

Avaliação da rasagilina no tratamento da Doença de Parkinson: revisão sistemática

Evaluation of rasagiline in the treatment of Parkinson's Disease: systematic review

Evaluación de la rasagiline en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson: revisión sistemática

Luiz Guilherme de Lara¹, Taphine Kathleen Szajda²,
Adriana de Oliveira Christoff³

1. Bacharel em Farmácia pelo Centro Universitário Autônomo do Brasil (Unibrasil), Escola de Saúde, Curitiba-PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8744-8590>

2. Bacharel em Farmácia pelo Centro Universitário Autônomo do Brasil, Escola de Saúde, Curitiba-PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6540>

3. Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Paraná. Assessoria do programa de extensão do Centro Universitário Autônomo do Brasil (Unibrasil). Curitiba-PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7092-0174>

Resumo

Introdução. A rasagilina recentemente começou a ser utilizada no Brasil para tratar pacientes com Doença de Parkinson (DP) que apresentam complicações motoras consequentes ao uso da levodopa. **Objetivo.** Por ser um fármaco novo, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar os efeitos terapêuticos e a segurança da rasagilina utilizada isoladamente e associada a levodopa no tratamento dos sintomas motores de pacientes com DP. **Método.** As plataformas BVS, EBSCO, PUBMED e SCIELO foram consultadas utilizando os descritores doença de parkinson, rasagilina e levodopa, e seus correspondentes em inglês e espanhol. Após encontrar os artigos publicados entre janeiro de 2010 e agosto de 2020, e filtrar os estudos clínicos randomizados, a leitura dos títulos resultou na seleção daqueles que continham os termos rasagilina e DP. Destes, foram lidos os resumos e selecionados os estudos em que a rasagilina foi combinada levodopa ou não. **Resultado.** No total, 6 estudos foram selecionados e lidos integralmente. Eles avaliaram a rasagilina combinada a levodopa nos diferentes estágios da doença e concluíram que a associação melhorou os sintomas motores da doença. Um estudo também constatou que, nos primeiros estágios da doença, a monoterapia com rasagilina apresentou efeito terapêutico. A rasagilina, comparada a selegilina, demonstrou eficácia similar no controle motor. Em relação à segurança, três estudos concluíram que a rasagilina é segura devido à baixa ocorrência de efeitos adversos em relação ao grupo que recebeu placebo. **Conclusão.** A rasagilina é segura e eficaz na redução dos sintomas motores da DP isolada e associada a levodopa.

Unitermos. Doença de Parkinson; Rasagilina; Levodopa

Abstract

Introduction. Rasagiline has recently begun to be used in Brazil to treat patients with Parkinson's Disease (PD) who present motor complications resulting from the use of levodopa. **Objective.** Because it is a new drug, the objective of this systematic review was to evaluate the therapeutic effects and safety of rasagiline used alone and associated with levodopa in the treatment of the motor symptoms of patients with PD. **Method.** The BVS, EBSCO, PUBMED and SCIELO platforms were consulted using the descriptors parkinson's disease, rasagiline and levodopa, and their correspondents in English and Spanish. After finding the articles published from January 2010 to August 2020, and filtering the randomized clinical trials, the reading of the titles resulted in the selection of those containing the terms rasagiline and parkinson's disease. From these, abstracts were read and studies in which rasagiline was combined levodopa or not were selected. **Results.** In total, 6 studies were selected and read integrally. They evaluated the combined levodopa and rasagiline in the different stages of the disease

and concluded that the association improved the motor symptoms of the disease. One study also found that in the early stages of the disease, monotherapy with rasagiline had a therapeutic effect. The rasagiline, compared to selegiline, showed similar effectiveness in motor control. In relation to safety, three studies concluded that rasagiline is safe due to the low occurrence of adverse effects in relation to the placebo group. **Conclusion.** Rasagiline is safe and effective in reducing motor symptoms of isolated and levodopa-associated PD.

Keywords. Parkinson's Disease; Rasagiline; Levodopa

Resumen

Introducción. La rasagiline ha comenzado a utilizarse recientemente en el Brasil para tratar a los pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) que presentan complicaciones motrices derivadas del uso de la levodopa. **Objetivo.** Como nuevo fármaco, el objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar los efectos terapéuticos y la seguridad de la rasagiline utilizada sola y asociada con la levodopa en el tratamiento de los síntomas motores de los pacientes con EP.

Método. Las plataformas BVS, EBSCO, PUBMED y SCIELO fueron consultadas utilizando los descriptores enfermedad de parkinson, rasagiline y levodopa, y sus corresponsales en inglés y español. Después de encontrar los artículos publicados entre enero de 2010 y agosto de 2020, y de filtrar los ensayos clínicos aleatorios, la lectura de los títulos dio lugar a la selección de los que contenían los términos rasagiline y EP. A partir de ellos se leyeron resúmenes y se seleccionaron estudios en los que se combinó o no la rasagiline con levodopa. **Resultados.** En total, se seleccionaron 6 estudios y se leyeron en su totalidad. Evaluaron la combinación de levodopa y rasagiline en diferentes etapas de la enfermedad y llegaron a la conclusión de que la asociación mejoraba los síntomas motores de la enfermedad. Un estudio también encontró que en las primeras etapas de la enfermedad, la monoterapia con rasagiline tenía un efecto terapéutico. La rasagiline, comparada con la selegiline, mostró una eficacia similar en el control motor. Con respecto a la seguridad, tres estudios concluyeron que la rasagiline es segura debido a la baja incidencia de efectos adversos en relación con el grupo de placebo.

