

Acompanhamento Farmacoterapêutico ao paciente com Doença de Parkinson no uso dos fármacos Levodopa e Cloridrato de biperideno: Interações do tratamento medicamentoso

Pharmacotherapeutic follow-up to patients with Parkinson's disease using the drugs Levodopa and Biperiden hydrochloride: Interactions in drug treatment

Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con enfermedad de Parkinson utilizando los fármacos Levodopa y Clorhidrato de Biperideno: Interacciones en el tratamiento farmacológico

Recebido: 19/10/2022 | Revisado: 29/10/2022 | Aceitado: 03/11/2022 | Publicado: 10/11/2022

Clarissa Sousa Sá

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0759-9821>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: sousasaclarissa21@gmail.com

Omero Martins Rodrigues Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8552-3278>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: omeromartins.farma@gmail.com

Resumo

Objetivo: Descrever o acompanhamento farmacoterapêutico ao paciente com doença de Parkinson no uso dos fármacos Levodopa e Cloridrato de biperideno: Interações do tratamento medicamentoso. Métodos: consiste em uma revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa e de caráter exploratório, realizado em bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde, a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), Periódicos Capes e *Public Medicine Library* (PubMed) e Google Acadêmico, utilizando-se dos descritores: doença de Parkinson, estágio 1, Levodopa, Cloridrato de biperideno, e assistência farmacêutica. Foram selecionados e analisados 30 estudos publicados nos últimos 10 anos com os descritores indexados. Resultados: foi observado que o medicamento Levodopa é a primeira linha farmacoterapêutica de tratamento da DP, e que o Cloridrato de Biperideno é empregado como via complementar. Ambos podem ser usados como medicamentos solos e/ou combinados, o que depende para tal definição é a sintomatologia do paciente, mas ambos visam a melhora e o controle dos sintomas parkinsonianos na fase inicial da doença. Conclusão: os medicamentos Levodopa e Cloridrato de Biperideno tem eficácia comprovada na manutenção cerebral em relação a produção da dopamina e o controle de tremores, no entanto, existem critérios quanto ao cuidado médico em prescrever os medicamentos a pacientes idosos, principalmente quando apresentam algum déficit cognitivo. Cabe ao farmacêutico conceder informações quanto a utilização dos medicamentos parkinsonianos, reduzindo equívocos de doses, impossibilitando interações medicamentosas inadequadas, e preservando a qualidade de vida dos pacientes com DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Estágio 1; Assistência farmacêutica.

Abstract

Objective: To describe the pharmacotherapeutic monitoring of patients with Parkinson's disease in the use of the drugs Levodopa and Biperiden hydrochloride: Interactions of drug treatment. Methods: consists of an integrative literature review, with a qualitative and exploratory approach, carried out in the Virtual Health Library databases, the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS).), Capes Periodicals and Public Medicine Library (PubMed) and Google Scholar, using the descriptors: Parkinson's disease, stage 1, Levodopa, Biperiden hydrochloride, and pharmaceutical assistance. Thirty studies published in the last 10 years with indexed descriptors were selected and analyzed. Results: it was observed that the drug Levodopa is the first pharmacotherapeutic line for the treatment of PD, and that Biperiden Hydrochloride is used as a complementary route. Both can be used as solo and/or combined medications, depending on the patient's symptomatology for such a definition, but both aim to improve and control parkinsonian symptoms in the initial phase of the disease. Conclusion: Levodopa and Biperiden Hydrochloride have proven efficacy in brain maintenance in relation to dopamine production and tremor control, however, there are criteria regarding medical care in prescribing the drugs to elderly patients, especially when

they have some cognitive deficit. It is up to the pharmacist to provide information on the use of parkinsonian drugs, reducing dose errors, preventing inappropriate drug interactions, and preserving the quality of life of patients with PD.
Keywords: Parkinson's disease; Stage 1; Pharmaceutical care.

Resumen

Objetivo: Describir el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con enfermedad de Parkinson en el uso de los fármacos Levodopa y Clorhidrato de Biperideno: Interacciones del tratamiento farmacológico. **Métodos:** consiste en una revisión integrativa de la literatura, con enfoque cualitativo y exploratorio, realizada en las bases de datos de la Biblioteca Virtual en Salud, la Biblioteca Científica Electrónica en Línea (SciELO), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Revistas Capes and Public Medicine Library (PubMed) y Google Scholar, utilizando los descriptores: enfermedad de Parkinson, estadio 1, levodopa, clorhidrato de biperideno y asistencia farmacéutica. Se seleccionaron y analizaron 30 estudios publicados en los últimos 10 años con descriptores indexados. **Resultados:** se observó que el fármaco Levodopa es la primera línea farmacoterapéutica para el tratamiento de la EP, y que el Clorhidrato de Biperideno se utiliza como vía complementaria. Ambos pueden usarse como medicamentos solos y/o combinados, dependiendo de la sintomatología del paciente para tal definición, pero ambos tienen como objetivo mejorar y controlar los síntomas parkinsonianos en la fase inicial de la enfermedad. **Conclusión:** la levodopa y el clorhidrato de biperideno tienen eficacia comprobada en el mantenimiento cerebral en relación con la producción de dopamina y el control del temblor, sin embargo, existen criterios de atención médica en la prescripción de los fármacos a pacientes de edad avanzada, especialmente cuando presentan algún déficit cognitivo. Corresponde al farmacéutico informar sobre el uso de los fármacos parkinsonianos, reduciendo los errores de dosificación, evitando interacciones farmacológicas inapropiadas y preservando la calidad de vida de los pacientes con EP.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson; Nivel 1; Cuidado farmacéutico.

1. Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença de origem idiopática, neurodegenerativa e crônica tendo sua patogenia no sistema nervoso central envolvendo os gânglios da base, sendo causada pela deficiência da dopamina – neurotransmissor – na via nigroestriatal e cortical. Apresenta quatro sinais cardinais: tremor, lentidão do movimento (bradicinesia), rigidez e dificuldade de equilíbrio, acomete mais a população idosa, surgindo a partir de 55 anos, com prevalência a partir dos 70 anos de idade (Corteletti, 2019).

A investigação diagnóstica da DP se inicia com anamnese e exame físico de avaliação neurológica feita em consultório, destacando de três a quatro marcos cardinais patológicos: tremores, rigidez nos membros inferiores (pernas), membros superiores (braços) e tronco, lentidão, diminuição dos movimentos e instabilidade na postura (Fonoff, 2022). Alguns exames de imagem são complementares e mais precisos neste processo de diagnóstico como a tomografia por emissão fóton único (SPECT), a tomografia computadorizada por emissão de pósitron (PET), e as técnicas híbridas de PET-CT e PET-RM (de Arruda & de Lima, 2018).

