ⁽⁴⁵⁾.

11.7 Chrysanthemum

Verifica-se que as partes secas floridas de duas espécies deste género pertencente à família das *Asteraceae*, têm potencialidades terapêuticas na DP. Assim, *Chrysanthemum morifolium* Ramat., quando sofre processo de secagem das suas partes floridas origina

Chrysanthemi Flos, cujo extrato aquoso protege e melhora a viabilidade das células SH-SY5Y face ao MPP⁺, tendo também capacidade de inibir citotoxicidade ⁽⁴⁵⁾.

O extrato desta planta protege as células SH-SY5Y da toxicidade induzida por MPP⁺ por prevenção do estresse oxidativo e apoptose. Curiosamente quando as células microgliais BV-2 foram ativadas usando LPS, o extrato também pode prevenir esse efeito

Por sua vez, *Chrysanthemum indicum* L. após processo de secagem das suas partes floridas, origina *Chrysanthemi Indici Flos* cujo extrato metanólico também confere proteção das células SH-SY5Y, tal como o anterior, face aos efeitos de MPP⁺ ⁽⁴⁵⁾.

11.8 Cistanche

A parte utilizada das plantas deste género com potencialidades na DP é o caule. Neste género e com interesse na DP encontram-se *Cistanche deserticola* Y.C.Ma e *Cistanche tubulosa* (Schrenk) Wight, pertencentes à família *Orobanchaceae*. Os glicosídeos feniletanóides (ex: equinacósido) extraídos de *Cistanche salsa* (C.A.Mey.) Beck conferem neuroproteção dopaminérgica a nível da substância nigra contra a neurotoxicidade induzida por MPTP e potencialidades para diminuir as lesões causadas por 6-OHDA. Por sua vez o acteósido confere o mesmo tipo de neuroproteção também em estudos em ratinhos, acrescentando-se ainda a proteção em células SH-SY5Y contra os efeitos neurotóxicos da rotenona ⁽⁴⁵⁾.

Foi demonstrado que os glicosídeos totais presentes nas espécies do género *Cistanche* atenuam a disfunção comportamental e a perda de neurónios TH-positivos na área SNpc do cérebro em camundongos tratados com MPTP ⁽⁵¹⁾

11.9 Fraxinus

A fraxetina extraída dos tegumentos secos de *Fraxinus szaboana* Lingelsh, *Fraxinus rhynchophylla* Hance, *Fraxinus stylosa* Lingelsh ou *Fraxinus chinensis* Roxb. possui importantes efeitos não só como mediador do stress oxidativo nas células SHSY5Y, como também atua prevenindo processos de apoptose nas células dopaminérgicas, induzida pela rotenona, sendo portanto um importante agente de defesa celular. Dentro do mesmo género, verifica-se ainda que a espécie *Fraxinus sieboldiana* Blume apresenta três substâncias que também podem contribuir para o tratamento da DP: 6,7-di-O-glucopiranosil-esculetina, liriodendrina e esculina. As duas primeiras podem proteger as células SH-SY5Y da toxicidade induzida pela dopamina, ao passo que a esculina tem efeitos anti-apoptóticos na citotoxicidade induzida por MPP⁺ ⁽⁴⁵⁾.

11.10 Gastrodia

No que diz respeito ao género *Gastrodia*, existe uma espécie (*Gastrodia elata* Blume.), pertencente à família *Orchidaceae*, cujos tubérculos quando secos, possuem potencialidades terapêuticas para a DP. O extrato etanólico, verificou-se proteger as células SH-SY5Y, face à

toxicidade induzida por MPP⁺, em estudos feitos em humanos. Além disso, verificou-se ainda que o principal composto do extrato, o álcool vanílico, tem capacidade de atenuar o stress oxidativo, protegendo, ainda, as células dopaminérgicas MN9D contra a apoptose induzida por MPP⁺ ⁽⁴⁵⁾.

Esta planta é amplamente utilizada na medicina popular oriental. Em células SH-SY5Y, o extrato de *G. elata* é indicado para fornecer proteção contra citotoxicidade mediada por MPP⁺ por pré-ventilação do estresse oxidativo e apoptose.

11.11 Gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe)

A planta do gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) pertence à família das *Zingiberaceae* e é geralmente encontrada nas Caraíbas, no Este de África ou no Sul da Ásia ⁽²⁵⁾. No óleo essencial de gengibre fazem parte os principais constituintes: sesquiterpenoides (especialmente zengiberene, mas também em menores quantidades, bisaboleno, farneseno e β -sesquifelandreno) e monoterpenoides (citrinal, 1,8-cineole e β -felandreno). O gengibre tem propriedades pungentes especialmente devido ao [6]-gingerol, que após cozinhado origina a zingerona, um alcaloide com capacidade de aumentar a dopamina. Por sua vez, o gingerol possui propriedades antipiréticas, sedativas, analgésicas e antibacterianas. O extrato de gengibre verificou-se ter bastante sucesso quando aplicado em situações de inflamação, náuseas, tumores, diarreias e dores musculares ⁽²⁵⁾.

Em estudos demonstrou propriedades anti-PD tanto *in vivo* como *in vitro*. Em tratamento prévio de camundongos tratados com MPTP com 6-Shogaol led para corrigir as anormalidades comportamentais induzidas por neurotoxina e também protegeu neurônios TH da morte. O principal mecanismo de ação foi a inibição da via inflamatória mediada pela microglia. Ao desativar a mesma via, este composto foi encontrado para proteger a cultura mesencefálica positiva para TH em células naturais de toxicidade induzida por MPP⁺.

11.12 Gingko

As folhas secas de *Gingko biloba* L., pertencente à família *Ginkgoaceae*, possui inúmeras potencialidades, sendo de destacar que o *Gingko biloba* é a substância mais prescrita para os casos de demência, tanto demência vascular, como demência causada por Alzheimer, incluindo-se também, a demência causada pela DP, resultados obtidos através de um estudo alemão ⁽⁴⁵⁾. Além desta sua capacidade no tratamento de vários tipos de demência é também de destacar que o seu extrato número 761 tem efeitos de neuroprotecção na apoptose de células PC12, na presença de paraquat. Em estudos com ratinhos, demonstrou também eficácia protetora face a 6-OHDA, sendo ainda fulcral pelo seu papel como agente inibitório de stress oxidativo, como regulador da homeostasia do cobre no cérebro e por aliviar a neurodegeneração produzida por MPTP ⁽⁴⁵⁾.