Conclusión. La rasagiline es segura y eficaz para reducir los síntomas motores de la EP aislada y asociada a la levodopa.

Palabras clave. Enfermedad de Parkinson; Rasagiline; Levodopa

Trabalho realizado no Centro Universitário Autônomo do Brasil (Unibrasil), Curitiba-PR, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 04/03/2021

Aceito em: 26/10/2021

Endereço de correspondência: Adriana de Oliveira Christoff. Email: adrichistoff@gmail.com

INTRODUÇÃO

O mesilato de rasagilina, fármaco antiparkinsoniano, foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para ser utilizado no Brasil, por meio da publicação do parecer público no dia 01 de junho de 2015¹. Em 2017, o medicamento foi incorporada ao SUS (Sistema Único de Saúde) pelo Ministério da Saúde, Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, através da Portaria N° 27, de 02 de agosto de 2017, para ser utilizado em combinação com a levodopa para o tratamento dos

pacientes com doença de Parkinson que apresentam complicações motoras². Ainda em 2017, a CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), após análise de evidência clínica, avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, considerou que o mesilato de rasagilina é eficaz e seguro no tratamento dos pacientes que utilizam a levodopa e apresentam complicações motoras e posicionou-se favorável à incorporação do fármaco ao SUS³. Em seguida, a Secretaria de Atenção à Saúde aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson através da Portaria Conjunta Nº 10, de 31 de Outubro de 2017, incluindo a rasagilina entre as opções farmacológicas para o tratamento⁴.

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela morte dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra⁵. Essa alteração se deve a uma condição conhecida como “degeneração neuronal”, que é responsável pela redução da quantidade de dopamina produzida e liberada em regiões anatômicas bem definidas do SNC, especialmente na região nigroestriatal, o que resulta numa transmissão nervosa deficiente e leva ao surgimento dos sinais e sintomas dessa doença. O diagnóstico da DP depende da presença dos sinais motores como bradicinesia, tremor de repouso e rigidez, e pode ser complementado pela manifestação de alguns sinais não motores como déficits cognitivos, distúrbios do humor, do sono, depressão e incontinência urinária⁶.

Com o passar do tempo e a evolução da doença, que está relacionada a qualidade de vida dos pacientes, a levodopa, medicamento considerado padrão ouro para o tratamento do parkinson, diminui a sua efetividade, sendo necessários reajustes das doses⁶. Com o aumento da neurodegeneração as limitações físicas interferem na mobilidade do paciente e o desempenho funcional das atividades diárias fica deficiente, o que contribui para a piora da qualidade de vida e pode levar ao aumento dos sinais da doença⁷.

O ajuste de dose dos medicamentos empregados, em especial, da levodopa, um precursor dopaminérgico, é necessário porque, logo quando a DP é diagnosticada, ainda há uma reserva de neurônios dopaminérgicos, a qual vai reduzindo durante a evolução da doença. A rasagilina é um inibidor seletivo e irreversível da isoforma B da enzima monoaminoxidase, resultando na diminuição da degradação da dopamina e elevação da concentração do neurotransmissor em diversas áreas do cérebro⁸.

A associação com outros medicamentos é de vital importância porque o ajuste das doses das medicações é limitado pela toxicidade e pelos efeitos colaterais, sendo necessários abordagens diferentes para conseguir atingir o objetivo principal do tratamento, sendo esse a redução dos sinais e sintomas através do aumento da dopamina. Os efeitos adversos e colaterais, o número de medicações e os horários múltiplos de administração por dia, têm influência

de forma direta na adesão do paciente ao tratamento medicamentoso⁹.

Dessa forma, o acompanhamento farmacoterapêutico é uma ação primordial em pacientes que fazem uso de medicação contínua. Quando utilizados de forma incorreta, os medicamentos podem trazer problemas que podem interferir no tratamento do paciente, como: dificuldade de adesão ao tratamento farmacológico, presença de reações adversas e interações medicamentosas¹⁰.

No final de 2019, o Ministério da Saúde publicou uma nova versão da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e, entre os medicamentos incluídos, a rasagilina foi inserida na Relação Nacional de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Nesta lista estão os medicamentos para pacientes com quadros clínicos crônicos que possuem custos de tratamento mais elevados ou mais complexos¹¹. De acordo com a Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, a rasagilina é classificada como pertencente ao grupo 1A¹² e a responsabilidade de aquisição do medicamento é centralizada no Ministério da Saúde que fornece o produto às Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal¹¹.

Em se tratando de um fármaco novo no Brasil é necessário que se busque na literatura dados sobre os efeitos terapêuticos e a segurança da rasagilina. Por isso, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar a segurança e os efeitos terapêuticos da rasagilina utilizada isoladamente e associada a levodopa

no tratamento dos sintomas motores de pacientes diagnosticados com a DP.

MÉTODO

Este estudo consistiu em uma revisão sistemática da literatura. Foram realizadas buscas de artigos nas bases de dados EBSCO, BVS (biblioteca virtual em saúde), *PUBMED* e *SCIELO*, utilizando os descritores: doença de parkinson, rasagilina, levodopa, e os seus correspondentes em inglês e espanhol.

Os critérios de inclusão considerados foram os artigos escritos em português, inglês ou espanhol, publicados entre 01 de janeiro de 2010 a 17 de agosto de 2020, de estudos clínicos controlados randomizados (RCT) realizados em pacientes com a DP que fizeram o uso da rasagilina associada a levodopa, assim como os estudos que utilizaram a rasagilina de forma isolada. Alguns artigos não compreendidos no período estipulado foram trazidos na discussão para complementar algumas ideias como, por exemplo, os estudos PRESTO (2005)¹³ e TEMPO (2002)¹⁴, ambos publicados pela *Parkinson Study Group*, foram os estudos iniciais que avaliaram a rasagilina e corroboram com os resultados desta revisão.