As manifestações clínicas mais comuns são de natureza motora, devido a isso, o tratamento da DP é complexo por sua natureza progressiva, a qual leva ao surgimento de novos sintomas, com ajuste de dose e/ou adição de novos medicamentos, somado aos efeitos colaterais precoces e tardios da intervenção farmacoterapêutica. No entanto, é importante destacar que a doença provoca também manifestações não motoras como: a depressão, demência e a ansiedade. Essas alterações estão relacionadas a evolução dos sintomas físicos e cognitivos, que incapacitam o autocuidado (Foppa, 2014).

Assim, a presença de distúrbios ou alterações neurológicas como é classificado na DP é considerado um problema de saúde pública com magnitude mundial. Em consequência, tal patologia faz pertinente o uso contínuo de fármacos para tratamento e/ou amenização de sequelas decorrentes do distúrbio neurológico, promovendo a prática da polifarmácia, assim definida pelo uso concomitante de dois ou mais medicamentos (Cavalcanti, 2018).

Deste modo, diversos são os medicamentos prescritos para o tratamento farmacológico de DP, no entanto, este estudo se dará ênfase ao Levodopa e Cloridrato de biperideno. A levodopa (L-Dopa) é considerado o fármaco mais eficaz para o tratamento sintomático da DP, cujos efeitos terapêuticos e adversos resultam na descarboxilação do composto original em

dopamina, e tem rápida absorção no intestino delgado entre 30 minutos a 2 horas por administração via oral (Brasil, 2017).

O Cloridrato de Biperideno é um fármaco adjuvante, anticolinérgico, de ação predominantemente no sistema nervoso central, também indicado no tratamento da DP, age auxiliando no controle de sintomas como tremores e rigidez muscular. De rápida absorção, baixa biodisponibilidade faz com este medicamento necessite estar associado a outros fármacos para a eficácia de seus efeitos almejados entre 21 horas pós administração via oral (Vieira, 2021).

Desta maneira, as interações medicamentosas entre Levodopa e Cloridrato de biperideno resultam em efeitos positivos e negativos que dependem do estágio evolutivo da doença, pois apesar da Levodopa ser classificada como precursor dopaminérgico, empregada como medicamento de primeira escolha, que tem mecanismo de ação na conversão em dopamina por descarboxilação, em algumas circunstâncias é associada ao Cloridrato de biperideno, que promove a diminuição efetiva dos efeitos colinérgicos centrais excessivos gerados da deficiência de dopamina, gerando uma melhora significativa nos sintomas da DP (Silva, 2018).

Neste contexto, uma questão foi levantada: De que maneira o farmacêutico promover o acompanhamento farmacoterapêutico ao paciente com doença de Parkinson no uso dos fármacos levodopa e cloridrato de biperideno em suas interações do tratamento medicamentoso?

De acordo com os dados do IBGE (2019), a predominância de indivíduos idosos portadores de DP é em nível mundial, e no Brasil atinge cerca de 200 mil pessoas, com permanente fluxo de medicamentos voltados ao tratamento de DP, que tem se tornado pertinente. Desta forma, esta pesquisa justifica-se em evidenciar como o profissional farmacêutico pode atuar na participação do acompanhamento farmacoterapêutico ao paciente com DP no uso dos medicamentos à base de levodopa (L-DOPA) e Cloridrato de Biperideno através de recomendações sobre as interações entre estes medicamentos, e os efeitos consequentes positivos e negativos durante o tratamento medicamentoso da DP.

Pois, o intuito deste estudo é gerar dados atualizados e difundir conhecimentos acerca da associação medicamentosa entre Levodopa e Cloridrato de biperideno, potencializando informações relevantes ao campo científico e dar ênfase a respeito dos benefícios que os fármacos em conjunto podem promover na melhora dos sintomas oriundos da doença. Nesse sentido, o objetivo do estudo foi descrever o acompanhamento farmacoterapêutico ao paciente com doença de Parkinson no uso dos fármacos Levodopa e Cloridrato de biperideno: Interações do tratamento medicamentoso.

2. Metodologia

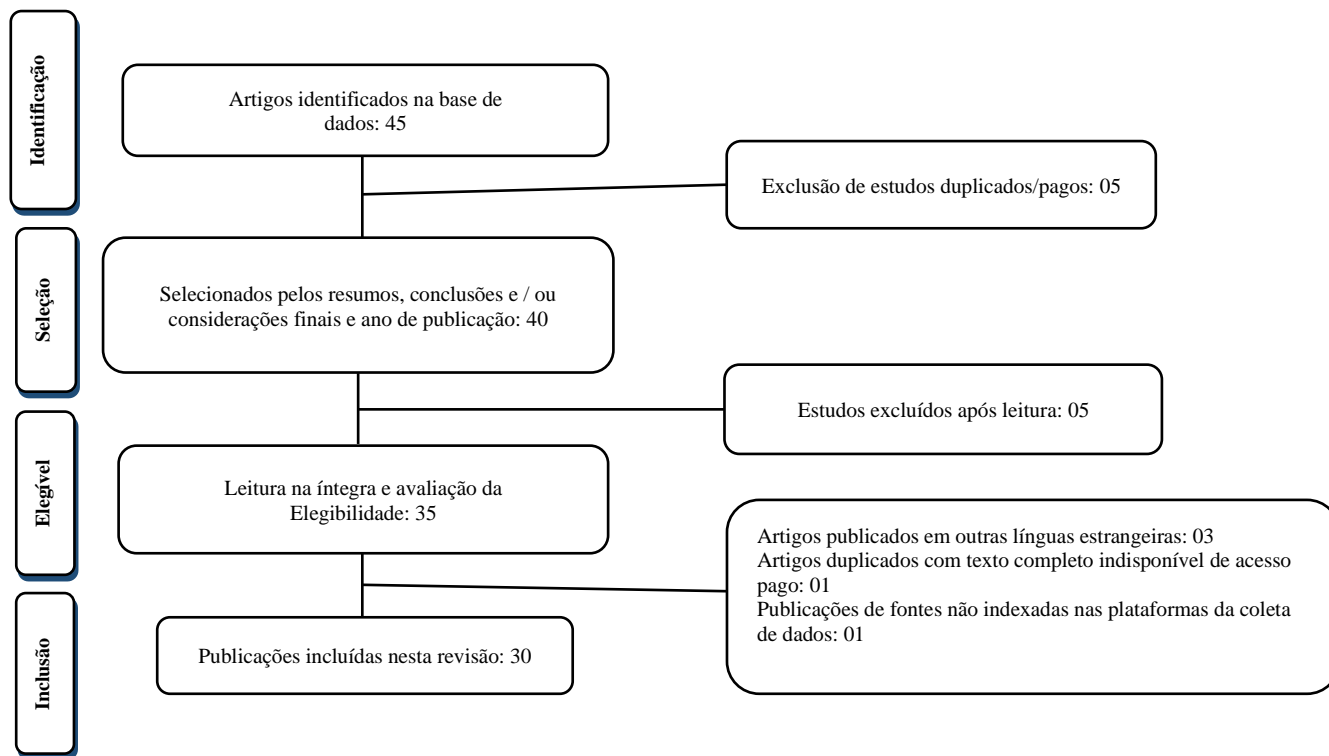
O estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa e de caráter exploratório, com o tipo de pesquisa descritiva, objetivando o tipo de estudo na síntese do conteúdo de pesquisas científicas e na análise crítica das informações (dos Santos Batista & Kumada, 2021). Trata-se de uma revisão integrativa da literatura conduzida nos meses de abril a agosto de 2022, tendo como banco de dados a Biblioteca Virtual de Saúde, a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), Periódicos Capes e *Public Medicine Library* (PubMed) e Google Acadêmico.

