

O VALOR DA BROMOCRIPTINA NA TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE PARKINSON

A. Castro-Caldas

Serviço de Neurologia. Faculdade de Medicina de Lisboa. Hospital de Santa Maria. Lisboa. Portugal.

1. A doença de Parkinson é a doença degenerativa do sistema nervoso cujos sinais clínicos são mais susceptíveis de se modificar pela acção de diversas drogas. Desde muito cedo se verificou, empiricamente, uma redução da intensidade do tremor e da rigidez após a administração de fármacos com acção anticolinérgica. Inicialmente usava-se a *beladona*, ou os seus alcaloides, passando posteriormente a optar-se pelos anticolinérgicos de síntese, melhor tolerados pelos doentes. Os resultados clínicos estavam, porém, bem longe de serem satisfatórios.

A descoberta de uma diminuição do teor de dopamina em neurónios da substância negra e noutros núcleos do sistema extra-piramidal¹ orientou a investigação farmacológica na tentativa de compensar esse defeito. Era necessário encontrar um fármaco que aumentasse a actividade dopaminérgica cuja redução se considerava responsável pelo quadro clínico. Era difícil, então, afirmar se a baixa actividade dopaminérgica era a causa da degenerescência neuronal, ou se, pelo contrário seria a sua consequência. Pensava-se assim, que seria possível travar, ou pelo menos lentificar, o progresso da doença.

As primeiras tentativas terapêuticas com o precursor da dopamina — levodopa — foram encorajadoras² e este agente foi universalmente aceite como terapêutica de eleição da doença de Parkinson³. Cedo, porém, se verificou que a evolução do processo degenerativo não era influenciada pela terapêutica. Embora a anatomia patológica demonstrasse maior quantidade de mediador em cérebros de doentes tratados, era possível encontrar neurónios em estádios diversos de degenerescência, sugerindo a progressão do processo de morte celular⁴.

Por outro lado, as reacções acessórias da medicação eram também limitativas. Em muitos casos não era possível atingir níveis terapêuticos eficazes. A associação dos inibidores periféricos da descarboxilase (Carbidopa e Benzerazide) à Levodopa reduziu de forma apreciável os efeitos a nível visceral da hiper-actividade dopaminérgica.⁵ Ficavam, todavia, por resolver os efeitos acessórios centrais e sobretudo a deterioração tardia (3-4 anos) da resposta à terapêutica que se regista em grande percentagem de doentes.⁶⁻⁸ Um dos problemas que parece estar na origem deste último efeito é a carência da descarboxilase dos aminoácidos L-aromáticos que se verifica nos doentes parkinsonianos.⁹ Assim sendo, a levodopa administrada não é convertida em dopamina em quantidades suficientes pelo que o seu efeito se torna reduzido, mesmo elevando as doses diárias da medicação. Esta é uma das principais razões porque muito se tem investigado na procura de um fármaco cuja acção nos receptores dopaminérgicos simule a da dopamina mas que não careça da integridade da sua cadeia de metabolização. Para além desta, Calne⁹ salienta ainda que a administração de Levodopa conduz à modificação da função de sinapses noradrenérgicas e serotoninérgicas e que um agonista artificial poderia ser específico para os receptores da dopamina. Salienta ainda este

autor que, tendo sido provada a existência de diversas categorias de receptores dopaminérgicos, o agonista a utilizar deverá ser específico para aqueles de cuja disfunção resulta o quadro clínico, diminuindo assim os efeitos acessórios centrais da hiper-estimulação de outros receptores.

Finalmente, interessa realçar que o tempo de semi-vida da Levodopa no plasma é reduzido (cerca de 1 1/2 hora) devendo procurar-se um agonista com tempos mais prolongados — o que reduziria alguns dos efeitos da terapêutica com a Levodopa, nomeadamente a reacção de *wearing off* ou a acinésia de *fim de dose*.