Os critérios de exclusão considerados foram os artigos incompletos, os estudos de metanálise, teses e as revisões sistemáticas e qualitativas. Também foram excluídos os protocolos de pesquisa clínica que não apresentaram resultados (*clinical trial*).

A busca dos artigos começou com a utilização do descritor doença de parkinson. Em seguida, foi adicionado o descritor rasagilina e o operador booleano AND. Após, foi incluído o descritor levodopa, também combinada com o operador booleano AND. Dos resultados obtidos, foi aplicado o filtro de período de publicação e, posteriormente, os estudos clínicos randomizados. Então, a leitura dos títulos e resumos foi realizada aos pares, aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Para serem considerados, os títulos deveriam conter os termos rasagilina e doença de parkinson. Posteriormente, ocorreu a leitura dos *abstracts*, que deveriam trazer a informação de que tiveram grupos que receberam somente a rasagilina e grupos em que foi feita a combinação com a levodopa, seguidos da comparação estatística informando se houve diferença significativa entre os grupos ou não. Por fim, foi feita a leitura na íntegra dos artigos selecionados que permaneceram dentro dos critérios adotados.

Dos artigos selecionados foram analisados o tempo de tratamento, a melhora dos sintomas motores da doença com a adição da rasagilina, a ocorrência de efeitos adversos e interações medicamentosas.

RESULTADOS

As buscas dos artigos nas bases de dados aconteceram no mês de agosto de 2020 e foram encontrados 169 artigos. Dos 80 artigos encontrados na BVS, foram excluídos: 3 artigos incompletos, 6 estudos de metanálise, 27 revisões,

26 artigos que não atenderam aos objetivos do estudo e 16 artigos já haviam sido considerados em outra base de dados. Para os 11 artigos do *PUBMED*, foram excluídos: 2 revisões, 4 artigos que não atenderam aos objetivos do estudo, 1 artigo encontrado com o descritor em espanhol que já havia sido considerado com o descritor em inglês e 1 estudo já selecionado em outra base de dados. Por fim, dos 78 artigos da EBSCO, 22 foram excluídos pela própria plataforma por duplicação e dos 56 restantes: 3 eram estudos de metanálise, 6 revisões, 41 não atenderam aos objetivos do estudo e 5 já haviam sido considerados em outra base de dados. Portanto, foram selecionados 2 artigos da BVS, 3 do *PUBMED* e 1 da EBSCO, totalizando 6 estudos.

O processo de busca e seleção está apresentado na Figura 1. Não foi construído fluxograma para o portal SCIELO uma vez que nenhum artigo foi selecionado.

Os seis artigos selecionados estão apresentados na Tabela 1.

DISCUSSÃO

Esta revisão avaliou a segurança e os efeitos terapêuticos da rasagilina isolada e associada a levodopa no tratamento dos sintomas motores da DP a partir da revisão de seis estudos internacionais devido a não existência de trabalhos nacionais publicados para este assunto.

Figura 1. Organograma de busca e seleção dos artigos que avaliaram os efeitos da rasagilina isolada ou associada a levodopa nos pacientes com doença de parkinson.