Para a análise e levantamento das pesquisas, foram revisados os artigos do período de 2012 a 2022, também livros, e demais estudos científicos de países europeus e brasileiros. Para a seleção dos artigos a serem analisados nesta revisão integrativa, foram utilizados os descritores: Doença de Parkinson, Interação medicamentosa, Levodopa, Cloridrato de biperideno, e assistência farmacêutica, além de seus correspondentes, sendo estes *parkinson's disease*, *drug interaction*, *levodopa*, *biperidene hydrochloride*, and *pharmaceutical assistance*, respectivamente, na língua brasileira e inglesa.

A leitura analítica das publicações coletadas foram baseadas na análise de conteúdo. A análise de conteúdo de Bardin (2016) segue as etapas de: pré-análise, exploração do material e tratamento dos resultados, buscando responder a questão

norteadora deste estudo, em que foram adotados critérios de inclusão e exclusão, identificação e análise dos estudos selecionados, a seguir na Figura 1 está representado as etapas de exploração e filtragem do material coletado.

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos da revisão integrativa.



Fonte: Autores (2022).

Sendo assim, conforme a Figura 1 supracitada, foram identificados no geral 20 artigos e publicações internacionais e 25 nacionais. Após este procedimento, realizou-se uma leitura de todos os artigos identificados. Como critério de inclusão nesta revisão integrativa utilizou-se os seguintes passos: a) Aqueles que enfatizavam o comprometimento causado pela Doença de Parkinson, bem como os efeitos da Levodopa e do Cloridrato de biperideno sobre a mesma, 10 publicações se enquadraram; b) A influência medicamentosa solo da levodopa em seus efeitos ao paciente, 10 periódicos se interligaram; c) A importância do farmacêutico na orientação farmacoterapêutica no tratamento da Doença de Parkinson, 10 estudos se enquadravam neste critério; (d) triagem quanto ao critério de exclusão, resultaram em 05 artigos, por serem duplicados ou pagos, 05 artigos, excluídos pós leitura de resumos, conclusões e / ou considerações finais e ano de publicação, 03 artigos, por serem publicações em outras línguas estrangeiras não elencadas ao estudo, 01 artigo, por ser duplicados com texto completo indisponível de acesso pago, e 01 publicação de fonte não indexada nas plataformas da coleta de dados. Deste total de 45 artigos e publicações encontrados foram selecionados apenas 30, sendo utilizados livros devido a relevância em relação a sua importância no campo científico.

3. Resultados e Discussão

A seguir, é apresentada no Quadro 1, a distribuição dos principais estudos inclusos, seguindo-se a análise de conteúdo de Bardin (2016). Nesta etapa de pré-análise buscou-se atender a temática do assunto por meio de uma análise bibliográfica evidenciando os aspectos que tangem a indexação ao assunto abordado, com relatividade na descrição da doença, os efeitos produzidos pelos medicamentos parkinsonianos e a intervenção farmacoterapêutica do L-DOPA e Cloridrato de Biperideno, com destaque aos anos de 2012 a 2022.

Quadro 1. Principais publicações incluídas nesta revisão integrativa.

Autor, Ano	Título	Objetivos	Metodologia
de Moraes Hilario & Hilario, 2021	Descrição da patologia, etiologia e das estratégias farmacológicas e não farmacológicas da Doença de Parkinson	Descrever os princípios patológicos, etiológicos e as principais linhas de tratamento da DP.	Pesquisa bibliográfica.
Vieira, 2021	Estudo e caracterização de compostos de inclusão envolvendo o fármaco cloridrato de biperideno e ciclodextrinas.	Obter e caracterizar compostos de inclusão entre as moléculas β -Ciclodextrina e Hidroxipropil- β -Ciclodextrina e o fármaco Cloridrato de Biperideno pertencente à classe dos Antiparkinsonianos.	Análises de espectroscopia eletrônica de absorção na região do ultravioleta-visível, espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho e calorimetria de titulação isotérmica.
Kakinuma, <i>et al.</i> , 2020	Monoamino oxidase B rs1799836 Polimorfismo do alelo G é fator de risco para o desenvolvimento precoce de discinesia induzida por levodopa na doença de Parkinson	Investigar os antecedentes genéticos, particularmente polimorfismos de genes do metabolismo da dopamina, que podem afetar a ocorrência de discinesia em pacientes com doença de Parkinson.	Investigamos polimorfismos de genes do metabolismo da dopamina, incluindo catecol - O-metiltransferase, monoamino oxidase B, dopamina beta-hidroxilasedopamina, receptores de dopamina D1, D2 e D3 e transportador de dopamina, em 110 pacientes com doença de Parkinson.
Carrarini <i>et al.</i> , 2019	Uma abordagem baseada em estágios para a terapia na doença de Parkinson	Fornecer um guia prático baseado em estágios para o manejo farmacológico dos sintomas motores e não motores da DP	Estudo realizado por revisão sistemática da bibliografia
Del Rey <i>et al.</i> , 2018	Avanços na doença de Parkinson: 200 anos depois	Discutir a importância dos sintomas pré-motores e do diagnóstico precoce na busca de opções terapêuticas mais eficazes	Estudo realizado por revisão sistemática da bibliografia.
Fernandes & Andrade Filho, 2018	Perfil Farmacológico da Opicapona em Pacientes com Doença de Parkinson sob Tratamento com Levodopa	Revisar a dose recomendada de Opicapona é de 50mg uma vez ao dia, administrada à noite, pelo menos 1h antes ou após a administração da Levodopa.	Ensaio clínico em indivíduos saudáveis
Silva, 2018	Desenvolvimento de eletrodos nanoestruturados para a determinação de dopamina e levodopa em fármacos.	Aplicar materiais nanoestruturados (nanopartículas metálicas e nanoplaquetas de grafite exfoliadas) no desenvolvimento de novos eletrodos para a determinação de dopamina e levodopa em fármacos.	Método comparativo entre fármacos.
Cacabelos, 2017	Doença de Parkinson: da patogênese à farmacogenômica	Apresentar a doença de Parkinson e os tratamentos personalizados com procedimentos farmacogenéticos para otimizar a terapêutica	Estudo realizado por revisão sistemática da bibliografia.
Li <i>et al.</i> , 2017	Efeitos adversos produzidos por diferentes drogas usadas no tratamento da doença de Parkinson: uma comparação de tratamentos mistos	Comparar os efeitos adversos de onze medicamentos diferentes usados para tratar a Doença de Parkinson (DP). Os medicamentos incluem: ropinirol, rasagilina, rotigotina, entacapona, apomorfina, pramipexol, sumanirol, bromocriptina, piribedil, pergolida e levodopa.	Combina as evidências de comparação direta e indireta entre várias literaturas. Avaliando o valor da razão de chances (OR) de fusão e a superfície sob as curvas de classificação cumulativa (SUCRA) de cada um dos medicamentos.
Machado & Reppold, 2015	O efeito da estimulação cerebral profunda nos sintomas motores e cognitivos da doença de parkinson: revisão da literatura	Avaliar os efeitos da cirurgia de DBS nos sintomas motores e cognitivos em pacientes com doença de Parkinson.	Ensaio clínico randomizado com intervenção cirúrgica DBS e doença de Parkinson foram incluídos. Dos 178 estudos identificados, 19 preencheram os critérios de elegibilidade. Esses estudos foram analisados descritivamente quanto aos seus resultados.

