

# Efetividade da Rasagilina na dosagem de 1 mg/dia no tratamento da doença de Parkinson

Roger Pires

Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0000-0002-8331-611X

Fabricio Silva

Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0000-0001-8685-6122

Daniela Silva

Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0000-0001-8704-736X

Selma Milagre

Faculdade de Engenharia Elétrica  
Universidade Federal de Uberlândia  
Uberlândia, Brazil  
ORCID: 0000-0002-0807-9839

**Resumo**—A doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade que está ligada a uma desordem neurodegenerativa que causa a incapacidade progressivamente ao indivíduo afetado. A perda de neurônios dopaminérgicos e a deficiência dos neurotransmissores dopaminérgicos na via nigrostriatal são os principais motivos para os clássicos sintomas motores parkinsonianos: instabilidade postural, bradicinesia, rigidez muscular e tremor. A depressão é um dos problemas psiquiátricos mais comuns ligados à DP. A rasagilina atua reduzindo o metabolismo da dopamina no estriado, além de ser um potente inibidor monoamina oxidase tipo B (MAO-B), ela também fornece efeitos neuroprotetores em modelos laboratoriais de neurodegeneração. Foi conduzida uma pesquisa em busca de literaturas que avaliaram a efetividade e a segurança da rasagilina em pacientes com doença de Parkinson. A pesquisa resultou em 40 artigos e revisões de acordo com o tema e as características de inclusão e exclusão delimitadas. Este estudo representa uma potencial nova opção de tratamento de forma monoterápica para pacientes que sofrem da doença de Parkinson.

**Palavras-chaves**—*Rasagilina, Parkinson, Efetividade, Revisão Sistemática.*

## I. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade de desordem neurodegenerativa que causa a incapacidade progressivamente ao indivíduo afetado [1]. A DP é o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum, ficando atrás apenas do mal de Alzheimer, e a DP afeta acima de 1% da população com mais de 60 anos de idade no mundo [2].

A redução de neurônios dopaminérgicos e a deficiência dos neurotransmissores dopaminérgicos na via nigrostriatal são os principais motivos para os clássicos sintomas motores parkinsonianos. Ocorre uma diminuição de 60% dos neurônios para que surjam tais sintomas, chamados sinais cardinais: rigidez, bradicinesia, tremor de repouso e alterações posturais [2]. Mesmo as terapias atuais demonstrando benefícios e ajudando a controlar os sintomas, a incapacidade progressiva acaba se desenvolve na maioria dos casos [3, 4].

A DP é uma doença que, atualmente, não possui cura. Sendo assim, para que o tratamento pudesse, ao menos, retardar os sintomas, foi necessário a formulação de escalas para avaliar a doença composta de cinco estágios. Essas escalas avaliam desde a condição clínica geral,

incapacidades, função motora e mental até a qualidade de vida dos pacientes [5-8].

A progressão dos sintomas da DP baseia-se na escala de Hoehn e Yahr [9], que indica o estado geral do paciente, de acordo com seu estágio, como mostrado em Tabela 1.

TABELA I. ESCALA DA DP DE HOEHN E YAHR

Estágio 0	Nenhum sinal
Estágio 1	Doença unilateral
Estágio 1,5	Envolvimento unilateral e axial
Estágio 2	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio
Estágio 2,5	Doença bilateral leve, com recuperação no “teste do empurrão”
Estágio 3	Doença bilateral leve a moderada; Alguma instabilidade postural ou Capacidade de viver independente
Estágio 4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda
Estágio 5	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda

Fonte: Adaptado de [9]

Dentre as diferentes formas de tratamento para a doença, a medida mais eficaz consiste em restabelecer, parcialmente, a transmissão dopaminérgica [10].

A rasagilina atua reduzindo o metabolismo da dopamina no estriado [10] e foi aprovada para o tratamento da DP idiopática, sendo utilizado na América do Norte, Europa e alguns países asiáticos. As formas de tratamento podem ser monoterapia ou terapia adjunta em pacientes com flutuações em fim de dose [1].

A rasagilina é um potente inibidor monoamina oxidase tipo B (MAO-B), e fornece efeitos neuroprotetores em modelos laboratoriais de neurodegeneração [3].

Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática para investigar a efetividade da rasagilina na dosagem de 1 mg/dia no tratamentos de pacientes com DP comparando-os com grupos controle a base de placebo.

## II. MATERIAIS E MÉTODOS

Este artigo trata-se de um estudo de revisão sistemática. Para que este trabalho fosse realizado, foi conduzida uma pesquisa em busca de literaturas que avaliaram a efetividade

e a segurança da rasagilina em pacientes com doença de Parkinson. Para identificar os artigos acerca do assunto, realizou-se busca nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico, Scielo, Science Direct e Biblioteca Virtual de Saúde. Nesta busca, foram utilizadas combinações de palavras chaves relevantes como, por exemplo, *rasagilina*, Parkinson, placebo.

Para a inclusão dos artigos, foram empregados os seguintes critérios: pessoas com Parkinson que fazem uso da rasagilina na dosagem de 1 mg por dia.

Foram usados como fatores excludentes estudos anteriores ao ano de 2009; estudos que utilizaram a rasagilina como forma de tratamento adjunta; estudos não duplo cegos e apenas monoterápicos.

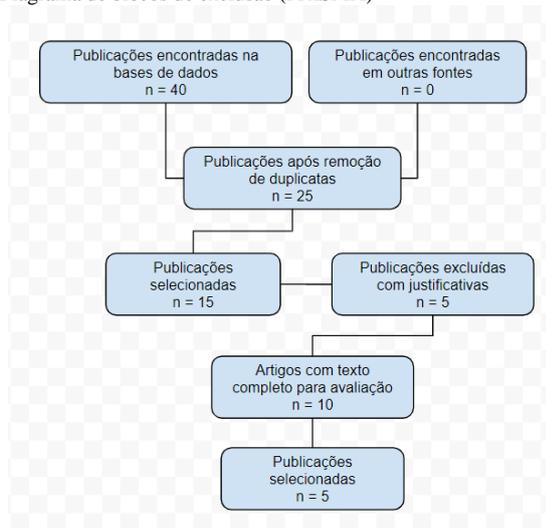
Após a consulta às bases de dados e a aplicação das estratégias de busca, foram identificados estudos que apresentavam duplicidade entre as bases. Foram lidos todos os resumos resultantes. Nos casos em que a leitura do resumo não era suficiente para estabelecer se o artigo deveria ser incluído, considerando-se os critérios de inclusão definidos, o artigo foi lido na íntegra para determinar sua elegibilidade. Quando o resumo era suficiente, os artigos eram selecionados e então obtida a versão integral para confirmação de elegibilidade e inclusão no estudo.

Por fim, para que o artigo fosse selecionado para esta revisão, ambos os grupos (experimental e controle) incluíram pacientes com sintomas de DP, independentemente da intensidade e do início dos sintomas.

### III. RESULTADOS

A pesquisa resultou em 40 artigos e revisões de acordo com o tema e as características de inclusão e exclusão delimitadas. Após a triagem, foram selecionados 5 estudos para a realização da metanálise. A ferramenta utilizada para filtragem dos artigos foi a denominada PRISMA, como pode ser visto na Figura 1. Juntos, os 5 estudos resultantes analisaram um total de 1881 pacientes separados em dois grupos: grupo experimental (GE), onde se utilizou a rasagilina como medicamento de intervenção em 774 pacientes; e grupo controle (GC), onde foi aplicado placebo em 1107 pacientes.

Fig 1. Diagrama de blocos de exclusão (PRISMA)



Fonte: Autor

As análises feitas basearam-se na resposta dos pacientes sob triagem. A Tabela 2 apresenta os números de relato de inefetividade do método o qual fora submetido.

