

PERFIL FARMACOLÓGICO DA OPICAPONA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON SOB TRATAMENTO COM LEVODOPA

Bruno Jose Dumêt Fernandes¹, Antonio de Souza Andrade Filho²

RESUMO

Como terapia adjuvante junto à levodopa e inibidores da enzima periférica L-aminoácido aromática descarboxilase (LD/AADC), para pacientes adultos com DP e flutuações motoras, que não são controlados com essa terapia. A OPC é um novo inibidor da catecol-O-metiltransferase (COMT) que reduz, significativamente, a sua atividade, aumenta a exposição sistêmica à levodopa e melhora a resposta motora do paciente. Esse estudo tem como objetivo 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.

Palavras-chave: Opicapona; Doença de Parkinson; Levodopa; Inibidores da COMT.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a progressive, neurodegenerative disease, characterized by rigidity, tremor, bradykinesia and postural instability, secondary to dopaminergic deficit in the nigrostriatal system. Opicapone is indicated as an adjunctive therapy to combination of LD/DOPA decarboxylase inhibitors (DDCIs) in adult PD patients with motor fluctuations whose symptoms cannot be stabilized with these preparations. Opicapone is a novel catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitor that significantly decreased its activity, increased systemic exposure to levodopa and improved motor response of patient. We aimed to review the pharmacological properties of opicapone, presente preclinical and clinical trials and discuss its potential role in the treatment of PD. **CONCLUSIONS:** opicapone is indicated to patients on levodopa therapy with motor fluctuations signals. Opicapone dose indicated is 50mg, once a day, at night, 1h after or before levodopa.

Keywords: Opicapone; Parkinson's disease; Levodopa; COMT inhibitors.

INTRODUÇÃO

O efeito terapêutico da levodopa (LD: L-3,4-dihidroxi-fenilalanina) depende da sua biotransformação em dopamina no cérebro. Ao ser administrada via oral, a LD sofre rápido e extenso metabolismo pela enzima periférica L-aminoácido aromática descarboxilase (AADC) e pela catecol-O-metiltransferase (COMT), e somente 1% da dose oral da LD alcança o cérebro^(1, 2). A fim de reduzir esse efeito, a LD é administrada juntamente com inibidores da AADC (carbidopa ou benserazida) e da COMT, aumentando a biodisponibilidade do

¹Professor de Toxicologia do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas do Curso de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil. E-mail:bruno.dumet@ufba.br

² Professor Titular da Universidade Federal da Bahia e da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Presidente da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia da Bahia e do Instituto do Cérebro, de Salvador. E-mail: andradeneuro2@gmail.com

respectivo fármaco ⁽³⁾. Contudo, 90% da dose da LD é biotransformada em 3-O-metildopa (3-OMD) pela COMT, a qual compete com LD em nível de transporte através da barreira cerebral ^(4, 5). Nesse sentido, uma estratégia para aumentar a inibição do metabolismo da LD periférica e aumentar a sua distribuição no cérebro é a administração de inibidor da COMT. Atualmente, apenas dois inibidores da COMT (tolcapona e entacapona) estão disponíveis para uso clínico, e ambos apresentam limitações. A tolcapona atravessa a barreira hematoencefálica, inibindo a COMT cerebral, além de provoca hepatotoxicidade ^(6, 7). A entacapona é considerada segura, porém, possui baixa biodisponibilidade oral, com ampla variação interindividual, taxas elevadas de abstinência ⁽⁸⁾, com eficácia limitada e requer constantes determinações sanguíneas ^(9, 10, 11).