11.13 Ginseng

Atualmente encontra-se demonstrado que os componentes do ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey.) da família *Araliaceae*, designados por ginsenósidos têm uma importante ação a nível do SNC, destacando-se a proteção contra a excitotoxicidade que é induzida pela homocisteína, colaborando também para o impedimento da morte neuronal, aumentando simultaneamente a sobrevivência celular. Além disto, os ginsenósidos Rb1 e Rg3 atuam também como agentes protetores dos neurónios contra a ação do glutamato ⁽⁵²⁾.

Wen et al. (1996) demonstraram nos seus estudos que, através da infusão de ginsenósidos Rb1, conseguiu-se recuperar neurónios CA1 do hipocampo, evitando danos celulares letais. Onde existe mais ginseng, verifica-se que há menor incidência de DP. De notar que na América do Norte a prevalência é de 200 casos em 100000 pessoas, ao passo que na China tem-se 44 casos em cada 100000 pessoas ⁽⁵²⁾.

Ainda acerca desta temática, nos estudos *in vivo* efetuados por Van Kampen et al. (2003) em roedores, verificou-se que a administração prolongada do extrato G115 trouxe vantagens a nível da neurotoxicidade induzida pela DP, através da proteção contra o MPTP, que é uma das substâncias consideradas como indutoras da DP. Os roedores expostos a esta substância que se encontravam a fazer tratamento com ginseng, verificou-se que exibiam menor perda neuronal a nível da substância nigra pars compacta. Além disso, constatou-se ainda que o transportador da dopamina a nível estriatal (DAT) também ficou protegido face ao tratamento com ginseng. Já em estudos *in vitro* concluiu-se que as saponinas presentes no ginseng aumentaram as células do neuroblastoma (SK-N-SH) dopaminérgicas ⁽⁵²⁾.

Nestes mesmos estudos, verificou-se ainda que o ginsenósido Rg1 interfere com a formação de espécies reativas de oxigénio, característica também da DP, por interrupção do mecanismo de formação das mesmas, e que este mesmo ginsenósido tem um efeito protetor também na apoptose induzida pelo MPTP na substância nigra em ratinhos ⁽⁵²⁾. Tal efeito julga-se ser devido a uma maior expressão de Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) e Bcl-xl (B-cell lymphoma-extra large) e de uma expressão menor na síntese de monóxido de azoto e também do gene bax, havendo também uma ativação da inibição a nível da caspase-3 ⁽⁵²⁾.

11.14 Gynostemma

De entre o género *Gynostemma*, pertencente à família *Cucurbitaceae*, existe uma espécie, *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino, também ela com importância no tratamento da DP. Neste caso, toda a planta é utilizada. O extrato etanólico tem importante contributo na DP, na medida que apresentou importantes efeitos neuroprotetores em ratinhos submetidos a 6-OHDA. Além disto, as saponinas presentes em *G. pentaphyllum*, entre elas, os gipenosídeos, protegem os neurónios dopaminérgicos localizados na substância nigra dos ratinhos, aquando do contacto com MPP+ ⁽⁴⁵⁾.

Recentemente, descobriu-se que os gipenosídeos reduzem discinesia induzida por L-DOPA em animais lesionados por 6-OHDA.

11.15 Hypericum

As partes aéreas secas de *Hypericum perforatum* L., pertencente à família *Guttiferae*, extraídas com metanol apresentaram um efeito neuromodulador contra a DP induzida por MPTP. Os extratos de *H. perforatum* ricos em flavonoides, conseguiram também ter resultados eficazes na neuroproteção de células PC12, aquando da presença de peróxido de hidrogénio, aumentando concomitantemente a expressão genética de enzimas antioxidantes nos ratinhos expostos à rotenona ⁽⁴⁵⁾. Hiperósido isolado de *H. perforatum* demonstrou ter efeitos importantes protetores contra a citotoxicidade induzida por H₂O₂ e por terc-butil hidroperóxido em células PC12 ⁽⁴⁵⁾.

11.16 Ligusticum

Os rizomas secos de *Ligusticum chuanxiong* Hort. (*Umbelliferae*) possuem um composto ativo (tetrametilpirazina) que possui atividade protetora contra a neurotoxicidade dopaminérgica induzida por MPTP, como demonstrado em estudos com ratinhos. Além desta potencialidade, este composto ativo é também útil na medida em que diminui os danos a nível oxidativo aquando do tratamento com levodopa (segundo estudos também feitos com ratinhos) ⁽⁴⁵⁾.

11.17 Mucuna

Mucuna pruriens (L.) DC., da família *Leguminosae* designada comumente por “feijão-da-florida” ou “atmagupta” é um legume de origem tropical, podendo ser encontrado em locais como África, Índia, Caraíbas e ainda algumas zonas do Sul da América ⁽⁴³⁾. Crê-se que a sua utilização remonta desde os 1500 anos A.C. e a medicina Ayurvédica descreve a sua utilização numa doença que designam por Kampavata, tendo características semelhantes à DP e na qual se obteve resultados positivos aquando da utilização desta substância (Lloret S, 2013)⁶⁴. Inclusive, na Índia, este tratamento com recurso às sementes de *M. pruriens* é utilizado na atualidade como terapêutica para a DP, bem como anti-depressivo. As suas sementes foram pela primeira vez isoladas em 1937 e devido à presença de levodopa, sempre foram alvo de estudos na utilização da DP ⁽⁵³⁾.

Da análise química desta planta, verificou-se que possuía terpenoides, flavonoides, antraquinonas, saponinas, taninos, entre outros compostos, possuindo ainda lípidos, minerais, hidratos de carbono, lecitina, fibras e esteroides ⁽⁴³⁾.