TABELA II. NÚMERO DE EVENTOS POR GRUPO

Estudo	Evento GE	Total GE	Evento GC	Total GC
Hauser et al. (2014)	88	159	98	162
Barone et al. (2015)	21	52	18	61
Zhang et al. (2018)	54	168	61	163
Olano w et al. (2009)	98	288	249	595
Hattori et al. (2018)	54	117	60	126
Total	315	774	486	1107

Fonte: Autor

Para interpretar corretamente os resultados, foi necessário calcular os parâmetros de Razão de Risco (RR), Razão de Chances (OR), Variância da Razão de Chance (VOR), Razão de Chance de Peto (ORP), Intervalo da Razão de Chance (CI) e os Limites Inferiores e Superiores (LI e LS, respectivamente). As equações para cálculo dos parâmetros mencionados são Equação 1 a 9.

$$RR = \frac{aj / (aj + bj)}{cj / (cj + dj)} \quad (1)$$

$$OR = \frac{aj.dj}{bj.cj} \quad (2)$$

$$VOR = \frac{1}{aj} + \frac{1}{bj} + \frac{1}{cj} + \frac{1}{dj} \quad (3)$$

$$Oj = aj \quad (4)$$

$$Ej = \frac{n1j (aj + cj)}{n1j + n2j} \quad (5)$$

$$Vj = \frac{n1j.n2j(aj + cj)(bj + dj)}{(n1j + n2j)^2(n1j + n2j - 1)} \quad (6)$$

$$ORP = \exp\left(\frac{Oj - Ej}{Vj}\right) \quad (7)$$

$$CI = \exp\left(\frac{Oj - Ej \pm 1,96\sqrt{Vj}}{Vj}\right) \quad (8)$$

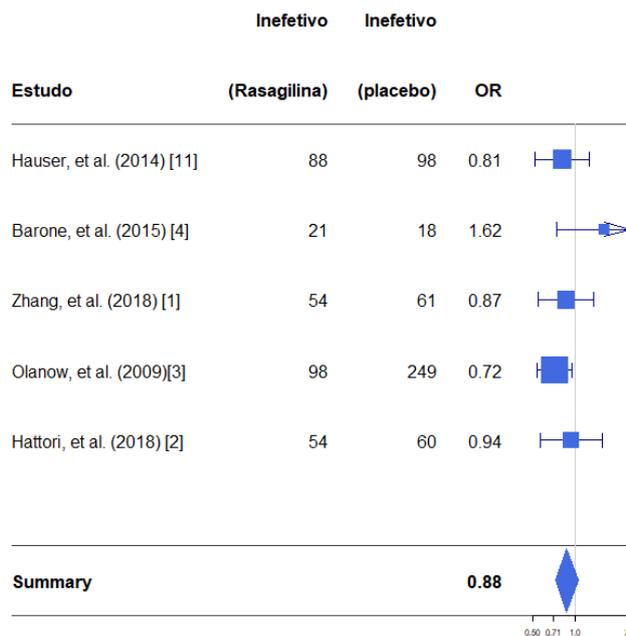
$$LI = ORP - CI(-) \quad LS = CI(+) - ORP \quad (9)$$

Onde:

aj: Evento GE;  
 bj: Não-evento GE;  
 n1j: Total de pacientes GE;  
 cj: Evento GC;  
 dj: Não-evento GC;  
 n2j: Total de pacientes GC.

A partir dos parâmetros calculados, foi possível plotar o gráfico de floresta para análise da efetividade do rasagilina em tratamento na doença de Parkinson. A Figura 2 ilustra o gráfico de floresta.

Fig 2. Gráfico de Floresta



Fonte: Autor

#### IV. DISCUSSÃO

No estudo prospectivo [11] conclui que não houve aumento significativo dos eventos adversos no grupo experimental tipicamente associado à agonistas dopaminérgicos. Ainda afirmando que melhorias foram alcançadas sem comprometer a tolerabilidade. Este aumento não significativo pode ser notado no gráfico, através da transposição do intervalo de confiança pela linha vertical de não efeito.

A pesquisa [4] alega que não encontraram efeitos significativos da rasagilina em comparação ao placebo, mesmo com as análises post hoc indicando uma melhoria tanto no Parkinson quanto na depressão. Os autores ainda afirmam que estudos com diferentes níveis de depressão são necessários para uma melhor análise de eficácia.

No estudo [1], os autores afirmam que no geral o tratamento com rasagilina foi bem tolerado e seguro, com os números de eventos adversos do grupo experimental próximo ao grupo controle. Esta conclusão se assemelha ao que é demonstrado no gráfico 1, onde demonstra que não há diferença significativa entre os grupos.