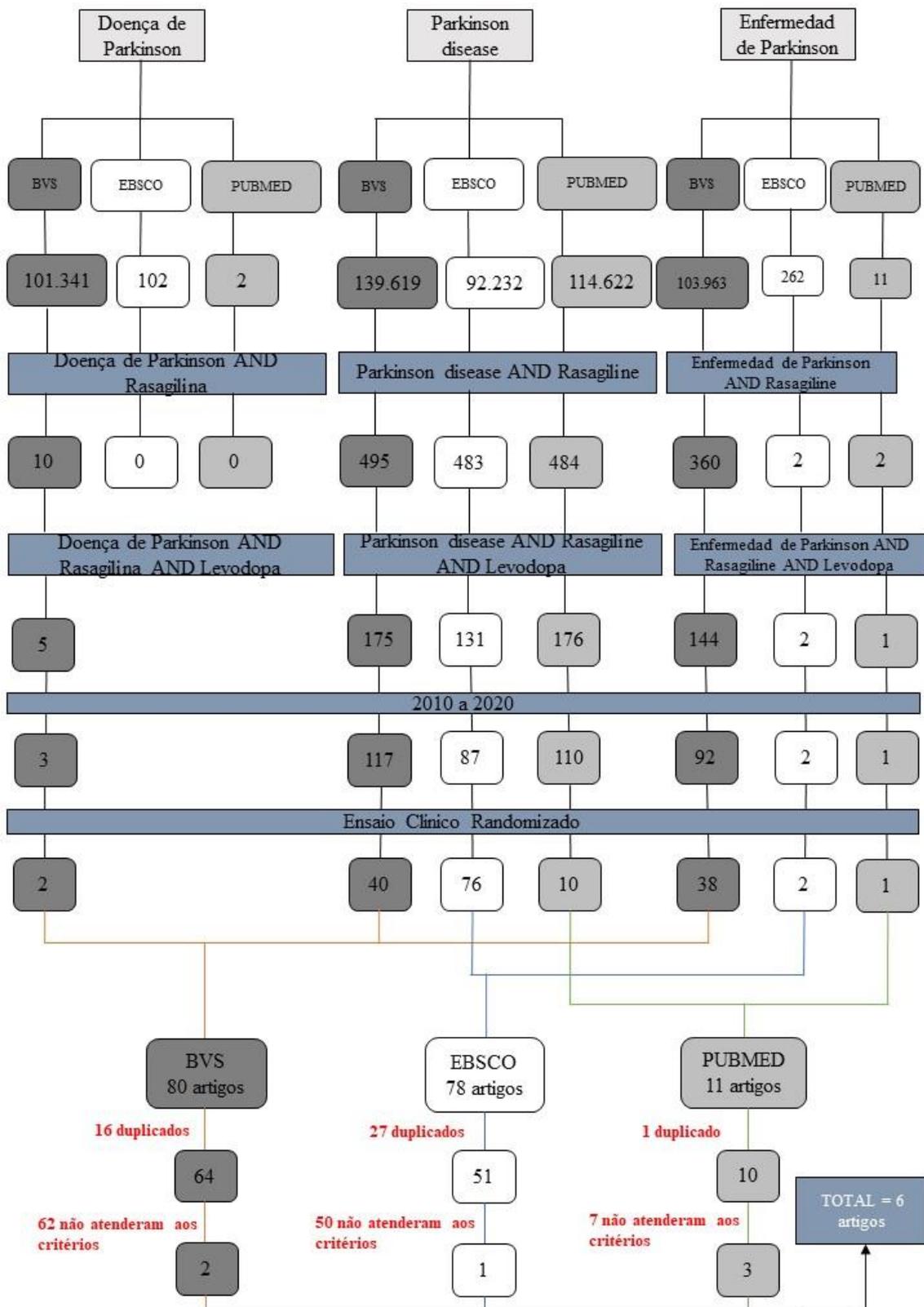


Tabela 1. Apresentação dos 6 artigos incluídos que avaliaram a eficácia e segurança da rasagilina em pacientes com doença de parkinson.

Título/Autor/Ano	Objetivo	Nº de Participantes/ Tratamento	Efeitos Adversos	Resultado
Effect of rasagiline as adjunct therapy to levodopa on severity of OFF in Parkinson's disease Stocchi 2011 ¹⁵	Determinar a segurança, tolerabilidade e eficácia da rasagilina em pacientes com parkinson tratados com levodopa e com flutuações motoras.	105 participantes. Grupos: 32 rasagilina 1mg/dia + levodopa; 36 entacapone 200mg/dose de levodopa; 37 placebo + levodopa. Tempo do estudo: 18 semanas.	Não avaliado pelo estudo.	A rasagilina combinada a levodopa é eficaz na redução dos sintomas motores. Não houve diferença significativa entre os efeitos da rasagilina e entacapone.
Rapid onset of efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease Marsala 2013 ¹⁶	Avaliar o efeito agudo da rasagilina nos sintomas motores em pacientes italianos com doença de parkinson.	102 participantes. Grupos: 26 rasagilina 1mg; 76 rasagilina + levodopa e/ou agonistas dopaminérgicos. Tempo do estudo: 4 semanas.	Não avaliado pelo estudo.	A rasagilina teve efeito terapêutico em ambos os grupos e não houve diferença significativa entre eles.
Efficacy of rasagiline and selegiline in Parkinson's disease: a head-to-head 3-years retrospective case-control study Cereda 2017 ¹⁷	Comparar a eficácia da selegilina e rasagilina no controle dos sintomas motores de pacientes italianos com Parkinson.	340 participantes. Grupos: 85 levodopa + selegilina 5 ou 10mg/dia; 85 levodopa + rasagilina 0,5 ou 1mg/dia. 170 levodopa. Tempo do estudo: 3 anos.	Não avaliado pelo estudo.	Selegilina e rasagilina têm eficácia similar no controle motor.
Efficacy and safety of rasagiline as an adjunct to levodopa treatment in Chinese patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, parallel-controlled, multi-centre trial Zhang 2013 ¹⁸	Avaliar a segurança e eficácia da rasagilina em pacientes chineses com parkinson tratados com levodopa e com flutuações motoras.	244 participantes Grupos: 119 rasagilina 1mg + levodopa/benserazida; 125 placebo 1mg + levodopa/benserazida. Tempo do estudo: 12 semanas.	Comuns (>1%): Vertigem, dor de cabeça, dor muscular, fadiga, dor, náusea, xerostomia, aumento das enzimas hepáticas, dor abdominal, eritema. 1 hospitalização por episódio de doença pulmonar obstrutiva crônica no grupo da rasagilina. 2 participantes do grupo da rasagilina tiveram redução do número de leucócitos.	O grupo que recebeu rasagilina apresentou melhor controle da doença medidos através dos sintomas clínicos. A rasagilina também demonstrou maior segurança.

Tabela 1 (cont.). Apresentação dos 6 artigos incluídos que avaliaram a eficácia e segurança da rasagilina em pacientes com doença de parkinson.