A percentagem em levodopa no extrato das sementes de *M. pruriens* é de aproximadamente 7-10%. Estudos feitos quer *in vitro* quer *in vivo*, demonstram que uma dosagem de 600 mg/kg do extrato destas sementes não possui efeitos tóxicos para o doente. Um estudo feito por Subramanian et al. (2010), estabeleceu que *M. pruriens* possuía atividade anti-Parkinson, evitando ainda a discinesia, no entanto, dado que a administração do extrato em pó era feita por via oral, verificou-se alguma intolerância a este nível. Existe na Índia uma formulação que consiste no pó da planta com a adição de um edulcorante com a designação comercial de Zandopa. Este agente verificou-se ter melhores resultados que a levodopa em

estudos com ratinhos, algo que se deve provavelmente ao facto de outros compostos presentes em *M. pruriens* terem também capacidade de auxiliar no alívio dos efeitos secundários ou ainda aumentar a concentração da levodopa ⁽⁴³⁾

Dados os resultados satisfatórios obtidos, estudos têm sido levados a cabo com o objetivo de melhorar ainda mais esta espécie vegetal no tratamento da DP. Assim, foi recentemente patenteada uma combinação de sementes de *M. pruriens* numa percentagem de 55-99%, juntamente com os frutos de *Piper longum* numa percentagem de 10-35% e ainda com raízes de *Zingiber officinalis* numa percentagem 5-15%, estando a patente registada como US6106839. Este produto patenteado foi administrado numa doente durante 11 anos, a qual estava diagnosticada com DP, numa dosagem de 2-6 g/dia, dos 52 aos 61 anos, verificando-se resultados mais satisfatórios quando comparados com uma terapêutica convencional ⁽⁴³⁾.

Existe ainda outra patente, US7470441, cuja extração das sementes é feita com recurso a produtos orgânicos e está abaixo da dose considerada como terapêutica de levodopa. No entanto, verificou-se que exhibe resultados satisfatórios, devendo-se isto, uma vez mais, provavelmente ao facto de outros compostos presentes aumentarem a sua absorção, como o caso do ácido cítrico, ascórbico e dos compostos orgânicos presentes. A vantagem desta patente é que a administração pode ser feita com a levodopa ou isoladamente e pode ser de aplicação tópica, oral ou parentérica. Esta formulação verifica-se não provocar os efeitos secundários característicos da terapêutica com levodopa. Estão ainda demonstrados efeitos benéficos na proteção contra 1-metil-4- fenilpiridínio e sulfoximina butionina, e um favorecimento em termos da recaptação da serotonina ⁽⁴³⁾.

No artigo de Lloret et al., do ano de 2013, é relatado um estudo feito em nove doentes, dos quais quatro eram homens e cinco mulheres, um destes doentes sofreu vômitos após a ingestão de 30 g de *Mucuna*, motivo pelo qual foi excluído do estudo. De seguida à ingestão de *Mucuna*, a dois dos doentes foi administrada amantadina (200 mg), a três foi-lhes administrado pergolida (3,2 mg), e aos outros três foi administrado a cada um pramipexole (1.4 mg), ropinirole (18 mg) e cabergolina (6 mg). Todos os doentes tomaram igualmente uma dose diária de levodopa de 572 mg. Como resultados deste estudo, verificou-se que a duração da fase on foi 21,9% mais longa com a administração de *M. pruriens* do que apenas com o tratamento com levodopa e carbidopa, em cerca de 37 minutos. Verificou-se igualmente um facto curioso, em que o tempo da transição da fase on para a off foi aumentado por 19,8% aquando da utilização de 30 g de *Mucuna*, correspondendo a mais 46 minutos, nos quais os doentes atravessavam uma fase parcialmente on, mas foi 26,6% menor quando se utilizou apenas 15 g de *Mucuna* ⁽⁵⁴⁾

Assim, em termos farmacocinéticos concluiu-se que a concentração de levodopa, nomeadamente, o seu pico plasmático, foi significativamente maior aquando da utilização concomitante de 30 g de *M. pruriens*, sendo que para esta situação também se verificou uma maior AUC, o que indica que com a administração concomitante de 30 g de *M. pruriens* é possível uma maior biodisponibilidade comparativamente a administração de levodopa com carbidopa isoladamente. Estes resultados não eram de esperar e os autores julgaram dever-se ao facto de *Mucuna* ter sido administrada sob a forma de suspensão, dado que na forma dispersível possibilita uma maior absorção a nível intestinal. Além disto, estes resultados podem também dever-se ao ácido ascórbico adicionado a *M. pruriens*, com o fim de manter a estabilidade da

formulação e que pode ter colaborado também para uma maior absorção, como já referido. Há também a hipótese que *M. pruriens* pode conter na sua constituição um agente que promova um efeito de bloqueio relativamente à degradação de levodopa, no entanto, ainda não existem até à data estudos que demonstrem a veracidade do supra-mencionado ⁽⁵⁴⁾.

Pensa-se que a levodopa se encontra presente em *M. pruriens* com o fim biológico de proteger a mesma contra os ataques de insetos. Outras plantas que também incluem levodopa são por exemplo a *Vicia faba* e *Stizolobium deeringianum* ⁽⁵⁴⁾.

11.18 Paeonia

Dentro deste género, pertencente à família *Ranunculaceae*, tem-se a espécie *Paeonia lactiflora* Pall., cujas raízes secas possuem como principal constituinte a paeoniflorina, importante composto ativo na Medicina Chinesa no tratamento de várias patologias, entre elas, a DP. Na DP, a sua importância reside principalmente na proteção às células PC12, aquando da exposição a MPP+ , sendo também protetor face às lesões causadas por 6-OHDA, ambos os casos demonstrados por estudos em ratinhos. Noutros estudos também semelhantes estabeleceu-se ainda que esta substância tem capacidade de ativação do recetor A1 da adenosina, atenuando assim nos processos de neurodegeneração e também neuroinflamação ⁽⁴⁵⁾.

11.19 Panax

O extrato aquoso obtido a partir das raízes e rizomas secos de *Panax ginseng* C.A.Mey., da família *Araliaceae*, tem efeitos protetores em células SH-SY5Y, nomeadamente na apoptose induzida por MPP+ . O extrato G115 verificou-se bastante eficaz contra os efeitos induzidos por MPP+ e MPTP em ratinhos ⁽⁴⁵⁾.

Verifica-se que o *Panax ginseng* possui acima de 30 ginsenosídeos, que constituem as suas substâncias ativas, no entanto os ginsenosídeos Rd, Rb1, Re e Rg1 são os mais importantes por apresentarem melhores resultados a nível terapêutico. O primeiro deles, ginsenosídeo Rd atua como um mediador da neuroinflamação em células dopaminérgicas, atenuando este processo. Por sua vez, o ginsenosídeo Rb1, verificou-se através de estudos de culturas de células como um neuroprotetor parcial e também como neurotrófico parcial ⁽⁴⁵⁾.