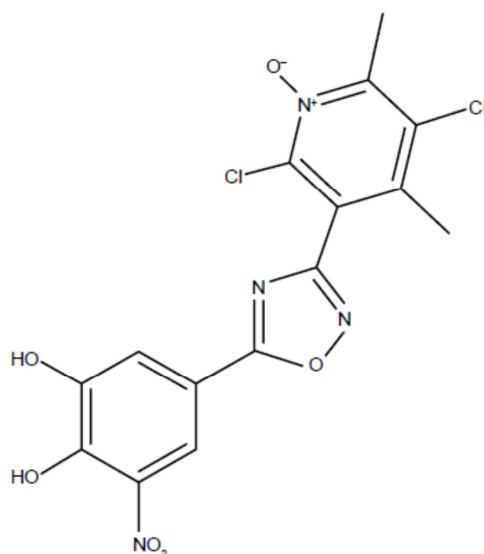
O tratamento mais eficaz da Doença de Parkinson (DP), a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo, que afeta 1% da população acima dos 65 anos de idade, continua sendo a reconstituição dos níveis de dopamina através da LD, o precursor natural da dopamina. Contudo, a progressão da doença requer aumentos graduais na dosagem de LD para controle motor adequado, o que leva ao desenvolvimento de complicações motoras (discinesia) e instabilidade postural. Estudos apontam que estes efeitos são consequências das flutuações plasmáticas da LD, que resultam em níveis intermitentes de dopamina nigroestriatal ⁽¹²⁾. Portanto, existia a necessidade de inibidores da COMT mais eficazes e mais seguros ⁽¹³⁾.

Quando a LD é administrada sozinha, aproximadamente 1% da dose oral chega ao sistema nervoso central (SNC). Quando a LD é administrada com um inibidor da AADC (benserazida ou carbidopa), aproximadamente 90% da LD é convertida em 3-OMD pela COMT, o qual é considerado um biomarcador da inibição periférica da COMT. Atualmente, há três inibidores da COMT que podem ser usados no tratamento da DP: entacapona, tolcapona e a Opicapona ⁽¹⁴⁾.

A Opicapona [OPC, 2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina 1-óxido, também conhecida como BIA 9-1067, ONGENTYS[®]] (Figura 1) foi desenvolvida pela Indústria Farmacêutica Internacional BIAL [Portela & C^a SA (S. Mamede do Coronado, Portugal)] e aprovada em junho de 2015 pela Agência Europeia de Medicamentos ⁽¹⁵⁾ como terapia adjuvante junto a LD, para pacientes adultos com DP e flutuações motoras que não são controlados com outras terapêuticas ^(14, 16). A OPC reduz o chamado período OFF-time em doentes com DP, período que se caracteriza por um estado de profunda imobilidade dos doentes. A OPC, juntamente com a LD e inibidores da AADC,

diminui a atividade da COMT, aumenta a exposição sistêmica à LD, reduz a exposição à 3-OMD e melhora a resposta motora do paciente ^(16, 17, 18). Em termos gerais, a OPC é um inibidor da COMT de terceira geração que apresenta elevada potência inibitória, evita toxicidade celular e é considerada segura e bem tolerada ^(14, 19, 20).

Figura 1 - Estrutura química da Opicapona [2,5-dicloro-3-(5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,6-dimetilpiridina 1-óxido]



Fonte: Annus A & Vécsei ⁽¹⁴⁾

FARMACOCINÉTICA DA OPC

A OPC possui elevada ligação às proteínas plasmática (99%) ⁽²¹⁾, não atravessa a barreira hematoencefálica em ratos e macacos ⁽¹⁹⁾ e nem *in vivo* ⁽²²⁾. Consequentemente, os referidos autores concluíram que OPC inibe apenas as enzimas COMT periféricas. Quando administrada em ratos, via oral, a OPC alcançou t_{max} (tempo para alcançar o C_{max}) em 4h, com C_{max} (concentração máxima do fármaco) de $661,5 \pm 239,8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ e área sob a curva concentração plasmática *versus* tempo (AUC) de $2409,6 \pm 823,4 \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. Após 8h da administração não foi detectada OPC na circulação sanguínea ⁽³⁾.

A OPC sofre extenso metabolismo hepático, mas apenas alguns metabólitos se encontram em níveis mensuráveis. Ela é metabolizada, principalmente, via sulfatação pela SULT1A1 e 1A3 em BIA 9-1103 (metabólito inativo) e, em menor extensão (menos que 15% de exposição sistêmica à OPC) em BIA9-1079 (metabólito ativo) via redução, e em BIA 9-1106 (metabólito inativo) via glicuronidação (através das enzimas UGT1A9, 1A1 e 2B7) ⁽²³⁾.