Título/Autor/Ano	Objetivo	Nº de Participantes/ Tratamento	Efeitos Adversos	Resultado
Adjunct rasagiline to treat Parkinson's disease with motor fluctuations: a randomized, double-blind study in China Zhang 2018 ¹⁹	Avaliar a eficácia e a segurança da rasagilina associada a levodopa em pacientes chineses com parkinson.	324 165 levodopa + rasagilina 1mg/dia; 159 levodopa + placebo 1mg/dia. Tempo do estudo: 16 semanas.	Comuns (≥ 1%): Discinesia, agravamento ou progressão dos sintomas da doença, aumento das enzimas hepáticas, náusea, quedas, fadiga, constipação, distensão abdominal, diarreia, nasofaringite.	O grupo tratado com rasagilina associada a levodopa apresentou maior eficácia e segurança quando comparada com o placebo.
Efficacy and safety of adjunctive rasagiline in Japanese Parkinson's disease with wearing-off phenomena: a phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study Hattori 2018 ²⁰	Avaliar a eficácia e segurança da rasagilina associada a levodopa em japoneses com parkinson e fenômeno <i>wearing-off</i> .	404 participantes Grupos: 141 levodopa + placebo; 134 levodopa + rasagilina 0,5mg/dia; 129 levodopa + rasagilina 1mg/dia Tempo do estudo: 26 semanas.	Comuns: Nasofaringite, discinesia, quedas, contusão.	Os grupos que receberam rasagilina apresentaram respostas mais eficazes. Houve diferença significativa entre o grupo que recebeu 1mg/dia de rasagilina em relação ao placebo

Marsala 2013¹⁶ constataram que tanto para os pacientes italianos iniciantes na terapia para a DP quanto para os que já faziam uso da levodopa, combinada ou não com agonistas dopaminérgicos, houve efeito terapêutico desde a primeira semana de tratamento com rasagilina. Comparações entre os grupos revelaram que não houve diferença significativa entre eles. Como os participantes que receberam apenas rasagilina apresentaram os mesmos resultados de melhora dos sintomas motores sem a

levodopa, isso confirma que sozinha, nos estágios iniciais da doença caracterizada por sintomas mais amenos, é segura e eficaz. Stocchi 2011¹⁵ também avaliaram a eficácia da rasagilina combinada a levodopa por um período maior e concluíram que a adição da rasagilina melhorou, em relação ao placebo, os sintomas motores dos pacientes nos estágios mais avançados da doença. A rasagilina, a longo prazo, foi eficaz na redução dos sintomas motores da doença em pacientes japoneses²¹.

Todos esses resultados são semelhantes ao do estudo de PRESTO publicado em 2005 pela *Parkinson Study Group*¹³, no qual o objetivo foi determinar a segurança, eficácia e tolerabilidade da rasagilina associada a levodopa em pacientes com DP e com flutuações motoras. Além de reduzir o sintoma motor, o tratamento com rasagilina possibilitou a redução da dosagem diária de levodopa. No estudo de TEMPO¹⁴, também publicado pela *Parkinson Study Group* em 2002, a monoterapia com rasagilina foi eficaz no tratamento de pacientes nos primeiros estágios da doença. Apesar da grande diferença entre o tempo de uso da rasagilina nos estudos de Marsala 2013¹⁶ e Stocchi 2011¹⁵, comparados aos dos estudos PRESTO¹³ e TEMPO¹⁴, a melhora dos sintomas da doença começaram a ser percebidos em poucas semanas e, provavelmente, os sintomas melhorariam mais com o tempo maior de tratamento. Portanto, a rasagilina é eficaz quando administrada sozinha ou associada com a levodopa se mostrando eficaz nos diferentes estágios da doença e a

característica multicêntrica dos estudos possibilita presumir que a rasagilina poderá ser eficaz para os pacientes brasileiros.

Ao avaliar a eficácia da rasagilina como terapia adjuvante a levodopa/benserazida em chineses com DP que apresentavam flutuações motoras, Zhang 2013¹⁸ concluíram que os pacientes que fizeram uso da rasagilina tiveram melhora significativa do tremor, rigidez e bradicinesia em relação ao grupo que recebeu placebo. Além disso, foi percebido maior redução dos períodos *on* e *off* nesse grupo. Zhang 2018¹⁹ realizaram o mesmo estudo em pacientes chineses com flutuações motoras, sendo que, a diferença entre os estudos foi a intervenção, uma vez que não houve a associação de benserazida ou carbidopa com a levodopa. A diferença entre o grupo que recebeu rasagilina versus placebo foi favorável para o primeiro grupo devido a maior redução dos sintomas motores nos períodos *on* e *off*.

Quando a levodopa começou a ser usada cronicamente no tratamento de pacientes parkinsonianos, com o tempo, oscilações ou flutuações motoras eram desenvolvidas²². Essas flutuações estavam relacionadas com a concentração plasmática de levodopa²³. Quando o paciente estava no período *on*, sob a ação da medicação, os sintomas da doença melhoravam significativamente e no período *off*, no qual há a redução da concentração plasmática de levodopa, houve piora dos sintomas²³. No início do tratamento com drogas antiparkinsonianas, como a levodopa, parte da medicação biodisponível no cérebro é convertida em dopamina dentro

do neurônio dopaminérgico e é estocada em vesículas para ser utilizada posteriormente, e a outra parte é convertida em dopamina e utilizada imediatamente no terminal sináptico. Com a morte progressiva dos neurônios dopaminérgicos, a maior parte da medicação administrada passa a ser convertida em dopamina e é imediatamente utilizada, o que leva a uma redução da duração do efeito do fármaco, caracterizando o período *off*⁵.

A levodopa é o padrão ouro do tratamento do parkinson por ser precursora da dopamina²⁴. Para ser biotransformada a levodopa sofre a ação da enzima DOPA-descarboxilase, que está presente em altas concentrações no sangue periférico e nos tecidos²⁴. Como grande parte da levodopa absorvida já é convertida em dopamina, apenas uma pequena concentração consegue atravessar a barreira hematoencefálica e, para aumentar a biodisponibilidade no SNC, é possível adicionar inibidores da DOPA-descarboxilase às doses de levodopa²⁴. No entanto, a biodisponibilidade de dopamina na região nigroestriatal é ainda menor em razão da metabolização pelas enzimas MAO-A e MAO-B, sendo que a concentração da isoforma B é maior nessa região do cérebro²⁵. A inibição seletiva da MAO-B, realizada pela selegilina ou rasagilina, pode ajudar na melhora dos sintomas da doença de parkinson com a elevação das concentrações de dopamina sem a necessidade de aumentar as doses de levodopa. Os resultados de Zhang 2013¹⁸ e Zhang 2018¹⁹ permitem concluir que quando há associação da rasagilina com a levodopa, ocorre uma combinação dos

efeitos terapêuticos das duas medicações e, conseqüentemente, melhora das complicações motoras resultantes da terapia com levodopa.