Fonte: Autores (2022).

No tratamento dos resultados obtidos, demonstrados acima, observasse-se que em relação aos principais estudos ao ano de publicação, foram encontrados um artigo em 2015, dois artigos em 2017, três artigos em 2018, um artigo em 2019, um artigo

em 2020, e dois artigos publicados em 2021. Todos em pesquisa original relacionados a doença de Parkinson e ao tratamento farmacológico com L-DOPA e Cloridrato de Biperideno, os quais responderam ao objetivo da pesquisa.

Diante este cenário, os estudos de Moraes Hilario e Hilario (2021) e Machado e Reppold (2015) explanam a sintomatologia da DP compromete em demasia as áreas motoras e cognitivas, e que a estimulação cerebral se faz necessária para o controle do quadro evolutivo da doença, sendo assim preciso a intervenção médica com prescrição de estratégias farmacológicas e não farmacológicas que visem a melhora à qualidade de vida do paciente.

Nesse sentido, Cacabelos (2017), Del Rey *et al.* (2018) e Carrarini *et al.* (2019) discorrem que o entendimento sobre a doença de Parkinson se faz necessário, principalmente em relação aos sintomas pré-motores e vias de diagnóstico precoce, que auxiliem na escolha do tratamento adequado, baseados em uma intervenção terapêutica que respeite o estágio da DP e a atribuição do manejo farmacológico de forma eficaz e positiva.

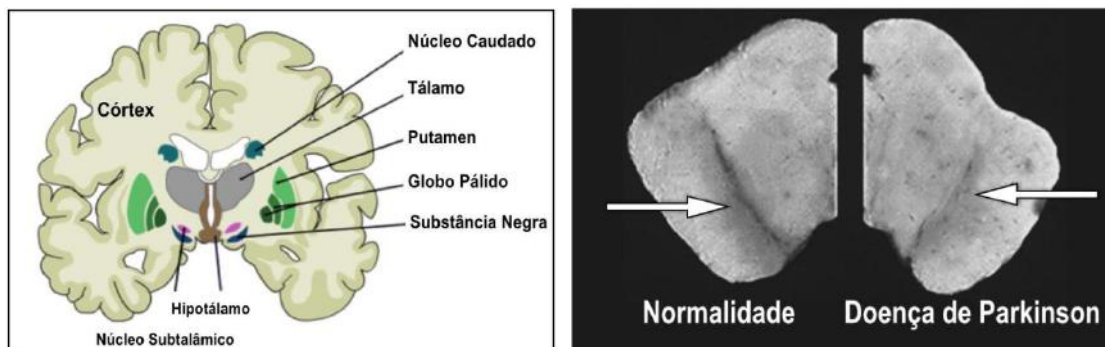
Entretanto, os estudos de Kakinuma, *et al.* (2020) e Silva (2018) explanam que a DP pode ser oriunda de causas genéticas, como polimorfismos de genes do metabolismo da dopamina, que contribuem para o surgimento de discinesia, desta maneira, novas pesquisas se configuram na elaboração de medicamentos antiparkinsonianos que evitem os efeitos negativos e na inserção de materiais nanoestruturados que estão em desenvolvimento, buscando determinar a quantificação de dopamina e levodopa, presentes em fármacos.

Perante esse contexto, as pesquisas de Li *et al.* (2017), Fernandes & Andrade Filho (2018) e Vieira (2021) apontam que existem diferentes drogas utilizadas no tratamento da DP, em sua maioria com mecanismo de ação potencializado quando associados, o medicamento inicial é o Levodopa (L-DOPA) utilizado desde o Estágio 1, ou seja, fase inicial, administrado por via oral antes ou após a refeição, com horários e limite de tempo estabelecidos pelo médico. A inclusão do fármaco cloridrato de biperideno nestes casos, acontece quando os efeitos do L-DOPA são insuficientes no controle de tremores, que comprometem a realização de atividades diárias do paciente.

3.1 Fisiopatologia da Doença de Parkinson (DP)

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade multisistêmica neurodegenerativa, crônica e progressiva dos neurônios, que compromete o funcionamento global do sistema nervoso central (SNC), resultando na diminuição progressiva de perda neuronal e produção de dopamina na substância negra do mesencéfalo, com o subsequente déficit dopaminérgico, e a disfunção nigro-estriatal, ocorrendo a morte de neurônios dopaminérgicos, sendo a dopamina um neurotransmissor essencial na realização dos movimentos, contribuindo com a presença de sintomas comportamentais e cognitivos que implicam na qualidade de vida do paciente (Li *et al.*, 2017).

Figura 2 - Corte coronal do encéfalo, núcleos de base, localização da substância negra.



Fonte: Fischer (2014).