²⁴⁾ A OPC também é metabolizada em BIA BIA 9-1100, BIA 9-1101. Já a formação do 3-OMD a partir da LD é dependente da atividade da COMT, particularmente em nível intestinal, o principal local de *O*-metilação da LD ⁽¹⁷⁾.

A OPC é eliminada, principalmente, via biliar ⁽²⁴⁾. De acordo com Rocha e colaboradores ⁽²⁴⁾, aproximadamente, 70% da dose oral radiomarcada ¹⁴C da OPC administrada em ratos foi eliminada através das fezes, com a eliminação renal responsável por cerca de 12%. Estes dados indicam que a excreção hepatobiliar é a principal via de eliminação da OPC e dos metabólitos. O metabólito BIA 9-1106 foi o único detectado na urina e seus parâmetros farmacocinéticos urinários são apresentados na Tabela 1. O metabólito BIA 9-1103 apresentou meia-vida relativamente longa, variando de 25,1 a 26,9h, após a primeira dose e de 98,5 a 112h, após a última dose. A recuperação do fármaco urinária ocorreu, predominantemente, nas primeiras 12h do período da coleta de urina e a quantidade de BIA 9-1106 recuperada representou menos de 3% da quantidade de OPC administrada ⁽²⁴⁾.

Tabela 1- Média (coeficiente de variação, %) dos parâmetros farmacocinéticos urinários do metabólito BIA 9-1106 após a 1ª dose (dia 1) e a última dose (dia 8) de um regime via oral de uma vez por dia de OPC (n = 6 por grupo de dose)

Analito	Dose (mg)	Dia	C _{max-u} (nmol.h ⁻¹)	t _{max-u} (h)	AUC _(0,t) (nmol)	Amt _{cum} (nmol)	REC (%)
Opicapona	5	1	34 (24)	2 (2-6,1)	114 (32)	160 (27)	1,3 (27)
		8	52 (23)	2 (2-2)	202 (21)	282 (25)	2,3 (25)
	10	1	78 (19)	2 (2-6,1)	270 (22)	426 (22)	1,8 (22)
		8	95 (10)	2 (2-6,1)	305 (29)	461 (22)	1,9 (22)
	20	1	151 (33)	2 (2-6,1)	728 (34)	992 (24)	2,1 (24)
		8	184 (28)	2 (2-6,0)	772 (48)	1014 (37)	2,1 (37)
	30	1	255 (39)	2 (2-6,1)	1411 (22)	1616 (17)	2,2 (17)
		8	234 (24)	6 (2-6,1)	1216 (17)	1485 (16)	2,1 (16)

Média dos valores com a faixa entre parênteses. Amt_{cum} quantidade acumulada da droga excretada na urina; AUC_(0,t) área sob a curva da excreção urinária de 0 a última concentração observada; C_{max-u} concentração máxima da droga na urina; REC porcentagem da droga recuperada na urina; t_{max-u} tempo para o C_{max-u}.