O primeiro fármaco utilizado com esta intenção foi a apomorfina¹⁰ que embora provasse ser eficaz se mostrou altamente nefrotóxico, não sendo assim possível a sua utilização na clínica. A N-propilnorapomorfina provocando menos alterações renais mostrou ainda uma alta toxicidade, embora os efeitos na modificação dos sinais clínicos fossem importantes.¹¹ O piribedil, por outro lado, aliviando também os sintomas, dava origem a perturbações psiquiátricas em elevado número de doentes pelo que o seu uso foi abandonado.^{12 *}

O grupo de fármacos que mais recentemente tem sido objecto de estudo é o dos derivados ergotamínicos; destes, o lergotril¹³ provou a sua eficácia terapêutica mas o seu uso foi abandonado devido à hepatotoxicidade, a bromocriptina é ainda hoje o mais utilizado, estando o lisuride¹⁴ e o pergolide em fase de ensaio terapêutico.

2. O facto de se ter descoberto que certos derivados ergotamínicos, entre os quais a bromocriptina, inibiam a libertação da prolactina, levou ao reconhecimento da sua acção agonista dopaminérgica. A acção destes fármacos como agonistas dopaminérgicos no cérebro foi posteriormente comprovada.¹⁵ Interessa salientar que foi demonstrada já, através do estudo de sinaptosomas, a existência de dois tipos de receptores dopaminérgicos: os D-1 cuja activação implica a formação de AMP cíclico e os D-2 em que tal se não verifica.¹⁶ Os derivados ergotamínicos são agonistas dos receptores D-2, sendo sugerido um efeito antagonista nos receptores D-1. É provável que os receptores D-2 tenham uma relação mais importante com a doença de Parkinson visto que as drogas, como a cafeína, que levam à acumulação do AMP-cíclico e consequente activação de receptores D-1, exacerbam o parkinsonismo, o mesmo acontecendo com os antagonistas dos receptores D-2, como a metoclopramida, que podem induzir parkinsonismo.¹⁷

3. Reconhecido o valor potencial da bromocriptina como fármaco susceptível de modificar os sinais e sintomas da doença de Parkinson divulgou-se a sua utilização nos primeiros anos da década de 70. Desde então multiplicaram-se os ensaios clínicos em diversas situações: *a*) como terapêutica única em doentes até então não medicados; *b*) como terapêutica única em doentes previamente medicados; *c*) em associação com a levodopa; *d*) em associação com inibidores periféricos da catecolamina descarboxilase; *e*) em comparação com outras terapêuticas, nomeadamente com a levodopa.¹⁸⁻²⁷ A experiência que temos vindo a ter com a bromocriptina demonstrou que:

a) é indubitável o efeito da bromocriptina sobre os sinais da doença de Parkinson na maioria dos doentes, facto que é aceite unanimemente;

* Merece menção o facto de estar este produto comercializado no nosso país como *vaso-dilatador*, tendo como indicação o tratamento da *insuficiência vascular cerebral*, entidade mal definida que afecta um grupo etário em que são mais temíveis as reacções de tipo psicótico.

b) há casos que, não tendo obtido melhoria inicial com bromocriptina, vieram posteriormente a melhorar com levodopa, não sendo o inverso verdadeiro, isto é, os doentes que não melhoram inicialmente com levodopa não obtêm também melhoria após administração de bromocriptina;

c) os casos tratados há longo tempo com levodopa e que apresentam uma deterioração da resposta terapêutica beneficiam frequentemente da associação levodopa/bromocriptina, sendo o benefício fundamental a redução das flutuações diárias da resposta, fundamentalmente aquelas que resultam das variações de níveis séricos de levodopa (*wearing-off*; acinésia *fim-de-dose*). Os raros casos em que se regista efeito de *on-off*²⁸ não obtêm, de forma geral, benefício, embora inicialmente (2-3 meses de terapêutica) este efeito apareça com menos intensidade e menor frequência. O fenómeno de *on-off* não deve ser confundido com outras flutuações diárias da actividade motora resultantes, como dissemos, das variações dos níveis séricos da levodopa, nem com as variações do comportamento motor que fazem parte integrante da doença (cinésia e acinésia paradoxais);

d) os casos tratados com levodopa que apresentam movimentos involuntários podem também beneficiar da associação com a bromocriptina: os movimentos tornam-se menos exuberantes e mais raros;