Já o ginsenosídeo Re demonstrou ser útil no combate ao processo de apoptose mediado por MPTP nos neurónios da substância nigra de ratinhos. Além disto, verificaram-se também potencialidades importantes *in vitro*, em termos de supressão do stress oxidativo, atenuação do processo de apoptose e proteção contra H2O2 em células PC12, através do mecanismo de inibição de NF- κB. Possui ainda efeitos em células dopaminérgicas a nível do mesencéfalo que se encontrem sujeitas ao stress causado pelo glutamato, protegendo também contra a toxicidade do ferro em células MES23.5 tratadas com 6-OHDA e contra a toxicidade da rotenona ⁽⁴⁵⁾.

Com importantes contributos para a DP existe ainda *Panax notoginseng* (Burk.) F.H.Chen, cujos rizomas e raízes após secagem possuem panaxatriol, pertencente às saponinas

e com capacidade de reduzir e prevenir a toxicidade a nível neuronal causada por MPTP, tanto *in vivo* como *in vitro* ⁽⁴⁵⁾.

O extrato da água de *Panax ginseng* pode prevenir a apoptose e o stress oxidativo em células SH-SY5Y expostas à toxicidade MPP + .Um recente estudo demonstrou que o extrato de *P. ginseng* oferece neuroproteção significativa e recuperação comportamental num modelo progressivo de DP produzido por exposição crônica ⁽⁵⁵⁾

11.20 Piper

A família das *Piperaceae*, à qual pertence o género *Piper* é bastante importante no tratamento de várias patologias. *Piper nigrum* L. e *Piper longum* L., têm especial interesse na área medicinal, sendo largamente utilizadas na medicina Ayurvedica. Isto deve-se ao facto de ambas as espécies serem ricas em alcalóides (piperina), que lhes conferem propriedades carminativas e estimulantes ⁽⁴³⁾ Entre outras situações, são utilizadas na diarreia, malária, hepatite viral, obstipação, cólera, respiratórios, como bronquites, asma e tosse. Em casos de epilepsia ou insónias também podem ser utilizados devido às suas capacidades sedativas ⁽⁴³⁾.

Além de todas as aplicações anteriormente descritas, estudos em ratinhos também demonstraram resultados satisfatórios no auxílio dos sintomas a nível da memória da doença de Alzheimer, tendo igualmente a piperina uma ação de neuroproteção a nível da degeneração do hipocampo. Estudos também com ratinhos e a substância MPTP com os alcalóides de *P. longum* demonstraram também ter um efeito protetor em relação à DP ⁽⁴³⁾.

Existem algumas diferenças nos constituintes de *P. longum* e *P. nigrum*, sendo a principal que a primeira possui além da piperina, piperlonguminina ⁽⁴³⁾. Verifica-se que a piperina impede a degradação de várias substâncias a nível intestinal, fazendo assim com que estas fiquem com maior biodisponibilidade. Isto ocorre por impedimento quer a nível intestinal como hepático, da hidroxilação do hidrocarboneto aril e também da glucoronidação ⁽⁴³⁾. Um exemplo é o caso do aumento de absorção verificado aquando da administração conjunta de piperina com curcumina que aumentou, *in vivo*, 154% da absorção em ratinhos e 2000% em humanos. Outro resultado interessante desta mistura é a formação do diéster dipiperoil curcumina, o qual em estudos demonstrou conferir proteção face ao stress oxidativo (*in vitro*) e face às toxinas responsáveis pela degeneração a nível dopaminérgico ⁽⁴³⁾.

Existe uma patente (US6106839) que descreve a utilização do pó de *P. longum*, com gengibre e *M. pruriens*, sendo a mesma utilizada para o tratamento da DP. Há ainda uma outra patente (US7070817), que utiliza os extratos de *P.nigrum*, *Nicotiana tabacum* e *Moringa oleifera* e que é utilizada em várias doenças neurodegenerativas, estando incluída nestas a DP. Esta patente tem múltiplas vias de administração, podendo ser administrada oralmente, intramuscularmente, como colírio, líquido, suplemento, entre outras ⁽⁴³⁾.

11.21 Poligala

O extrato aquoso das raízes secas de *Polygala tenuifolia* Willd. (*Polygalaceae*) tem a capacidade de proteção das células PC12 face à neurotoxicidade causada pela presença de MPP⁺. Além disto, verifica-se ainda que um composto presente em *P. tenuifolia* (a tenuigenina) tem potencial neuroprotetor das células SH-SY5Y face à presença de 6-OHDA, tendo também capacidade anti-inflamatória mediante a presença de LPS ⁽⁴⁵⁾.

11.22 Polygonum

Rizomas e raízes secas de *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc., pertencente à família *Polygonaceae*, têm resveratrol como um dos compostos ativos de *P. cuspidatum*. Este possui capacidades de proteção em células SH-SY5Y contra os efeitos da rotenona, conferindo também proteção face ao stress originado por MPP⁺, através da modulação de marcadores apoptóticos localizados em neurónios dopaminérgicos e ainda capacidade de indução de processos autofágicos, como meio de prevenção da toxicidade causada por prião humano. Acrescentar, tem também uma função importante nas células PC12, nas quais tem capacidade de acelerar o processo de degradação da α -sinucleína ⁽⁴⁵⁾. Em estudos com ratos, por sua vez, verificou-se que o resveratrol possui efeitos neuroprotetores através do mecanismo de captação de radicais livres, em células em exposição a MPTP. Esta substância estimula ainda o citocromo P450 2 d22 a conferir neuroprotecção no parkinsonismo causado por maneb e por paraquat, sendo que, o seu derivado metilado, pinostilbeno, possui ainda capacidade neutoprotetora face à toxicidade causada por 6-OHDA ⁽⁴⁵⁾.