Em 2016, Falcão e colaboradores ⁽²⁵⁾ compararam o perfil farmacocinético da OPC e metabólitos em amostras de plasma de indivíduos japoneses e caucasianos, sob terapia com 5, 25 e 50mg de OPC, uma vez por dia, durante 10 dias, através de modelo não-compartimental. Segundo os referidos autores, a farmacocinética da OPC foi semelhante entre as duas populações, com diferenças mínimas que não foram consideradas, estatisticamente. Além disso, as populações japonesa e caucasiana apresentaram as mesmas vias metabólicas, embora individualmente em graus diferentes. A população japonesa apresentou maior grau de metilação e menos sulfatação, quando comparada com as vias metabólicas da população caucasiana (exceto o que foi observado para a OPC de 50mg). Essas diferenças devem ser consideradas, uma vez que a OPC é um potente inibidor da COMT e, por isso, espera-se que a via de metilação seja afetada com doses crescentes e/ou administrações repetidas. Embora estas diferenças, tanto na reação de sulfatação quanto metilação, possam ter resultado numa exposição sistêmica diferente à OPC e à inibição da COMT entre ambas as populações, apenas diferenças mínimas tanto na farmacocinética como na farmacodinâmica da OPC foram notadas, e sem significância estatística. Os referidos autores também consideraram os polimorfismos da COMT como potenciais contribuintes para diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica. No entanto, quando as populações japonesa e caucasiana foram separadas com base no genótipo da COMT, as diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica das duas populações foram menores e poderiam estar relacionadas, principalmente, com a variabilidade inerente da exposição à OPC, uma vez que estas pequenas diferenças foram reduzidas com aumentos na dose administrada. Dessa forma, os autores concluíram que a etnicidade e os polimorfismos da COMT não apresentaram impacto significativo sobre a farmacocinética e farmacodinâmica da OPC, nas condições do estudo. Chong et al ⁽²⁶⁾ e Lee et al ⁽²⁷⁾ também não observaram diferenças na extensão da exposição sistêmica à OPC e inibição da COMT entre sujeitos com alelos de atividade elevada e intermediária da COMT.

Os inibidores da COMT são supostos modificadores da farmacocinética da LD, por aumentar sua biodisponibilidade sistêmica, reduzindo a eliminação. Avaliando o efeito sobre a farmacocinética da LD, Ferreira e colaboradores ⁽¹⁷⁾ observaram que a administração de 15 e 30mg de OPC aumentaram a extensão da exposição sistêmica à LD (avaliada através do AUC da LD). Além disso, a exposição a picos plasmáticos de LD, avaliados através do C_{max} , foi significativamente maior com a dose de 30mg de OPC (embora o C_{max} apresentou-se elevado em 33,3% após 5mg de OPC) ⁽¹⁷⁾. Por outro lado, a exposição sistêmica à OPC foi

significativamente menor após uma refeição rica em gordura com alto teor calórico, em comparação ao jejum, mostrando que a OPC deve ser administrada antes das refeições ⁽²³⁾.

OPC E ATIVIDADE SOBRE A COMT

Com a evolução da doença, os doentes de Parkinson desenvolvem o fenômeno “*wearing off*” (esgotamento de dose e flutuações motoras), em que a duração do efeito da LD é reduzida. Para responder ao fenômeno “*wearing off*” é empregada terapêutica adjuvante para manter ou prolongar o efeito da LD. Os fármacos inibidores da COMT, como a OPC, são utilizados nesse sentido. Em pacientes com flutuações motoras sob tratamento com LD/carbidopa ou LD/benserazida, o emprego de inibidores da COMT levou ao prolongamento do tempo ON (condição em que o paciente apresenta bom controle motor) e reduziu o tempo OFF (quando os efeitos da LD desaparecem e, portanto, os sintomas da doença surgem), com relevante progresso nas atividades diárias e qualidade de vida ⁽¹⁷⁾.

Com o objetivo de caracterizar as propriedades farmacológicas da OPC, após administração oral em ratos, e avaliar o potencial efeito citotóxico deste composto em hepatócitos criopreservados de humanos, Bonifácio e colaboradores ⁽³⁾ observaram que a OPC tem potente efeito inibidor e prolongado sobre a COMT periférica, não interagindo com a enzima cerebral. A administração oral de LD/benserazida e OPC levou a um aumento prolongado da biodisponibilidade periférica e central da LD, com redução concomitante dos níveis de 3-OMD. A OPC aumentou a biodisponibilidade da LD em 1,9 e 1,3 vezes, respectivamente, quando administrada 2h e 24h antes da LD/benserazida, reduzindo a biodisponibilidade da 3-OMD em 6,3 e 1,6 vezes, respectivamente.

Em homogenatos de cérebro e fígado de ratos, a OPC apresentou efeito inibitório da COMT mais prolongado e mais potente, quando comparada com a tolcapona e entacapona. Após 1h da administração, a inibição da COMT foi de 99% com OPC *versus* 82% com tolcapona e 68% com entacapona. Após 9h da administração, a entacapona não mostrou inibição da COMT e a tolcapona produziu efeito inibitório mínimo (16%), enquanto que a OPC continuou inibindo a atividade da COMT em 91% ⁽²⁸⁾.