No fenômeno *wearing-off*, que está relacionado com o final de cada dose de levodopa, o paciente apresenta sintomas motores e/ou não motores até a nova administração do medicamento²⁶. As primeiras manifestações motoras da ocorrência deste fenômeno são tremores e imobilidade ao acordar que melhoram após a primeira dose diária de levodopa²⁷. Já as manifestações não motoras podem ser a ansiedade, fadiga ou depressão²⁸. Quando o fenômeno *wearing-off* está presente há o indício de que a doença está em fase mais complexa²⁹.

Hattori 2018²⁰ avaliaram a eficácia de diferentes dosagens de rasagilina em melhorar o desempenho motor de pacientes japoneses com fenômeno *wearing-off* e concluíram que, após 26 semanas, a dosagem de 1mg/dia proporcionou maior redução do período *off* quando comparada ao placebo. Já a dosagem de 0,5mg/dia não apresentou diferença significativa em relação ao placebo. Neste estudo não foram feitas análises estatísticas entre os grupos que receberam doses diferentes de rasagilina mas, ao comparar os resultados desse estudo com os do estudo PRESTO¹³, que investigou a eficácia da rasagilina associada a levodopa em pacientes parkinsonianos com flutuações motoras percebeu-se que, embora a dosagem de 0,5mg/dia de rasagilina proporcione menores efeitos adversos, a dose de 1mg/dia apresentou melhor resposta na redução do período *off*. A

semelhança entre os resultados do Hattori 2018²⁰ e do estudo PRESTO¹³ confirma a eficácia de 1mg/dia de rasagilina em melhorar os sintomas motores de pacientes tratados com levodopa e com complicações motoras.

No estudo de Zhang 2013¹⁸ foi relatado que tanto no grupo que recebeu o medicamento quanto no grupo placebo tiveram participantes que foram descontinuados do estudo devido à baixa adesão ao tratamento. No artigo não é relatado o motivo, mas é provável que os participantes, em razão de possíveis efeitos colaterais indesejados, tenham diminuído ou cessado a frequência de administração das dosagens por conta própria, o que interferiria nos resultados encontrados pelo estudo. Contudo, como nesse estudo era permitido o uso de outros medicamentos, como bromocriptina, amantadina, piribedil e pramipexol, é possível que interações medicamentosas tenham ocorrido nesses pacientes. Além disso, não é relatado no estudo se os pacientes apresentavam comorbidades que estavam sendo tratadas farmacologicamente ou se eles faziam o uso de fórmulas caseiras para tratá-las.

Ao comparar a eficácia da selegilina e rasagilina quando associadas a levodopa, Cereda 2017¹⁷ concluíram que elas são similares no controle dos sintomas motores. Entretanto, a selegilina, após o processo de biotransformação, gera como metabólitos principais a anfetamina e metanfetamina⁸ que, por serem farmacologicamente ativos, podem provocar efeitos como ansiedade e insônia³⁰. As anfetaminas e a metanfetamina podem atuar promovendo maior liberação de

noradrenalina, serotonina e dopamina agindo em neurônios pré-sinápticos³⁰, o que pode sugerir uma melhora dos efeitos parkinsonianos pelo aumento da dopamina, mas complicações como o aparecimento de efeitos colaterais importantes, principalmente devido ao aumento da noradrenalina, provocando os sintomas já relatados incluindo insônia, taquicardia, elevação da pressão arterial, entre outros. No estudo de Cereda 2017¹⁷ não houve diferença entre os pacientes tratados com rasagilina e selegilina, mostrando que esse aumento de dopamina pode não ser significativo a ponto de promover alguma melhora, o que torna o uso da rasagilina mais seguro nesse aspecto.

Como o único metabólito da rasagilina formado durante o metabolismo hepático é o 1-aminoidan⁸, a ansiedade e insônia e demais manifestações não foram reportadas, uma vez que esse metabólito não apresenta afinidade pelos receptores catecolaminérgicos e serotoninérgicos^{8,31}. Além desses problemas, os metabólitos da selegilina podem provocar aumento da pressão arterial e deve-se considerar que o paciente com parkinson, normalmente é idoso, e provavelmente apresenta doenças cardiovasculares e o uso da selegilina poderia trazer descompensação da PA, que quase sempre está controlada com agentes anti-hipertensivos. Sendo assim, a rasagilina é mais indicada.

Em um estudo feito com a combinação da rasagilina com a levodopa mostrou melhora dos distúrbios do sono de pacientes com parkinson³². A explicação dada pelos autores

é que os inibidores da MAO-B aumentam a concentração de melatonina na glândula pineal.