11.23 Psoralea

O extrato aquoso obtido a partir das sementes da espécie *Psoralea corylifolia* L., membro da família *Leguminosae*, possui um componente com capacidade de inibir os efeitos do transportador tanto da noradrenalina como da dopamina. *P. corylifolia* possui ainda um análogo do bacuchiol (Δ 3,2-hydroxybakuchiol), cuja atividade *in vitro* está demonstrada em estudos como elemento capaz de conferir proteção a nível dopaminérgico, sendo que *in vivo* consegue inibir os transportadores da monoamina, regulando também as funções da mesma ⁽⁴⁵⁾.

11.24 Pueraria

É uma isoflavona obtida das raízes de *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi (Família *Fabaceae*). Este composto mostrou efeitos terapêuticos para proteger neurónios positivos para TH do SNpc e para restaurar os níveis de DA e seus metabólitos no cérebro de animais lesionados por 6-OHDA.

As raízes secas de *P. lobata* e *Pueraria thomsonii* Benth., possuem importantes efeitos terapêuticos de destaque para a DP. De entre os mesmos, incluem-se proteção das células SH-SY5Y face à presença de MPP⁺, evitando a apoptose através de um processo de ativação da via PI3K/Akt (fosfoinositida 3-cinase) e também através da capacidade de regulação a nível do

sistema ubiquitinaproteassoma. Tem ainda capacidade de conferir proteção a células PC12 e aos neurónios dopaminérgicos aquando da presença de 6-OHDA, sendo que no primeiro caso atua pela via c-Jun-NH2 terminal cinase para conseguir estes mesmos efeitos neuroprotetores e no segundo caso atua por inibição da apoptose ⁽⁴⁵⁾.

Por sua vez, a genisteína e a daidzeína, presentes apenas em *P. thomsonii* demonstraram que, quando isoladas, conferem neuroproteção em células PC12 diferenciadas na presença do fator de crescimento NGF e induzidas por 6-OHDA ⁽⁴⁵⁾.

11.25 Rhodiola

Raízes e rizomas secos de *Rhodiola crenulata* (Hook. f. et Thoms.), pertencente à família *Crassulaceae*, possui um composto com interesse para o tratamento da DP, um glicosídeo fenilpropanoide designado por salidrósido, estando também este presente numa outra espécie *Rhodiola rosea* L.. O salidrósido tem a capacidade de proteger as células PC12 aquando da exposição das mesmas a MPP⁺, através da ativação da via PI3K/Akt e inibindo a via monóxido de azoto. Além disto, verificou-se em testes com ratinhos que possui capacidades de sinalização no sistema PI3K/proteína quinase B ⁽⁴⁵⁾.

11.26 Salvia

A partir dos rizomas e das raízes secas de *Salvia miltiorrhiza* Bunge, família *Lamiaceae*, extraem-se os compostos ácido salvianólico A e B e ácido salviânico A, com importantes propriedades na DP. Assim, o ácido salvianólico A tem efeitos neuroprotetores face às lesões causadas por H₂O₂; o ácido salvianólico B confere proteção às células SH-SY5Y que se encontrem suscetíveis a apoptose devido às ações de MPP⁺ e de 6-OHDA, protegendo também células PC12 que contactem com H₂O₂ e estejam suscetíveis à sua citotoxicidade. Por fim, o ácido salviânico A tem também capacidade de proteção das células a MPP⁺ ⁽⁴⁵⁾.

11.27 Scutellaria

As raízes secas de *Scutellaria baicalensis* Georgi (*Lamiaceae*) possuem um flavonoide, a baicaleína, o qual apresenta importantes efeitos *in vivo* e *in vitro* em termos de neuroproteção face a células expostas à ação de 6-OHDA, protegendo ainda as células PC12 e as células mitocondriais cerebrais em estudos com ratinhos, contra os efeitos neurotóxicos da rotenona. Possui também importantes efeitos a nível antiinflamatório, atuando como um atenuante da degeneração dos neurónios dopaminérgicos, através da inibição da ativação microglial. Por fim, destaca-se ainda a sua função inibitória no que diz respeito à fibrilhação e formação de α -sinucleína ⁽⁴⁵⁾.

11.28 Trypterygium

Existe dentro deste género, uma espécie, *Tripterygium wilfordii* Hook f. (*Celastraceae*), cujo extrato das raízes após secagem pode proteger os neurónios dopaminérgicos contra os danos inflamatórios por LPS. Outras substâncias obtidas da mesma planta apresentam igualmente importantes potencialidades, sendo exemplos o triptolido e o triptclorolido. O primeiro deles verificou-se em estudos com ratinhos que possui a capacidade de proteger os neurónios dopaminérgicos das lesões induzidas por LPS e por MPP⁺, através da inibição da ativação microglial. Já o triptclorolido também se verifica como um importante agente neuroprotetor e ainda neurotrófico, no que diz respeito aos neurónios dopaminérgicos ⁽⁴⁵⁾.

12. Patentes que contêm formulações com misturas de extratos

Certas formulações contêm na sua constituição, entre outros compostos, alcaloides, polifenóis e isoprenoides, que, nas quantidades certas, podem trazer muitos benefícios face aos sintomas da doença de Parkinson. Assim, a patente registada como US7553503 combina *Panax ginseng*, *Eleutherococcus senticosus*, *Ginkgo biloba*, *Uncaria tomentosa*, entre outras. Na Tabela 13.1 (adaptada de (Mythri R, 2012)) estão algumas das plantas já testadas em doentes com Parkinson, algumas delas já acima supra-mencionadas ⁽⁴³⁾.