Os ensaios clínicos de fase III (BIPARK-I e BIPARK-II) demonstraram que uma dose diária de OPC permite reduzir (2h) o tempo OFF, sendo significativo em comparação com placebo. BIPARK I foi o estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, placebo (PLC) e controle ativo que avaliou o perfil de eficácia e segurança da OPC. A OPC foi administrada como terapia adjuvante à LD em pacientes portadores de DP com flutuações

motoras. Os participantes tinham idade entre 30 e 83 anos, com diagnóstico clínico de DP por pelo menos 3 anos, estágio Hoehn-Yahr de 1-3 no estado ON e flutuações motoras durante pelo menos 4 semanas antes do rastreio (Tabela 2) ⁽¹⁴⁾.

O estudo BIPARK II foi um estudo multinacional, PLC controlado, duplo-cego, grupo paralelo, onde doses de 25mg e 50mg de OPC foram administradas uma vez por dia em 407 doentes com DP, mostrando flutuações motoras “*wearing off*”. Os critérios de inclusão e exclusão foram semelhantes aos do estudo BIPARK I (Tabela 2) ⁽¹⁴⁾.

Tabela 2 - Sumário dos estudos clínicos em pacientes com Doença de Parkinson

Referência	Protocolo clínico	Principais resultados
Rocha et al ⁽²⁹⁾	25, 50 e 100mg OPC ou PLC uma vez ao dia, antes de 100/25mg de LD e CD ou BZ	C _{max} da LD aumentou dependentemente da dose, após ingestão de OPC Todos os tratamentos ativos inibiram a taxa e a extensão da atividade da COMT Tempo ON aumentou em 18% e 25% com 25mg e 50mg, respectivamente
Ferreira et al ⁽¹⁷⁾	Administração durante 28 dias de OPC 5, 15 e 30mg	Todos os tratamentos ativos aumentaram de forma dose-dependente a biodisponibilidade da LD Todos os tratamentos ativos reduziram o tempo OFF (15,6min e 145min com 5 e 30mg de OPC, respectivamente)
Ferreira et al ⁽³⁰⁾ (BIPARK I)	PLC, 200mg ENT ou 5, 25, 50mg de OPC por 14-15 semanas juntamente com LD (administrada 3 a 8 vezes diariamente)	Redução do tempo OFF com OPC 50mg comparada ao PLC (-116,8min e -56min, respectivamente) 5 e 25mg de OPC não apresentaram redução significativa no tempo gasto no tempo OFF Proporção elevada de pacientes mostrou, no mínimo, 1h de redução do tempo OFF nos grupos de 25 e 50mg de OPC OPC foi superior ao PLC e à ENT

Lees et al ⁽³¹⁾ (BIPARK II)	25 e 50mg de OPC 1 vez ao dia	Redução no tempo OFF foi maior nos grupos de 25 e 50mg de OPC comparado ao PLC (1,7h, 2h e 1,1h, respectivamente Aumento no tempo ON com ou sem discinesia em ambos os grupos de OPC foi maior que no grupo PLC (1,4h, 1,43h e 0,8 nos grupos de 25 e 50mg de OPC e placebo, respectivamente
---	-------------------------------	---

Notas: tempo ON se refere à condição quando o paciente apresenta bom controle motor. Tempo OFF ocorre quando os efeitos da LD desaparecem e, portanto, os sintomas da doença atacam.

Abreviações: BZ Benserazida; CD carbidopa; C_{max} concentração máxima; COMT catecol-O-metiltransferase; ENT entacapona; LD LD; OPC opicapona; PLC placebo.

Fonte: modificado de Annus e Vécsei ⁽¹⁴⁾.