e) nos casos tratados com levodopa que apresentam reacções psicóticas como efeito acessório, não deve ser tentada a associação, já que a bromocriptina tem tendência a agravar estes sintomas;

f) as doses médias diárias necessárias para obter efeito terapêutico quando se administra bromocriptina isolada variam entre 50 e 70 mg (que podem ser distribuídos em três administrações diárias). Quando se faz a associação com a levodopa a dose média diária ronda os 20 mg sendo necessário reduzir em muitos casos a dose diária de levodopa que o doente tomava até então;

g) com excepção dos fármacos que bloqueiam a actividade dopaminérgico, não são conhecidas interacções medicamentosas (devem porém evitar-se os inibidores da monoamino oxidase); *

h) os principais efeitos acessórios da bromocriptina são: náuseas e vômitos (a medicação deve ser instituída em pequenas doses que se sobem progressivamente), hipotensão ortostática, reacções psicóticas, cefaleias, congestão nasal, arritmias cardíacas, alteração das provas de função hepática, discinésias, e foram descritos casos de incontinência urinária e de eritema, acompanhado de edema, dos membros inferiores.²⁹ Estes efeitos são dependentes da dose e reversíveis após interrupção da terapêutica.⁹

Em conclusão, consideramos que a bromocriptina tem indicação na terapêutica dos doentes parkinsonícos fundamentalmente em associação com a levodopa nos casos em que se regista uma deterioração da resposta. Embora alguns autores advoguem o seu uso como terapêutica isolada consideramos não ser mais vantajosa que a levodopa do ponto de vista clínico. **

* Deve fazer-se excepção para o L-deprenil, inibidor da monoamino oxidase central sem efeitos periféricos.

** A bromocriptina foi ainda ensaiada noutras doenças extrapiramidais como a coreia de Huntington e as distonias sem resultados apreciáveis.