A dopamina é um importante neurotransmissor que atua no controle de funções motoras e cognitivas. É armazenada em vesículas dos neurônios da substância negra. A substância negra, apresentada na Figura 2, é uma lâmina semilunar de neurônios pigmentados, devido a presença de neuromelanina, localizados entre os pilares do cérebro e o tegmento mesencefálico, que apresenta forte conexão com o corpo estriado através das vias nigro-estriatal e estriato-nigral. Na DP, acontece a perda celular em cerca de 30 a 70% da substância negra e diminuição de densidade do transportador de dopamina no corpo estriado, ocasionando a morte celular, gerando disfunção das funções motoras no córtex e regiões do tronco cerebral (Machado & Reppold, 2015).

A morte dos neurônios dopaminérgicos é a principal causa de sintomas como discinesia, rigidez, bradicinesia, hipotensão ortostática e manifestações psiquiátricas. É uma doença neurodegenerativa que atinge, em sua maioria, o público idoso com prevalência maior em homens, estima-se que a cada 100.000, com idade entre 65 anos, 1729 estejam comprometidos, do que nas mulheres, sendo a cada 100.000, com idade entre 65 anos, 1644 estão acometidas. Além disso, outras patologias secundárias, acompanham o perfil clínico do paciente, agravam ainda mais a doença, como a demência, sendo frequente em mais de 25% dos casos, e/ou depressão, em 30% dos casos de pacientes com DP (Cacabelos, 2017).

A fisiopatologia da doença de Parkinson se caracteriza por dois processos patológicos distintos, a perda seletiva prematura de neurônios dopaminérgicos e o acúmulo dos corpos de Lewy compostos de α -sinucleína, ou seja, acúmulo de proteínas no tecido cerebral que se agregam e se acumulam em diversos sistemas do paciente portador da síndrome. A progressão da DP tem como a apresentação dos sintomas variável, e são provenientes da perda progressiva dos neurotransmissores dopaminérgicos nos gânglios da base, essa neurodegenerescência seletiva do acúmulo dos de Lewy associada a DP se institui em vários processos intracelulares, desde a disfunção da mitocôndria, aumento do stresse oxidativo e da excitotoxicidade, bem como alterações da conformação das proteínas (Carrarini *et al.*, 2019).

Atualmente, o tratamento da DP está alicerçado em duas vertentes, a terapia sintomática, com finalidade de restaurar as concentrações de dopamina, e a terapia cirúrgica, empregada somente quando o controle dos distúrbios motores não foi controlado por outras vias. Pois, diversas alternativas são disponíveis para o tratamento da DP, mas nenhuma é capaz de impedir a progressão dos sintomas, ou de modificar o processo degenerativo. No entanto, a escolha de um tratamento inadequado possibilita uma evolução para a fase mais grave da doença (Kakinuma *et al.*, 2020).

O tratamento farmacológico é a primeira linha no manejo da DP, com objetivo de prolongar a sobrevida do paciente e à conservação da capacidade funcional do mesmo. A reposição de dopamina é a linha mais eficaz, podendo ser de forma direta com a utilização dos fármacos levodopa, anticolinérgicos e/ou agonistas da dopamina, e por via indireta, administrando agentes Inibidores da Monomina Oxidase (IMAO) e da catecol-o-metiltransferase (ICOMT). Os efeitos adversos e interações medicamentosas necessitam de um acompanhamento integral, que varia conforme as fases de evolução (Del Rey *et al.*, 2018).

Quadro 2 - Tratamento da Doença de Parkinson, conforme fases de evolução.

Fases	Sintomas	Fármacos/Drogas Inibidoras
Fase inicial (os primeiros 3 a 5 anos)	Leves tiques, tremores, alterações no equilíbrio ou na postura, problemas na marcha, que podem aparecer na mão, no rosto, no pé ou apenas nos dedos.	IMAO-B (rasagilina) Agonistas Dopaminérgicos (pramipexol e a rotigotina) Levodopa Anticolinérgicos (biperideno, benztropina, triexifenidil e prociclidina)
Fase Intermediária (do sexto ao décimo ano)	Dificuldade motora no andar, arrastando os pés e passos lentos. A presença de rigidez muscular é mais evidente.	Levodopa IMAO-B + Agonistas Dopaminérgicos + ICOMT (entacapone) + Amantadina
Fase Avançada (após 11 anos)	Perda dos reflexos e do equilíbrio, os movimentos comprometidos pela rigidez muscular, nessa fase o indivíduo fica mais tempo acamado e se movimenta apenas com o auxílio de cadeira de rodas.	Polifarmácia Tratamento das flutuações e discinesias Tratamento da disautonomia Tratamento dos distúrbios do sono Tratamento da disfunção cognitiva Tratamento dos distúrbios psiquiátrico

Fonte: Adaptado de Leal, de Aguiar & Ramina (2022).

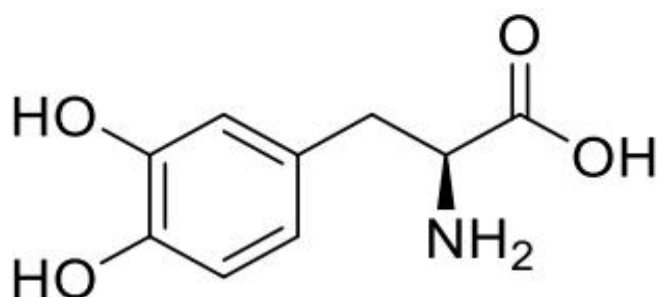
Conforme o quadro acima, o tratamento da DP depende das fases de evolução da doença, pois o médico neurologista prescreve os medicamentos adequados de acordo com os sintomas presentes no paciente, estimando controlar e diminuir o progresso da doença, por meio da inserção dos fármacos antiparkinsonianos, onde observa-se que o tempo evolutivo em cada fase tem uma quantidade de fármacos associados cada vez mais ampla, ou seja, o L-DOPA precursor natural da dopamina, que é o primeiro medicamento nesta intervenção farmacoterapêutica, na fase inicial com o passar dos 3 a 5 primeiros anos se faz necessário a associação a outros medicamentos de outras classes, como o Cloridrato de Biperideno que é um fármaco adjuvante e anticolinérgico, devido a persistência de tremores serem muito frequentes no paciente, na maioria das vezes, idoso.

Neste rol de medicamentos utilizados no tratamento aos portadores da DP, que tangem a melhora clínica e de qualidade de vida desses pacientes, os fármacos Levodopa (L-Dopa) e Cloridrato de biperideno são os mais indicados para a fase inicial do tratamento da doença, associados ou separados, resultam em benefícios significativos, limitando os efeitos sintomáticos da doença, devido a isso são a escolha de terapia farmacológica mais empregada para tratar a DP (De Souza Fialho *et al.*, 2021).