A duração do efeito farmacológico é, na maioria dos casos, dependente do *clearance* do fármaco do seu sítio de ação, mas também da meia-vida do complexo fármaco-receptor ⁽³²⁾. A OPC apresenta excelente duração da inibição da COMT em eritrócitos humanos. Apesar da baixa exposição ao plasma e da meia-vida curta do inibidor, os níveis de inibição da COMT dos eritrócitos são maiores que o *clearance* da OPC. A duração da inibição da enzima após a dosagem mostra uma taxa de recuperação mais rápida durante as 24h iniciais após a dose, seguida de uma fase de recuperação mais lenta e independente da dose, com meia-vida ($t_{1/2}$) prolongada de 100h ⁽²⁴⁾. A extensão da exposição sistêmica à OPC e aos seus metabólitos mostrou um padrão dose-dependente. Apesar da meia-vida curta da OPC ($t_{1/2}$: 0,8h com 50mg a 3,2h com 1200mg), um efeito inibitório dose-dependente e prolongado da COMT foi observado, com inibição máxima da COMT (E_{max}) variando de 34,5% (10mg) a 100% (1200mg) (Tabela 3), permanecendo uma inibição de 25,1% a 76,5% 24h após a dose, com meia-vida de inibição da COMT de 61,1h ⁽²³⁾.

Tabela 3 - Sumário dos estudos clínicos em indivíduos saudáveis

Referências	Protocolo clínico	Principais resultados
Almeida et al ⁽²³⁾	Administração via oral uma vez ao dia de várias doses de OPC (10, 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1200mg) com LD	<ul style="list-style-type: none"> • $t_{1/2}$ da OPC: 0,8h (50mg) a 3,2h (1200mg); • C_{max} de LD entre 1,5-3,5h; • Inibição máxima da COMT entre 36,1% (10mg OPC) e 100% (200-1200mg OPC); • Efeito inibitório pós-dose de 72h: 5,9% (10mg OPC) a 54,6% (800mg OPC)
Rocha et al ⁽²⁴⁾	Sujeitos sexo masculino receberam OPC de 5, 10, 20 ou 30mg por 8 dias	<ul style="list-style-type: none"> • $t_{1/2}$ da OPC: 1-1,4h; • Inibição máxima da COMT entre 3,8 e 7,7h após 1ª dose de OPC; • 144h após a última dose: diminuição da atividade da COMT em 16,3; 21,3; 31,4; 20,3% (5, 10, 20 e 30mg, respectivamente)
Rocha et al ⁽²¹⁾	Administração de 25, 50 e 75mg de OPC ou PLC por 11 dias. No 12º dia os indivíduos do grupo PLC receberam 200mg de entacapona mais LD/CD 3 vezes ao dia. Indivíduos do grupo OPC receberam LD/CD 3 vezes ao dia	<ul style="list-style-type: none"> • Concentração plasmática mínima da LD aumentou em todos os grupos sob tratamento ativo comparado ao PLC; • Todos os tratamentos ativos aumentaram a biodisponibilidade de LD e diminuiu a exposição ao 3-OMD; • OPC mostrou efeito mais prolongado sobre a inibição da COMT eritrocitária que ENT

Abreviações: 3-OMD 3-O-metildopa; CD carbidopa; C_{max} concentração máxima; COMT catecol-O-metiltransferase; ENT entacapona; LD Levodopa; OPC opicapona; PLC placebo; $t_{1/2}$ meia-vida de eliminação.

O efeito inibitório da COMT pela OPC descrito por Rocha e colaboradores ⁽²⁴⁾ é mais potente que o descrito para a tolcapona e entacapona em indivíduos saudáveis (Tabela 3). O E_{max} (inibição máxima da COMT) foi de 72% e 80% para tolcapona 100mg e 200mg, respectivamente ⁽³³⁾ e 65% para entacapona 200mg ⁽³⁴⁾. Enquanto a atividade da COMT retornou à linha de base em, aproximadamente, 18h após o uso da tolcapona ⁽³³⁾ e 8h após o uso da entacapona ⁽³⁴⁾, o efeito inibitório da OPC sobre a atividade da COMT durou mais tempo: 24h após a última dose (que é o intervalo de dose preconizado para a OPC). A atividade da COMT ainda apresentou uma diminuição de 42,8%, 52,4 %, 56,8% e 64,9% sob