Tabela 12.1 Efeitos terapêuticos das diversas plantas estudadas na Doença de Parkinson

Substância	Efeito terapêutico
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	Previne degeneração substância nigra
<i>Panax ginseng</i> ,	Neurotrófico
	Neuroprotetor
	Evita stress oxidativo
	Reduz expressão iNOS
	Previne apoptose mediada pela caspase
<i>Rhodiola rosea</i>	Promove função mitocondrial
<i>Shizandra chinensis</i>	Aumenta dopamina estriatal
	Diminui peroxidação lipídica
<i>Astragalus membranaceus</i>	Antioxidante
	Aumenta níveis de enzimas antioxidantes
<i>Ganoderma lucidum</i>	Neuroprotetor
	Antioxidante
	Aumenta dopamina estriatal
<i>Uncaria tomentosa</i>	Antioxidante
	Imunoestimulante
	Anti-inflamatória
<i>Ginkgo biloba</i>	Antioxidante
	Aumenta dopamina estriatal
	Aumenta fibras estriatais dopaminérgicas
<i>Centella asiatica</i>	Antioxidante
<i>Radix polygalea</i>	Neuroprotetor
	Promove função cognitiva
<i>Sylibum marianum</i>	Antioxidante
	Anti-inflamatória
	Destoxicificante

	Neuroprotetor via KfkB
<i>Smilax regelii</i>	Anti-inflamatorio
	Antioxidante
	Inibe libertação de glutamato
	Previne formação de espécies reativas de oxigênio
	Previve ativação da caspase

As substâncias foram testadas em 80 doentes e o estudo foi feito durante 2 anos, verificando-se após este período melhorias a nível do discurso, dos sintomas a nível motor e nos problemas autonómicos, existindo ainda melhoria significativa a nível da qualidade de vida, hábitos de sono, apetite, estado físico e mental. Para efeitos de resultados, os autores optaram por separar as plantas analisadas em três grandes grupos: energia (as que estão relacionadas com o ATP e os processos em que este está envolvido como fosforilação oxidativa, ciclo de Krebs e β -oxidação), Bio-inteligência (substâncias relacionadas com processos imunológicos, celulares e ainda com regulação neuroendocrina) e organização (relacionado com a função desempenhada em órgãos específicos e com a estrutura), sendo que a combinação de substâncias pertencentes a estas classes constitui um efeito sinergista ⁽⁴³⁾.

Por fim, têm sido levados a cabo estudos nos quais se apura o potencial das células estaminais e isto porque estas já demonstraram ser úteis numa grande variedade de patologias, como diabetes, cancro, epilepsia, entre outras ⁽⁵⁶⁾. Assim, têm-se feito esforços no sentido de aumentar o potencial de cura das células estaminais adultas residentes no corpo humano em vários órgãos, pois verifica-se que estas células vão diminuindo a sua proliferação com o passar do tempo e como consequência disto surgem várias patologias associadas à idade, bem como um aumento nas doenças cardiovasculares ⁽⁴³⁾.

Por este motivo tem sido tão importante o estímulo da proliferação das células estaminais, visto que estas podem contribuir visivelmente para uma melhoria de várias patologias ou até mesmo inibir o seu aparecimento, estando entre elas, a DP ⁽⁵⁶⁾. A patente registada como US7442394 é um suplemento que estimula a proliferação destas mesmas células estaminais *in vitro* e *in vivo*, após ferimentos e também em condições fisiológicas, podendo desta forma ser aplicado na DP (entre outras patologias) ⁽¹³⁾. Este suplemento é composto por carnosina, amora, extrato de chá verde, catequinas e vitamina D3 ⁽⁴³⁾.

12.1 Ayahuasca

Ayahuasca é a denominação resultante da junção de *Banisteriopsis caapi* com as folhas de várias plantas, em especial de *Psychotria viridis*, a qual possui DMT (dimetiltriptamina), um conhecido alucinogénio. A presença das folhas desta última é muito importante, dado que *B. caapi* possui várias substâncias na sua composição como harmalina, harmina e tetrahydroharmina, com efeitos psicotrópicos, os quais só são assegurados na presença de uma planta que contenha DMT, como o caso de *P. viridis* ⁽⁵⁷⁾.

Os efeitos exercidos por *B. caapi* foram identificados por Louis Lewin no ano de 1928, quando este fez um tratamento em si mesmo com esta substância ⁽⁵⁸⁾. Lewin verificou melhorias

significativas a nível de rigidez mas resultados discrepantes no que diz respeito aos tremores. Mais tarde, Rustige retomou estes estudos e apurou que também existiam melhorias a nível do humor. Posteriormente Halpern, em auto-administrações desta mesma planta, verificou que esta ajudava no humor agressivo, dando também alguma sensação de leveza corporal, diminuindo portanto a rigidez sentida ⁽⁵⁷⁾.

Foi partindo destes estudos prévios que se pretendeu posteriormente apurar de forma mais concreta os efeitos de ayahuasca. Os estudos foram feitos com 13 doentes, sendo que em 4 dos quais (um apenas com *B. caapi* e os restantes com misturas de outras plantas), foram possíveis resultados imediatos, que consistiram numa melhoria na rigidez, acompanhada de maior tremor e estados alucinatórios, após 20 minutos da ingestão. De notar que no paciente que administrou *B. caapi* isoladamente, as alucinações não foram tão exacerbadas. ⁽⁵⁷⁾

Foi ainda elaborado um estudo com uma amostra maior (30 doentes), no qual os resultados foram verificados após 1 h da administração, durando até 4 h após a mesma. Verificou-se também neste estudo um agravamento nos tremores, acrescentando também aos efeitos secundários, vómitos e náuseas em todos os doentes, em maior ou menor grau ⁽⁵⁷⁾

Como referido anteriormente, os efeitos psicotrópicos de ayahurveda só se fazem sentir pelo facto de esta conter o DMT, proveniente de *P. viridis*.

Quando esta é ingerida oralmente é inativa, dado que a MAO proveniente do fígado e intestino inativa o seu metabolismo. No entanto, como *B. caapi* é um inibidor da MAO, esta não consegue assim degradar o DMT, resultando isto nos efeitos psicotrópicos sentidos pelos doentes, como as ilusões e as alucinações. Isto julga dever-se a dois mecanismos de ação que se combinam ⁽⁵⁷⁾. Um deles envolve a harmalina, constitutiva de *B. caapi*, que se assemelha estruturalmente à serotonina e é referido como um inibidor da MAO. Julga-se que este mecanismo, em interação com os recetores da glutamina, acabe por potenciar os efeitos anti-parkinson da levodopa, aliviando os sintomas característicos da doença. No entanto, existem relatos de antagonistas do glutamato que possuem efeitos alucinogénicos e podem causar ainda distonia quando utilizados concomitantemente com levodopa. A harmalina é também um antagonista dos recetores NMDA (N-metilD-aspartato). Em estudos com ratos, verificou-se que a atividade locomotora era melhorada, mas por outro lado, os efeitos motores aumentavam. Em estudos com macacos também se verificou um aumento em termos de sintomatologia postural e tremores. Dados os resultados destes estudos, julga-se assim que os efeitos sentidos pelos doentes são derivados das ações antagonistas do glutamato provenientes da harmalina ⁽⁵⁷⁾.