Em [3] os autores concluíram que o estudo sugere um possível benefício do uso da rasagilina, esta afirmação está de acordo com o encontrado no gráfico de floresta onde aponta uma indicação do uso de rasagilina para o estudo. Vale ressaltar que neste estudo os dados coletados referem-se à primeira parte do estudo.

No trabalho [2], os autores afirmam que a rasagilina oral é efetiva no tratamento da DP incluindo sintomas motores. Os autores ainda afirmam que o estudo representa uma potencial aprovação do uso de rasagilina como forma de tratamento monoterápico. Esta conclusão não condiz ao encontrado nos resultados do gráfico de floresta, onde

demonstra uma leve indicação ao uso da rasagilina, mas que não há diferença significativa entre os grupos.

No resultado final, pode-se perceber que há uma indicação para a intervenção da rasagilina oral como forma de tratamento.

#### V. CONCLUSÃO

A partir da intervenção de 1 mg/dia de rasagilina na doença de Parkinson demonstrou efetividade e segurança, por meio do valor da razão de chance de peto, mas não é estatisticamente comprovado pois há a transposição do intervalo de confiança pela linha vertical de não efeito.

Por meio da revisão sistemática, este estudo também apresentou a nova opção de tratamento monoterápica para pacientes que apresentam a DP. Novas pesquisas e análises devem ser realizadas para a comprovação mais contundente.

O mesilato de rasagilina auxilia no aumento e manutenção dos níveis de dopamina no cérebro. Percebeu-se, neste estudo, que a rasagilina possivelmente tem maiores efeitos quando usada em associação com outras medicações para DP, motivo pelo qual os resultados em termos de melhora clínica não melhoraram em comparação com o placebo.

#### REFERÊNCIAS

- [1] ZHANG, Zhenxin et al. Adjunct rasagiline to treat Parkinson's disease with motor fluctuations: a randomized, double-blind study in China. **Translational neurodegeneration**, v. 7, n. 1, p. 14, 2018. I. S. Jacobs and C. P. Bean, "Fine particles, thin films and exchange anisotropy," in *Magnetism*, vol. III, G. T. Rado and H. Suhl, Eds. New York: Academic, 1963, pp. 271–350.
- [2] HATTORI, Nobutaka et al. Rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease: A phase 3, randomized study in Japan. **Parkinsonism & related disorders**, 2018. R. Nicole, "Title of paper with only first word capitalized," *J. Name Stand. Abbrev.*, in press.
- [3] OLANOW, C. Warren et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 13, p. 1268-1278, 2009. M. Young, *The Technical Writer's Handbook*. Mill Valley, CA: University Science, 1989.
- [4] BARONE, P. et al. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. **European journal of neurology**, v. 22, n. 8, p. 1184-1191, 2015.
- [5] GOULART, F; PEREIRA, L. X. Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia. *Rev Fisioterapia e Pesquisa*, n. 1, v. 2, p. 49-56, 2004.
- [6] ANDRÉ, E. S. Moléstia de Parkinson – Parkinson's Disease. *Revista Fisioterapia em Movimento*, Curitiba, v. 7, n. 1, p. 11-25, 2004.
- [7] LANA, R. C. et al. Percepção da Qualidade de Vida de indivíduos com doença de Parkinson através do PDQ-39. *Rev Bras Fisioterapia*, São Carlos, v. 11, n. 5, p. 397-402, 2007.
- [8] FERREIRA, F. et al. A relação da postura corporal com a prosódia na doença de Parkinson: estudo de caso. *Rev CEFAC*, São Paulo, v. 9, n. 3, 319-29, jul./ set., 2007.
- [9] Le Dorze G, Dionne L, Ryalls J, Julien M, Ouellet L. The effects of speech and language therapy for a case of dysarthria associated with Parkinson's disease. *Eur J Disord Commun* 1992;27:313-24.
- [10] FERRAZ, Henrique Ballalai. Tratamento da doença de Parkinson. **Rev Neurociências**, v. 7, n. 1, p. 6-12, 1999.
- [11] HAUSER, Robert A. et al. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 29, n. 8, p. 1028-1034, 2014.