as doses de 5mg, 10mg, 20mg e 30mg de OPC, respectivamente. Em geral, os resultados sugerem que a OPC possui perfil farmacodinâmico adequado para um regime diário, que no tratamento de pacientes com DP pode representar uma vantagem sobre a entacapona e a tolcapona, que apresentam um efeito inibitório COMT curto e requerem doses diárias múltiplas⁽²⁴⁾. Nesse sentido, Rocha e colaboradores⁽²⁴⁾ propõe que a inibição prolongada da COMT, maior que o *clearance* da droga circulante, é devido ao longo tempo de ligação, reversível, do complexo COMT-OPC.

EFEITOS ADVERSOS

Em 2013, Almeida e colaboradores⁽²³⁾ investigaram as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas e a tolerabilidade da OPC, em voluntários sadios do sexo masculino, após uma única administração oral de várias doses de OPC (10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 400mg, 800mg e 1200mg). O perfil de efeito adverso não diferenciou daqueles em que foi administrado placebo, e os testes de segurança clínica não mostraram sinais de preocupação. A inibição da COMT eritrocitária humana também foi dose-dependente.

Os efeitos adversos associados aos inibidores da COMT, tipo nitrocatecóis, podem ser agrupados em duas categorias: aqueles relacionados à potencialização dopaminérgica e aqueles não dopaminérgicas. Dentre os efeitos dopaminérgicos, discinesia é o mais frequente, seguido por náuseas e tonturas. Em relação aos efeitos não dopaminérgicos, dor abdominal, dor de cabeça e descoloração urinária estão entre os mais frequentes⁽¹⁰⁾. O estudo realizado por Ferreira e colaboradores⁽¹⁷⁾ corroboram esses dados, porém, segundo os autores, o tratamento foi bem tolerado.

CONCLUSÃO

A dose recomendada de OPC é de 50mg uma vez ao dia, administrada à noite, pelo menos 1h antes ou após a ingestão da LD⁽¹⁵⁾. Uma vez que a OPC tem efeito inibitório sobre a COMT >24h, espera-se que a coadministração deste novo fármaco, juntamente à LD/AADC resulte num melhor controle dos sintomas motores e talvez dos não motores, dos pacientes com DP. Também, é possível que as doses necessárias de LD/AADC possam ser reduzidas devido aos efeitos prolongados da OPC, permitindo melhor adesão dos pacientes.

Até agora, a OPC é recomendada para os pacientes sob tratamento com LD e que estão mostrando sinais de flutuações motoras. Posteriormente, será interessante analisar os efeitos do tratamento baseado em OPC, antes da ocorrência das flutuações motoras. Annus e Vécsei

(14) acreditam que existe a possibilidade de que a OPC atrase o pico de efeitos adversos da LD, fornecendo concentrações plasmáticas estáveis e contínuas.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Dingemans J. Issues important for rational COMT inhibition. *Neurology* 2000; 55: S24–S27.
2. Palma PN, Bonifácio MJ, Almeida L, Soares-Da-Silva P. Restoring dopamine levels. In: Simth HJ, Simons C, Sewell RDE, eds. *Protein Misfolding in Neurodegenerative Diseases: Mechanisms and Therapeutic Strategies*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2007: 415–445.
3. Bonifácio MJ, Torrão L, Loureiro AI, Palma PN, Wright LC, Soares-da-Silva P. Pharmacological profile of opicapone, a third generation nitrocatechol catechol-O-methyl transferase inhibitor, in the rat. *British Journal of Pharmacology* 2015; 172: 1739–1752.
4. Gervas JJ, Muradas V, Bazan E, Aguado EG, de Yebenes JG. Effects of 3-OM-dopa on monoamine metabolism in rat brain. *Neurology* 1983; 33: 278–282.
5. Nutt JG, Woodward WR, Ganther ST, Merrick D. 3-O-methyldopa and the response to levodopa in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 21: 584–588.
6. Ceravolo R, Piccini P, Bailey DL, Jorga KM, Bryson H, Brooks DJ. 18F-dopa PET evidence that tolcapone acts as a central COMT inhibitor in Parkinson's disease. *Synapse* 2002; 43: 201–207.
7. Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Tolcapone: a review of its use in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2005; 19: 165–184.
8. Lees AJ. Evidence-based efficacy comparison of tolcapone and entacapone as adjunctive therapy in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14: 83–93.
9. Lang AE & Lees A. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17: S45–S51.
10. Brooks DJ. Safety and tolerability of COMT inhibitors. *Neurology* 2004; 62: S39–S46.
11. Bet L, Bareggi SR, Pacci F, Bondiolotti G, Meola G, Schapira AH. Bimodal administration of entacapone in Parkinson's disease patients improves motor control. *Eur J Neurol* 2008; 15: 268–273.
12. Olanow CW, Schapira AH. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013; 74:337–347.