Com relação aos efeitos adversos alguns participantes do estudo de Zhang 2013¹⁸, que receberam rasagilina, apresentaram dor de cabeça, náusea, vertigem, agitação, dor muscular, fadiga, xerostomia e dor abdominal. Zhang 2018¹⁹ perceberam que o grupo de pacientes que recebeu apenas rasagilina apresentou menores quadros de discinesias quando comparado com o grupo que recebeu placebo. Insônia e enzimas hepáticas (AST e ALT) elevadas foram observadas em alguns participantes¹⁹. Uma paciente não diabética dos Emirados Árabes apresentou hipoglicemia grave 4 dias após a rasagilina ter sido prescrita como monoterapia em substituição à rotigotina, levodopa/carbidopa e entacapone³³. Como este relato era inédito, não foi possível investigar maiores dados de segurança para tal condição. Porém, há relato de casos de hipoglicemia grave após o uso de algumas classes de fármacos, como quinina, β -bloqueadores, inibidores da ECA, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e inibidores não seletivos da enzima MAO³⁴. Como há o relato da ocorrência de síndrome serotoninérgica em pacientes que utilizaram inibidores não seletivos da MAO, especula-se que embora a rasagilina seja inibidora seletiva da MAOB há a possibilidade de uma inibição da MAO-A, o que resultou no aparecimento do efeito serotoninérgico com o aumento da sensibilidade à insulina e maior liberação desta, resultando

no quadro hipoglicêmico da paciente que normalizou após a retirada da medicação³³.

A ocorrência de efeitos adversos impacta na adesão ao tratamento. Por isso, a avaliação do tratamento farmacológico e das comorbidades, a orientação sobre o uso correto dos medicamentos, horários, doses, interações e os possíveis efeitos adversos que o paciente pode apresentar, principalmente aqueles que utilizam vários medicamentos como frequentemente é encontrado em idosos, compõem todo o cuidado com o paciente¹⁰.

Em relação as interações medicamentosas com a rasagilina, foi encontrado que o uso concomitante de rasagilina com meperidina, tramadol, metadona e propoxifeno é desaconselhável pois há o risco de aumento dos níveis de serotonina resultando na síndrome serotoninérgica, caracterizada por agitação, confusão, rigidez, febre e mioclonia³⁵. Ao utilizar inibidores da CYP1A2, associados a rasagilina, a dose máxima deve ser de 0,5mg/dia³⁶ para evitar a ocorrência de reações adversas em razão da maior concentração do fármaco no sangue, conseqüente a interação medicamentosa do tipo farmacocinética de biotransformação³⁷. São exemplos de inibidores da CYP1A2 os antimicrobianos ciprofloxacino, enoxacino, norfloxacino e ofloxacino, além da fluvoxamina que é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina utilizado para tratar a depressão³⁸.

Com tudo que foi apresentado, há evidências científicas de que a rasagilina tem eficácia e segurança comprovada e

que é possível o controle dos sintomas motores com o seu uso, especialmente nas associações com levodopa.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos nesta revisão, conclui-se que a rasagilina é eficaz na redução dos sintomas motores da DP isolada ou associada a levodopa e é segura em razão a baixa ocorrência de reações adversas nos participantes dos estudos.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas (endereço na Internet). 2015 (acessado em: 10/12/20). Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351754818201310/?substancia=23672&periodoPublicacaoInicial=2007-01-01&periodoPublicacaoFinal=2020-12-10>
2. Ministério da Saúde, Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria N° 27, de 2 de agosto de 2017 (endereço na Internet). (acessado em: 10/12/20). Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19214639/do1-2017-08-03-portaria-n-27-de-2-de-agosto-de-2017-19214561
3. Conitec. Mesilato de rasagilina como terapia adjuvante à levodopa para o tratamento de pacientes com doença de Parkinson com complicações motoras. (endereço na Internet). 2017 (acessado em: 17/08/20). Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Rasagilina_Parkinson_280_2017_FINAL.pdf
4. Brasil Ministério da Saúde. Portaria Conjunta N° 10, de 31 de Outubro de 2017 (endereço na Internet). 2017 (acessado em: 14/05/20). Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/14/Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-de-Parkinson.pdf>
5. Foppa AA. Qualificação do serviço farmacêutico clínico a partir dos dados de seguimento farmacoterapêutico a indivíduos com Doença de Parkinson (Tese). Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2014. <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/123322/326589.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

6. Teive HAG, Munhoz RP, Moro A, Moscovich M. Doença de Parkinson: Um guia para pacientes, familiares e cuidadores. São Paulo: Literatura Médica; 2017.
7. Silva FS, Pabis JVPC, De Alencar AG, Da Silva KB, Peternella FMN. Evolução da doença de Parkinson e comprometimento da qualidade de vida. *Rev Neurocienc* 2010;18:463-8. <https://doi.org/10.34024/rnc.2010.v18.8432>
8. Finberg JPM. Pharmacology of Rasagiline, a New MAO-B Inhibitor Drug for the Treatment of Parkinson's Disease with Neuroprotective Potential. *Rambam Maimonides Med J* 2010;1:e0003. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10003>
9. Marchi KC, Chagas MHN, Tumas V, Miaso AI, Crippa JAS, Tirapelli CR. Adesão à medicação em pacientes com doença de Parkinson atendidos em ambulatório especializado. *Ciênc Saúde Col* 2013;18:855-62. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000300031>
10. Foppa AA, Bevilacqua G, Pinto LH, Blatt CR. Atenção farmacêutica no contexto da estratégia de saúde da família. *Rev Bras Cienc Farm* 2008;44:727-37. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000400020>
11. Brasil Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020 (endereço na Internet). (acessado em: 14/05/20). Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>
12. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, Coordenação de Assistência Farmacêutica do Paraná. Medicamentos do componentes básico, estratégico e especializado da relação nacional de medicamentos (RENAME) (endereço na Internet) 2019 (acessado em: 14/05/20). Disponível em: <https://www.documentador.pr.gov.br/documentador/pub.do?action=d&uuid=@qtf-escriva-sesa@a378dc58-b813-4017-bac7-6299c176b6af&emPg=true>
13. Parkinson Study Group. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Rasagiline in Levodopa-Treated Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: The PRESTO Study. *Arch Neurol* 2005;62:241-8. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.2.241>
14. Parkinson Study Group. A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease: The TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59:1937-43. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.12.1937>
15. Stocchi F, Rabey JM. Effect of rasagiline as adjunct therapy to levodopa on severity of OFF in Parkinson's disease: Rasagiline as adjunct to levodopa on severity of OFF. *Eur J Neurol* 2011;18:1373-8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03512.x>
16. Marsala SZ, Vitaliani R, Volpe D, Capozzoli F, Baroni L, Belgrado E, *et al*. Rapid onset of efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2013;34:2007-13. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1437-2>
17. Cereda E, Cilia R, Canesi M, Tesesi S, Mariani CB, Zecchinelli AL, *et al*. Efficacy of rasagiline and selegiline in Parkinson's disease: a head-