Estes estudos já demonstraram grandes inovações acerca da utilização de *B. caapi*, no entanto, estudos que contenham curva dose-resposta completa terão de ser efetuados, para que se possa inferir a dosagem ideal, isto é, que produza o mínimo de efeitos secundários e que tenha o máximo de potencialidades terapêuticas ⁽⁵⁷⁾

13. Conclusões Finais

Apostar na área da fitoterapia é uma ferramenta importante que pode complementar a terapêutica convencional. Desenvolvimentos feitos a nível da avaliação do estado dos neurónios

dopaminérgicos ao longo da progressão da doença também é importante. Nesse sentido, a fitoterapia tem tido um papel crucial, dado que muitos são os compostos com propriedades neuroprotetoras.

Apesar de ao longo dos anos terem sido levados a cabo inúmeros estudos sobre a potencialidade de várias substâncias, não só na DP como também noutras patologias, é fulcral ter em linha de conta que apesar dos resultados obtidos serem muitas vezes animadores nos estudos *in vivo* pode nem sempre ocorrer tal sucesso e eficácia. Por exemplo, as saponinas e os compostos fenólicos são compostos que se apresentam, regra geral, com fracas capacidades de absorção e ainda que modificações sejam feitas na sua estrutura, nada garante que os seus efeitos anti-oxidantes sejam os suficientes para atingir o nível terapêutico desejado. Contudo, deve-se continuar a explorar mais hipóteses e substâncias ativas, efetuando também estudos experimentais de possíveis alterações posológicas ou nas dosagens ou até mesmo nas propriedades farmacocinéticas e estruturais, a fim de tentar aumentar as potencialidades terapêuticas destes agentes no tratamento da doença de Parkinson⁽⁵¹⁾.

Nesta patologia as formulações à base de plantas são uma mais-valia, dado que, como já referido, a DP é multifatorial e em geral, o tratamento farmacológico só possui a capacidade de atuar em um ou poucos alvos. Desta forma, com recurso aos compostos naturais, é possível que no futuro se venha a ter uma abordagem muito mais positiva quanto ao tratamento desta patologia, dado que em geral, os produtos à base de plantas ou de outros produtos naturais possuem vários componentes ativos na sua constituição, que podem atuar em diferentes processos da doença de Parkinson, levando a um melhor controlo dos sintomas⁽⁵¹⁾.

Contudo, mais estudos devem ser desenvolvidos acerca desta temática e do aperfeiçoamento das descobertas e vitórias já obtidas, a fim de se chegar a um resultado cada vez melhor na utilização da fitoterapia, que passa por cinco passos principais⁽⁵¹⁾:

- Capacidade de atuação em vários alvos distintos;
- Não possuir interações com a terapêutica farmacológica;
- Potenciar os efeitos já existentes nos alvos de atuação;
- Possuir efeitos duradouros e, se possível, não suscetíveis a tolerância por parte do doente;
- Doses adequadas para o doente.

Facilmente é perceptível que o farmacêutico como agente promotor da saúde tem um papel crucial nesta patologia, que passa por, incentivar o doente em causa, explicar-lhe a importância da medicação e respetivo aconselhamento e posologia, bem como elucidar acerca das características desta doença. Deve ainda incentivar a família a ter um papel ativo na vida do doente, estimular atividades não farmacológicas que sejam úteis nesta patologia e tentar inserir alguns dos compostos tratados nesta monografia, que como verificado, se conclui que podem ser uma grande ajuda como tratamento adjuvante da mesma.

Como farmacêutico industrial, o importante papel na descoberta de novos compostos e dos mecanismos de atuação e sua farmacocinética. Apesar de já ter sido percorrido um longo caminho e com algum sucesso, muito mais trabalho é ainda necessário para que se possa otimizar ao máximo as potencialidades que dispomos para o tratamento e/ou prevenção desta

patologia e o farmacêutico deve ter aqui um papel importante em colaboração com outros profissionais que se complementem.

14. Bibliografia

- (1) Zahra Rabiei, K. S.-K. Phytotherapy in treatment of Parkinson's disease ; 2019; 355:362,.
- (2) ALS, W. Doença de Parkinson: etiopatogenia , clinica e terapeutica. Revista HOSpital Universitario Pedro Ernesto , UERJ, 2010; 10:19
- (3) Lees AJ, H. J. (s.d.). Parkinson's disease. *The Lancet*, 373, 2015; 2055:2066.
- (4) Wakabayashi K, T. K. (s.d.). The Lewi Body in Parkinson's Disease: molecules implicated in the formation and degradation of alfa-synuclein aggregates. *Neuropathol*, 2010; (27), 494:506.
- (5) Garrett E. Alexander, M. P. Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. 2004 ;1:1009.
- (6) Braak H, T. K. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*, 24, 2003. 197:211.
- (7) Dmitry B. Zorov, M. J. Mitochondrial reactive oxygen (ROS) species and ROS-induced ROS release. 2014 ; 357:444
- (8) Gilkes WP, b.-S. P. A Common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *The Lancet*, 365, 2005. 415:416.
- (9) Jankovic J, T. E. Parkinson's Disease & MOvement disorders. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer <business, 5ª edicao, filadelfia, 2007 (77:93)(33:50)
- (10)J, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical Features and Diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008; 79, 368:376.
- (11)Aarsland D, L. J. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurobiology, Neurosurgery and Psychiatry*,1999; 67, 492:496.
- (12)Braak, H. a. Neuroatomy and Pathology of Sporadic Parkinson's Disease. 2009
- (13)Davis CS, S. P. (2008). Combined effects of nutrients on proliferation of stem cells.
- (14)D, T. Pharmacologic Treatment of Parkinson's Disease, Wolters Kluwer Health, 2014 ; topic 4896.
- (15)Gracies JM, O. C. (2002). Current and Experimental Therapeutics of Parkinson's Disease. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, 2002; 124, 1795:1816.
- (16)Tambasco, N. , Levodopa in Parkinson's disease: current status and future developments, 2018; 298:314
- (17)Lombardo, M. , Treatment of acute delirium in a patient with Parkinson's disease by transfer to the intensive care unit and administration of dexmedetomidine, 2020; 543:587
- (18)JL George, S. M. Targeting Parkinson's Disease Progression, 2009 ; 257:334
- (19)Alan Haycox, C. A. The cost-effectiveness of rasagiline and pramipexole as treatment strategies in early Parkinson's disease in the UK: an economic evaluation of the Markov model, 2009 ; 117:158
- (20)Poewe, W. Levodopa in Parkinson's Disease Treatment: An Old Medicine Still Strong, 2010; 985:1124
- (21)Talita H. Ferreira-Vieira, I. M. Alzheimer's Disease: Targeting the Cholinergic System, 2016; 860:941