3.2 Propriedades farmacológicas do Levodopa (L-Dopa) e Cloridrato de Biperideno

O tratamento da DP, a segunda enfermidade neurodegenerativa mais prevalente no mundo, que afeta 1% da população idosa, se constitui na reconstituição dos níveis de dopamina através do medicamento Levodopa (L-Dopa: L-3,4-dihidroxifenilalanina), considerado precursor natural da dopamina. A levodopa é uma catecolamina, que tem via de administração oral, com dose inicial recomendada é de 250/25 mg/dia, dividida em pelo menos duas administrações, utilizada como medicamento de longo prazo. O acompanhamento terapêutico e dosagens, dependem da sua biotransformação em dopamina a barreira hematocefálica, ou seja, da resposta clínica (Fernandes & Andrade Filho, 2018).

Figura 3 - Fórmula estrutural L-3,4-dihidroxiifenilalanina (L-DOPA).



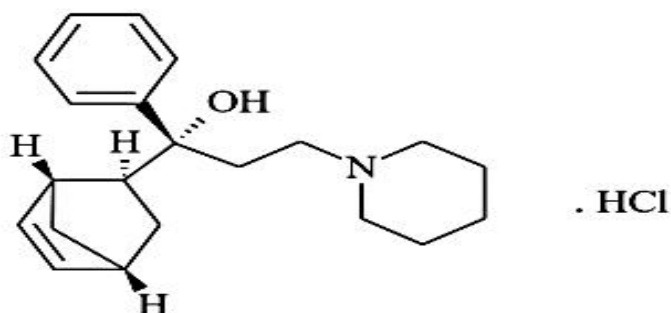
Fonte: Silva (2018).

A intervenção farmacoterapêutica em pacientes com DP são baseadas na reposição de dopamina por meio de medicamentos, pois em tese, a ingestão de dopamina via oral seria ideal, na prática não alcança às áreas a barreira hematocefálica acometidas do cérebro, sendo assim por estratégia farmacológica, a principal escolha é o uso do medicamento levodopa (L-DOPA), apresentada na Figura 3, da classe de medicamentos dopaminérgicos, que é transformada em dopamina pela enzima dopa-descarboxilase. A L-dopa é combinada com um inibidor da dopa-descarboxilase para evitar os efeitos periféricos. Contudo, outras classes de medicamentos são também utilizadas, isoladamente ou em adição a L-DOPA, dependendo da idade do paciente, da sintomatologia e do grau de comprometimento da doença no indivíduo (De Moraes Hilário & Hilário, 2021).

Deste modo, a combinação do L-Dopa e Cloridrato de Biperideno, que faz parte de um conjunto de medicamentos empregados no tratamento de parkinsonianos, podendo também ser uma via terapêutica, se necessário, quando o paciente não tem boa tolerância a L-Dopa, podem ser associados na fase inicial da doença. A via de administração do Cloridrato de Biperideno é oral, sendo comercializado em comprimidos de 2 e 4 mg, e a maior dose a ser administrada, descrita em bula, é de 16 mg/dia é rapidamente absorvido, mas sua biodisponibilidade é de aproximadamente 33 % (Akineton®, 2019)

O Cloridrato de Biperideno, conhecido por nome comercial de Akineton e Akineton Retard, consiste em um fármaco da classe dos anticolinérgicos, de ação predominantemente central, adjuvante no tratamento da DP, auxilia no controle de sintomas como tremores e rigidez muscular. Ele é um pó cristalino branco, pouco solúvel em água (0,0043 g.mL⁻¹ a 25 °C), com fórmula molecular C₂₁H₃₀ClNO e massa molecular de 347,9 g.mol⁻¹ (European Pharmacopoeia, 2017).

Figura 4 - Fórmula estrutural Cloridrato de Biperideno.



Fonte: Vieira (2021).

De acordo com Soares (2022) a estrutura Cloridrato de Biperideno, como mostra a Figura 4, trata-se de uma droga anticolinérgica utilizada no tratamento de manifestações extrapiramidais, não sendo exclusiva ao tratamento da DP, pois tem efeitos também em casos do uso de antipsicóticos. No tratamento sintomático da DP, tanto em monoterapia, único remédio, quanto de forma combinada, não é indicada como droga de primeira escolha, devido ao alto índice de efeitos colaterais indesejados e ação limitada ao tremor. Entre os anos 40 e 50, os anticolinérgicos foram a principal escolha farmacoterapêutica da DP, como monoterapia, mas com a introdução da levodopa e a descoberta de efeitos indesejados, o interesse pelo seu uso apresentou um declínio, pois os anticolinérgicos administrados sem associação tem mais efeitos negativos em relação a outras drogas antiparkinsonianas, principalmente nos sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos.

3.3 Interação medicamentosa da Levodopa e Cloridrato de Biperideno no tratamento da DP

Segundo Santos (2013) o mecanismo de ação da levodopa no cérebro, consiste em sua conversão em dopamina pela ação da enzima dopa-descarboxilase. A associação de levodopa a um inibidor da dopa-descarboxilase tende a minimizar os efeitos colaterais, que resultam da descarboxilação da levodopa em dopamina, Apenas 1% a 3% da levodopa administrada por via oral consegue chegar inalterada ao cérebro.

Devido a isso, é frequente a combinação da L-DOPA com outros medicamentos, como o Cloridrato de Biperideno, buscando diminuir o metabolismo sistêmico da levodopa, aumentando consequentemente os níveis plasmáticos, o tempo de semi-vida e a concentração de levodopa disponível na circulação cerebral. diminuindo com a progressão da doença, e melhor controle da doença, no Quadro 3, apresenta-se os efeitos positivos e negativos dos fármacos, que podem estimular a presença de neurónios dopaminérgicos funcionais.

Quadro 3 - Benefícios e malefícios dos medicamentos Levodopa e Cloridrato de Biperideno.

Substância Ativa	Nome comercial	Dose inicial	Forma farmacêutica	Efeitos positivos	Efeitos negativos
Levodopa	Bendopa®, Dopar®, Parkidop®	Inicial 250 mg/dia dividida em duas administrações por dia	Comprimido simples	Aumenta a quantidade de dopamina no cérebro, ajudando a aliviar os sintomas da doença.	Curto prazo: náuseas, vômitos, anorexia, sonolência, hipotensão postural, insônia, agitação. Longo prazo: flutuações motoras e discinesias
Cloridrato de Biperideno	Akineton®, Akineton Retard®	2-8mg/dia 3 vezes ao dia	Comprimido simples	Controla sintomas de rigidez e tremor; sintomas extrapiramidais como distonias agudas, acatisia e síndromes parkinsonianas induzidas por neurolépticos.	Tontura, boca seca, retenção urinária, constipação, visão turva. Particularmente em idosos: confusão, delirium, termorregulação comprometida devido a aumento da sudorese

Fonte: Adaptado de Gomes *et al.* (2021).