- to-head 3-year retrospective case-control study. *J Neurol* 2017;264:1254-63. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8523-y>
- 18.Zhang L, Zhang Z, Chen Y, Qin X, Zhou H, Zhang C, *et al.* Efficacy and safety of rasagiline as an adjunct to levodopa treatment in Chinese patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, parallel-controlled, multi-centre trial. *Inter J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1529-37. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000175>
- 19.Zhang Z, Shao M, Chen S, Liu C, Peng R, Li Y, *et al.* Adjunct rasagiline to treat Parkinson's disease with motor fluctuations: a randomized, double-blind study in China. *Transl Neurodegener* 2018;7:14. <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0119-7>
- 20.Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Kato M, Mochizuki H, *et al.* Efficacy and safety of adjunctive rasagiline in Japanese Parkinson's disease patients with wearing-off phenomena: A phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Parkinson Related Disord* 2018;53:21-7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.04.025>
- 21.Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Nakaya R, Mochizuki H, *et al.* Long-term safety and efficacy of adjunctive rasagiline in levodopa-treated Japanese patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2019;126:289-97. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1962-5>
- 22.Rascol O, Lozano A, Stern M, Poewe W. Milestones in Parkinson's disease therapeutics: Milestones in PD Therapeutics. *Mov Disord* 2011;26:1072-82. <https://doi.org/10.1002/mds.23714>
- 23.Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response: Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975;25:1144. <https://doi.org/10.1212/WNL.25.12.1144>
- 24.Haddad F, Sawalha M, Khawaja Y, Najjar A, Karaman R. Dopamine and Levodopa Prodrugs for the Treatment of Parkinson's Disease. *Molecules* 2017;23:40. <https://doi.org/10.3390/molecules23010040>
- 25.Dezsi L, Vecsei L. Monoamine Oxidase B Inhibitors in Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017;16:425-39. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170124165222>
- 26.Damiano AM, McGrath MM, Willian MK, Snyder CF, LeWitt PA, Reyes PF, *et al.* Evaluation of a measurement strategy for Parkinson's disease: assessing patient health-related quality of life. *Qual Life Res* 2000;9:87-100. <https://doi.org/10.1023/A:1008928321652>
- 27.Hametner E, Seppi K, Poewe W. The clinical spectrum of levodopa-induced motor complications. *J Neurol* 2010;257:268-75. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5719-9>
- 28.Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, *et al.* Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: Frequent and disabling. *Neurology* 2002;59:408-13. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.3.408>
- 29.Stocchi F, Jenner P, Obeso JA. When Do Levodopa Motor Fluctuations First Appear in Parkinson's Disease. *Eur Neurol* 2010;63:257-66. <https://doi.org/10.1159/000300647>

30. Brunton LL. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 13^o ed. Porto Alegre: AMGH; 2019.
31. Follmer C, Bezerra Netto HJC. Fármacos multifuncionais: monoamina oxidase e L-DOPA como alvos terapêuticos na doença de Parkinson. *Quím Nova* 2013;36:306-13. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000200017>
32. Schettino C, Dato C, Capaldo G, Sampaolo S, Di Iorio G, Melone MA. Rasagiline for sleep disorders in patients with Parkinson's disease: a prospective observational study. *Neuropsych Dis Treat* 2016;12:2497-502. <https://doi.org/10.2147/NDT.S116476>
33. Ibrahim FAB, Rashid F, Hussain AAB, Alawadi F, Bashier A. Rasagiline-induced severe recurrent hypoglycemia in a young woman without diabetes: a case report. *J Med Case Reports* 2017;11:29. <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1202-x>
34. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al. Drug-Induced Hypoglycemia: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:741-5. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1416>
35. Teva. Anexo 1: Resumo das características do medicamento. (endereço na Internet). Agência Europeia de Medicamentos. (acessado em: 16/11/20). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azilect-epar-product-information_pt.pdf
36. Leegwater-Kim J. The role of rasagiline in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Intervent Aging* 2010;149-56. <https://doi.org/10.2147/CIA.S4145>
37. Hoefler R. Interações Medicamentosas. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS - FT (endereço na Internet). (acessado em: 16/11/20). Disponível em: <http://www.toledo.pr.gov.br/intranet/ftn/docs/intMed.pdf>
38. Golan DE, Tashjian Jr. AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3^a. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014. Disponível em: <https://farmatecaunicatolica.files.wordpress.com/2017/12/a-base-fisiopatologica-da-farmacologia-golan-3c2aa-ed.pdf>