BIBLIOGRAFIA

1. BARBEAU A. Dopamine and basal ganglia diseases. *Arch Neurol* 1961; 4: 97-102.
2. COTZIAS GC, PAPAVALILION PS, GELLENE R. Modification of Parkinsonism: chronic treatment with L-dopa. *New England J Med* 1969; 280: 337-345.
3. ANTUNES JL, MACEDO C, DAMÁSIO AR. Ensaio clínico com a levodopa no tratamento da doença de Parkinson. *O Médico* 1971; 59: 443-464.
4. YAHR MD, WOLF A, ANTUNES JL, MIYOSHI K, DUFFY P. Autopsy findings in parkinsonism following treatment with levodopa. *Neurology* 1972; 22: 56-71.
5. YAHR, MD. *Treatment of Parkinsonism: The role of dopa decarboxylase inhibitors*. Raven Press, New York, 1973.
6. BARBEAU A. Long-term appraisal of levodopa therapy. *Neurology* 1972; 22: 3-12.
7. BARBEAU A, ROY M. Six-year results of treatment with levodopa plus benzerazide in Parkinson's disease. *Neurology* 1976; 26: 399-404.
8. DAMÁSIO, AR. *Parkinsonismo: Problemas de diagnóstico e do tratamento*. Buchholz, Lisboa, 1973.
9. CALNE DB. Bromocriptine therapy for Parkinsonism in *Bromocriptine. A clinical and Pharmacological Review*. Thorner, Fluckiger e Calne (Ed.). Raven Press, 1980, pp. 124-142.
10. SCHWAB R, AMADOR LV, LETTVIN JY. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc* 1951; 76: 251-253.
11. COTZIAS GC, PAPAVALILIOU PS, TOLOSA ES, MENDEZ JS, BEL-MIDURA M. Treatment of Parkinsonism with Aporphines: *New England J Med* 1976; 294: 567-572.
12. FEIGENSON JS, SWEET RD, MCDOWELL FH. Piribedil: its synergistic effect in multidrug regimens for parkinsonism. *Neurology* 1976; 26: 430-433.
13. LIEBERMAN AN, MIYAMOTO T, BATTISTA AF, GOLDSTEIN M. Studies on the anti-parkinsonian efficacy of lergotriole. *Neurology* 1975; 25: 459-462.
14. GOPINATHAN G, TERAVAINEN H, DAMBROSIA JM, WARD CD; SANES JN, STUART WK, EVARTS EV, CALNE DB. Lisuride in parkinsonism. *Neurology* 1981; 31: 371-376.
15. CORRODI H, FUXE K, HOKFELT T, LIDBRINK P, UNGERSTEDT U. Effects of ergot drugs on central catecholamine neurons: Evidence for a stimulation of central dopamine neurons. *J Pharm Pharmacol* 1973; 25: 409-412.
16. KEBABIAN JW, CALNE DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277: 93-96.
17. CALNE DB, EISLER T, GOPINATHAN G, WILLIAMS A. Progress in the Pharmacotherapy of Parkinsonism. In *Ergot Compounds and Brain Function: Neuroendocrine and Neuropsychiatric Aspects*. Raven Press 1980, pp. 237-243.
18. DEBONO AG, MARSDEN CD, ASSELMAN P, PARKES JD. Bromocriptine and dopamine receptor stimulation. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 977-982.
19. KARTZINEL, R, PERLOW M, TEYCHENNE P, GIELEN AC, GILLESPIE MM, SADOWSKY DA, CALNE DB. Bromocriptine and levodopa (with or without carbidopa) in parkinsonism. *Lancet* 1976; 2: 272-275.
20. CALNE DB, WILLIAMS AC, NEOPHYTIDES A, PLOTKIN C, NUTT JG, TEYCHENNE PF. Long-term treatment of Parkinsonism with bromocriptine. *Lancet* 1978; 1: 735-738.
21. DUVOISIN RC, MENDOZA MR, YAHR MD, SWEET RD. Bromocriptine as an adjuvant to levodopa. In: *Dopaminergic Ergot Derivatives and Motor Function*, edited by K. Fuxe and D. B. Calne, pp. 329-336. Pergamon Press, Oxford (1979).
22. FAHN S, COTE LJ, SNIDER SR, BARRETT RE, ISGREEN WP. Role of bromocriptine in the treatment of parkinsonism. In: *Dopaminergic Ergot Derivatives and Motor Function*, edited by K. Fuxe and D. B. Calne, pp. 303-312, Pergamon Press, Oxford (1979).
23. GODWIN-AUSTEN RB. Bromocriptine compared with levodopa in parkinsonism. In: *Dopaminergic Ergot Derivatives and Motor Function*, edited by K. Fuxe and D. B. Calne, pp. 297-302, Pergamon Press, Oxford. 1979.
24. GRON U. Clinical observations with bromocriptine in parkinsonism. In: *Dopaminergic Ergot Derivatives and Motor Function*, edited by K. Fuxe and D. B. Calne, pp. 343-348. Pergamon Press, Oxford. 1979.
25. STERN G, LEES A, SHAW K. Ergot derivatives without levodopa in parkinsonism. In: *Dopaminergic Ergot Derivatives and Motor Function*, edited by K. Fuxe and D. B. Calne, pp. 337-342. Pergamon Press, Oxford. 1979.
26. AGID Y, QUINN N, BONNET AM, ILLAS A, SIGNORET JL, LHERMITTE F. Traitement de la maladie de Parkinson par la Bromocriptine associée à un bloqueur des récepteurs dopaminergiques périphériques. In *La Bromocriptine: mise au point pharmacologique et prospective clinique*. Sandoz Editions, Paris, 1980.

27. CASTRO-CALDAS A, MARQUES JMB. O tratamento da doença de Parkinson com a Bromocriptina. *Sociedade Portuguesa de Neurologia e Psiquiatria*, 1981.
28. DAMÁSIO AR, CASTRO-CALDAS A, LEVY A. The on-off effect. In *Advances in Neurology*, Vol. 3, Calne (Ed.), Raven Press, New York, 1973.
29. EISLER T, HALL RP, KALAVAR KAR, CALNE DB. Erythromelalgia — like eruption in parkinsonian patients treated with bromocriptine. *Neurology* 1979; 29: 571.

Pedido de Separatas: *A. Castro-Caldas*
Serviço de Neurologia
Hospital de Santa Maria
1600 Lisboa - Portugal