De acordo com o quadro acima, os efeitos positivos e negativos no paciente no uso da L-DOPA em solo e outro fármaco anticolinérgico, o Cloridrato de Biperideno, acontecem na fase inicial da DP, pois em geral ocasionam, dependendo das doses e de associações, estado de excitação psíquica, euforia e mesmo alucinações. A combinação da L-DOPA com o Cloridrato de Biperideno é feita somente quando há presença de tremor refratário a levodopa e/ou a agonistas dopaminérgicos em indivíduos sem contraindicações para o uso dos mesmos.

Desta maneira, os anticolinérgicos tendem a diminuir os efeitos colinérgicos centrais excessivos gerados da deficiência de dopamina. Antagonizam o efeito excitatório da acetilcolina no estriado, através do bloqueio pós-sináptico de receptores

muscarínicos. No entanto, alguns estudos enfatizam que o medicamento não deve ser utilizado em pacientes com prejuízo cognitivo e com idade igual ou superior a 70 anos (Tarsy, 2014).

Neste contexto, a associação dos medicamentos antiparkinsonianos nas fases iniciais dependem de fatores sintomatológicos, pois existem possibilidades de reações adversas de ambos os medicamentos, a preocupação de tolerância ao idoso se deve o fato do mesmo já possuir enfermidades crônicas que podem potencializar os efeitos maléficos da DP. A interação da levodopa com o Cloridrato de Biperideno, pode intensificar os efeitos desejados como os efeitos adversos, sendo necessária um acompanhamento médico de observação quanto a dosagem de levodopa ou do outro medicamento antiparkinsoniano (Lopes, Tanaka & Nishiyama, 2012).

Mediante a análise sistemática dos estudos, o papel do farmacêutico nesse acompanhamento está em colaborar na atenção farmacêutica adequada aos pacientes acometidos de DP, sendo de extrema importância sua atuação, para que em conjunto com o médico, preste conhecimentos, informações e orientações farmacológicas, que contribuam na melhora do quadro clínico e na efetividade do tratamento, estimulando da melhor forma possível, o auto-cuidado e a conscientização ao paciente quanto a adesão correta do plano terapêutico adotado, que resultará no bem-estar do indivíduo (Lacrimante *et al.*, 2014).

4. Considerações Finais

De acordo com os presentes estudos nesta revisão, a incidência da DP no mundo aumenta a cada dia, pois é uma doença mais frequente no público idoso, por este motivo, tem por consequência o uso contínuo de medicamentos destinados ao tratamento e/ou amenização de sequelas decorrentes do distúrbio neurológico, associados ou combinados de dois ou mais medicamentos, como o Levodopa (L-DOPA) e o Cloridrato de Biperideno, que buscam potencializar a melhora e o controle dos sintomas, na fase inicial da doença.

Neste viés, a literatura mostra estudos mais aprofundados em relação à doença e aos tratamentos farmacoterapêuticos necessários. A importância aos medicamentos Levodopa e Cloridrato de Biperideno se dá por terem eficácia comprovada na manutenção cerebral em relação a produção da dopamina e o controle de tremores, no entanto, alguns teóricos apontam que existem critérios quanto ao cuidado médico em prescrever os anticolinérgicos a pacientes idosos, principalmente quando os mesmos apresentam algum déficit cognitivo.

Em relação às interações medicamentosas entre os fármacos, observou-se que, a primeira linha de escolha do tratamento farmacológico é o Levodopa, que detém de muitos nomes comerciais, por proporcionar mais efeitos benéficos e gerar menos efeitos colaterais em relação aos anticolinérgicos, como o Cloridrato de Biperideno, que antigamente era a primeira via de escolha em monoterapia, porém devido ao elevado número de efeitos colaterais, atualmente é prescrito em solo, apenas quando o paciente apresenta alguma intolerância ao L-DOPA ou combinado a outro medicamento.

Porém, é importante ressaltar que o L-DOPA faz várias interações medicamentosas, buscando potencializar as reações benéficas, administradas apenas nas fases de evolução da doença, sendo constantemente monitoradas. O uso destes medicamentos para pessoas com DP deve ser criterioso, no que tange o tratamento farmacológico o farmacêutico é um agente promissor de saúde, para esclarecer a conduta adequada no acompanhamento e orientação da dosagem, efeitos decorrentes, e outros cuidados. Esse acompanhamento profissional concede maior segurança na utilização do medicamento parkinsoniano, reduzindo equívocos de dosagem da medicação, impossibilitando interações medicamentosas inadequadas, e preservando a qualidade de vida dos pacientes com DP.

Desta forma, tendo em vista a relevância do assunto, esta revisão traz o desenvolvimento de informações que direcionam a perspectivas de pesquisas futuras, que visem fomentar dados quanto ao acompanhamento farmacoterapêutico ao paciente com

DP no uso de fármacos, como o Levodopa e Cloridrato de biperideno, e afins sob as interações do tratamento medicamentoso, pois estudos mais aprofundados são necessários.

Portanto, há a precisão de estudos futuros que deem ênfase a importância do profissional farmacêutico na condução farmacoterapêutica no uso dos fármacos L-DOPA e Cloridrato de Biperideno, principalmente no que se trata as interações medicamentosas destes, pois com a orientação correta deste profissional evita-se a liberação inadequada, as possibilidades de uso irracional, e o resgate a atenção farmacêutica para os medicamentos antiparkinsonianos.