- (22) Bhomraj Thanvi, N. L. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment, 2007; 541:827
- (23) Chang, C., & Ramphul, K. Amantadine, 2021; cap 3
- (24) Jankovic, J. e. Current Approaches to the Treatment of Parkinson's Disease, 2008; 1215:1324
- (25) R Katzenschlager, A. E. Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double-blind clinical and pharmacological study, 2004; 956:1132
- (26) Blanchet j, L. F. Resveratrol, a red wine polyphenol, protects dopaminergic neurons in MPTP-treated mice. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, , 2008; 1243:1250.
- (27) Anwar Ali Shad, I. S.-S. Phytochemical and biological activities of four wild medicinal plants, 2014; 1784:1823
- (28) Im HI, J. W. Baicalein prevents 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic dysfunction and lipid peroxidation in mice, 2005; 185:189
- (29) Cheng Y, H. G. Neuroprotective effect of baicalein against MPTP neurotoxicity: behavioral, biochemical and immunohistochemical profile., 2008; 16:20.
- (30) Mercer LD, K. B. Dietary polyphenols protect dopamine neurons from oxidative insults and apoptosis: investigations in primary rat mesencephalic cultures, 2005; 339:345
- (31) Zbarsky V, D. K. Neuroprotective properties of the natural phenolic antioxidants curcumin and naringenin but not quercetin and fisetin in a 6-OHDA model of Parkinson's disease., 2005; 1119:1125
- (32) Zhang K, M. Z. Myricetin attenuated Mpp(+)-induced cytotoxicity by anti-oxidation and inhibition of MKK4 and JNK activation in MES23,50 cells, 2011; 329-335
- (33) Li S, P. X. Neuroprotective effect of kaempferol against a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse model of parkinson's disease. 2011; 1291:1296.
- (34) Bo J, M. B. Protection by puerarin against MPP+-induced neurotoxicity in PC12 cells mediated by inhibiting mitochondrial dysfunction and caspase-3-like activation, 2005; 183:188.
- (35) Morais LC, B. -f. Plants and Bioactive Compounds for the Treatment of Parkinson's Disease. arquivos brasileiros de fitomedicina cientifica 2003; 127:132.
- (36) Song JX, S. S. Anti-Parkinsonian drug discovery from herbal medicines: What have we got from neurotoxic models, 2012; 698:711.
- (37) Wang J, X. H. RG1 reduces nigral iron levels of MPTP-treated C57BL6 mice by regulating certain iron transport proteins , 2009; 43:48.
- (38) Jaisin Y, T. A.-N.-M. Curcumin I protects the dopaminergic cell line SH-SY5Y from 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity through attenuation of p53-mediated apoptosis, 2011; 192:196.
- (39) Xu H, J. H. RgI protects iron-induced neurotoxicity through antioxidant and iron regulatory proteins in 6-OHDA-treated , 2010; 1537:1545
- (40) Leung KM, Y. K. Neuroprotective effects of ginsenoside-Rg1 in primary nigral neurons against rotenone toxicity., 2007; 827:835.
- (41) Pajouhesh H, L. G. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drug. Em L. G. Pajouhesh H, NeuroRX, 2 2005; 541:553.

- (42) Meissner WG, F. M. *Nature Rev Drug Discovery*, 10. Em F. M. Meissner WG, Priorities in Parkinson's disease research 2011; 377:393.
- (43) Mythri R, H. G. *Therapeutic Potential of Natural Products in Parkinson's Disease*, 2012; 181:200.
- (44) Nielsen SS, F. G. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease, 2013; 403:414.
- (45) Li X, Z. S. *Recent Advances in herbal Medicines Treating Parkinson's Disease. Fitoterapia*, 84, 2013; 273:285.
- (46) Li, Z. S. *Recent Advances in Herbal Medicines Treating Parkinson's disease*. 2014; 198:237
- (47) Wirdfeldt K, A. H. *Epidemiology and Etiology of Parkinson's Disease ; a review of the evidence*, 2011; S1:S58.
- (48) Ascherio A, W. M. Coffee consumption , gender, and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen, 2004; 977:984.
- (49) Tan LC, K. W. Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study, 2008; 553:560.
- (50) Venderová K, R. E. Survey on Cannabis use in Parkinson's disease : subjective improvement of motor symptoms, 2004; 1102:1106
- (51) Liu LX, C. W. Neuroprotective effects of genistein on dopaminergic neurons in the mice model of Parkinson's disease, 2008; 543:564
- (52) Jia L, Z. Y. *Current evaluation of the Millennium Phytomedicine-Ginseng (II): Collected Chemical Entities, Modern Pharmacology, and Clinical Applications Emanated from Traditional Chinese Medicine*, 2009; 2924:2942.
- (53) Katzenschlager K, E. A. *Mucuna pruriens in Parkinson's Disease: a double blind clinical and pharmacological study*, 2003; 1672:1677.
- (54) Lloret S, R. M. *Ayurveda Medicine for the Treatment of Parkinson's Disease -Review article.*, 2013; 1:6.
- (55) Van Kampen J, R. H. Neuroprotective actions of the ginseng extract G115 in two rodent models of Parkinson's disease, 2003; 21:29.
- (56) Roper SN, S. D. Stem cells as a potential therapy for epilepsy, 2012; 59:66.
- (57) Serrano -Duenas M, P. F. Effects of Banisteriopsis caapi extract on Parkinson's Disease, 2001; 129:134.
- (58) JR., S.-R. Banisterine and Parkinson's disease., 1991; 3914:02.
- (59) Zhao Q, G. J. Neurotrophic and neurorescue effects of Echinacoside in the subacute MPTP mouse model of Parkinson's disease, 2010; 224:236.