Referências

- Akineton®. (2019). *BULA*. Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
- Bardin, L. (2016). *Análise de Conteúdo*. Edições.
- Brasil. (2017). Portaria Conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017. *Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson*. Retirado em 03 de setembro de 2022, de <http://138.68.60.75/images/portarias/novembro2017/dia09/portconj10.pdf>.
- Cacabelos, R. (2017). Doença de Parkinson: da patogênese à farmacogenômica. *Revista Internacional de Ciências Moleculares*, 18 (3), 551.
- Carrarini, C., Russo, M., Dono, F., Di Pietro, M., Rispoli, M. G., Di Stefano, V., & Bonanni, L. (2019). Uma abordagem baseada em estágios para a terapia na doença de Parkinson A stage-based approach to therapy in Parkinson's disease. *Biomolecules*, 9(8), 388.
- Cavalcanti, G. M. (2018). Acompanhamento Farmacoterapêutico em Pacientes com Problemas Neurológicos pelo Método Dader. 14f. *Projeto de pesquisa*. Curso de Farmácia. Universidade Santa Cecília, Santos – SP, Brasil.
- Corteletti, M. C. (2019). Segmento farmacoterapêutico de pacientes portadores de doença de Parkinson no município de Santa Teresa-ES. 92f. *Dissertação*. Pós-graduação em Assistência Farmacêutica. Universidade Vila Velha, Vila Velha – ES, Brasil.
- de Arruda, V. P., & de Lima, R. (2018). Exames complementares no diagnóstico da doença de Parkinson. *Tekhne e Logos*, 9(1), 106-119.
- de Moraes Hilário, L. S., & Hilário, W. F. (2021). Descrição da patologia, etiologia e das estratégias farmacológicas e não farmacológicas da Doença de Parkinson. *Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde (PECIBES)* 7(2), 45-51.
- de Souza Fialho, T. R., Coronato, M. A., de Sant'Ana, W. S., & Pitanga, T. N. (2021). Farmacoterapia da doença de parkinson-Uma revisão bibliográfica Parkinson's disease pharmacotherapy-A literature review. *Brazilian Journal of Development*, 7(9), 92588-92596.
- Del Rey, N. L. G., Quiroga-Varela, A., Garbayo, E., Carballo-Carbajal, I., Fernández-Santiago, R., Monje, M. H., & Blesa, J. (2018). Avanços na doença de Parkinson: 200 anos depois. *Advances in Parkinson's disease: 200 years later. Frontiers in neuroanatomy*, 12, 113.
- dos Santos Batista, L.; Kumada, K. M. (2021). Análise metodológica sobre as diferentes configurações da pesquisa bibliográfica. *Revista brasileira de iniciação científica*, v. 8, p. e021029-e021029.
- European Pharmacopoeia. (2017). *Council of Europe - (EDQM)*, 9 ed.
- Fernandes, B. J. D., & Andrade Filho, A. S. (2018). Perfil farmacológico da opicapona em pacientes com Doença de Parkinson sob tratamento com levodopa. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, 22(1).
- Fischer, B. L. (2014). Efeitos do treinamento de potência na força muscular de indivíduos com doença de Parkinson. 76f. *Dissertação*. Mestrado em Educação Física Faculdade de Educação Física. Universidade de Brasília, Brasília – DF, Brasil.
- Fonoff, E. (2022). *Doença de Parkinson*. Retirado em 05 de setembro de 2022, de <https://www.erichfonoff.com.br/doenca-de-parkinson/#:~:text=O%20Diagn%C3%B3stico%20do%20Parkinson,O%20diagn%C3%B3stico%20do&text=O%20diagn%C3%B3stico%20da%20doen%C3%A7a%20de,movimentos%20e%20instabilidade%20na%20postura>.
- Foppa, A. A. (2014). Qualificação do serviço farmacêutico clínico a partir dos dados de seguimento farmacoterapêutico a indivíduos com Doença de Parkinson. 230f. *Dissertação*. Pós-graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC, Brasil.
- Gomes, A. B. S., Granja, B. D. A. M., Melo, K. P. C. D. A., da Silva, T. F. H., & de Oliveira, J. S. (2021). Benefícios do tratamento não farmacológico junto à levodopa no tratamento da doença de Parkinson Benefits of non-pharmacological treatment with levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 56727-56740.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2019). Síntese de indicadores sociais – *Uma análise das condições de vida da população brasileira*. Rio de Janeiro – RJ, Brasil. Retirado em 09 de setembro de 2022, de <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>.
- Kakinuma, S., Beppu, M., Sawai, S., Nakayama, A., Hirano, S., Yamanaka, Y., Yamamoto, T., Masafumi, C., Aisihær, X., Aersilan, A., Gao, Y., Sato, K., Sakae, I., Ishige, T., Nishimura, M., Matsushita, K., Satoh, M., Nomura, F., Kuwabara, S., & Tanaka, T. (2020). Monoamino oxidase B rs1799836 Polimorfismo do alelo G é fator de risco para o desenvolvimento precoce de discinesia induzida por levodopa na doença de Parkinson - Monoamine oxidase B rs1799836 G allele polymorphism is a risk factor for early development of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *eNeurologicalSci*, 19, 100239.
- Lacrimante, C. A., Almeida, D. S., Cecconi, L. C., & Crozara, M. A. (2014). estudo das interações medicamentosas dos antiparkinsonianos no centro de promoção

e reabilitação em saúde e integração social - São Camilo. In: *II Simpósio de Assistência Farmacêutica*.

Leal, A. G., de Aguiar, P. H. P., & Ramina, R. (2022). *Tratado de neurologia clínica e cirúrgica*. Atena.

Li, B. D., Bi, Z. Y., Liu, J. F., Si, W. J., Shi, Q. Q., Xue, L. P. & Bai, J. (2017). Efeitos adversos produzidos por diferentes drogas usadas no tratamento da doença de Parkinson: uma comparação de tratamentos mistos. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 23 (10), 827-842.

Lopes, M. A., Tanaka, É. M., & Nishiyama, P. (2012). Reações adversas causadas por antiparkinsonianos. *Interfaces Científicas-Saúde e Ambiente*, 1(1), 73-81.

Machado, F. A., & Reppold, C. T. (2015). O efeito da estimulação cerebral profunda nos sintomas motores e cognitivos da doença de Parkinson: uma revisão de literatura - The effect of deep brain stimulation on motor and cognitive symptoms of Parkinson's disease: A literature review. *Dementia & neuropsychologia*, 9, 24-31.

Santos, T. M. G. V. L. (2013). A evolução farmacoterapêutica na doença de Parkinson. 70f. *Dissertação*. Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade do Algarve, Lisboa: Portugal.

Silva, M. N. D. C. (2018). Medicamentos utilizados no controle da Doença de Parkinson. 59f. *Monografia*. Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS, Brasil.

Silva, T. R. (2018). Desenvolvimento de eletrodos nanoestruturados para a determinação de dopamina e levodopa em fármacos. *Tese*. Doutorado em Química. Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC, Brasil.

Soares, V. H. (2022). Farmacologia do sistema nervoso central. *Difusão Editora*.

Tarsy D (2014). Pharmacologic Treatment of Parkinson's Disease. *Wolters Kluwer Health*, topic 4896

Vieira, B. B. M. (2021). Estudo e caracterização de composição de inclusão do fármaco cloridrato de biperideno e ciclodextrinas. 84f. *Dissertação*. Pós-graduação Multicêntrica em Química, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá– MG, Brasil.