13. Kaakkola S. Problems with the present inhibitors and a relevance of new and improved COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2010;95:207–225.
14. Annus A and Vécsei L. Spotlight on opicapone as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: design, development and potential place in therapy. *Drug Design, Development and Therapy* 2017; 11: 143–151.
15. European Medicines Agency. Ongentys 25mg Hard Capsules: Summary of Product Characteristics. 2016. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu>. Acesso em 05 jan 2018.
16. Ferreira JJ, Rocha JF, Santos A, Nunes T, Soares-da-Silva P. The design of a double-blind, placebo- and active-controlled, multi-national phase-III trial in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: opicapone superiority vs. placebo and non-inferiority vs. entacapone. *Mov Disord* 2012; 27 (Suppl. 1): S118.
17. Ferreira JJ, Rocha JF, Falcão A, Santos A, Pinto R, Nunes T, Soares-da-Silva P. Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2015; 22: 815–825.
18. Lees A, Costa R, Oliveira C, Lopes N, Nunes T, Soares-da-Silva P. The design of a double-blind, placebo-controlled, multi-national phase-III trial in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: opicapone superiority vs. placebo. *Mov Disord* 2012; 27: (Suppl. 1): S127.
19. Kiss LE, Ferreira HS, Torção L, Bonifácio MJ, Palma PN, Soares-da-Silva P et al. Discovery of a long-acting, peripherally selective inhibitor of catechol-O-methyltransferase. *J Med Chem* 2010; 53:3396–3411.
20. Palma PN, Laszlo K, Soares-da-Silva P. Catechol-O-methyltransferase inhibitors: present problems and relevance of the new ones. In: Martinez A, Gil C, eds. *Emerging Drugs and Targets for Parkinson's Disease*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2013: 83–109.
21. Rocha JF, Falcão A, Santos A et al. Effect of opicapone and entacapone upon levodopa pharmacokinetics during three daily levodopa administrations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70 (9): 1059–1071.
22. Bicker J, Alves G, Fortuna A, Soares-da-Silva P, Falcão A. A new PAMPA model using an in-house brain lipid extract for screening the blood-brain barrier permeability of drug candidates. *Int J Pharm*. 2016; 501 (1–2): 102–111.
23. Almeida L, Rocha J-F, Falcão A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, in healthy subjects: prediction of slow enzymeinhibitor complex dissociation of a short-living and very long-acting inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 139–151.

24. Rocha JF, Almeida L, Falcao A et al. Opicapone: a short lived and very long acting novel catechol-O-methyltransferase inhibitor following multiple dose administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 763–775.
25. Falcão A, Rocha JF, Santos A, Nunes T, Soares-da-Silva P. Opicapone pharmacokinetics and pharmacodynamics comparison between healthy japanese and matched white subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2016; 5 (2): 150–161.
26. Chong DJ, Suchowersky O, Szumlanski C, Weinshilboum RM, Brant R, Campbell NR. The relationship between COMT genotype and the clinical effectiveness of tolcapone, a COMT inhibitor, in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2000; 23 (3): 143–148.
27. Lee MS, Kim HS, Cho EK, Lim JH, Rinne JO. COMT genotype and effectiveness of entacapone in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58(4): 564–567.
28. Bonifácio MJ, Torrão L, Loureiro AI, Wright LC, Soares-da-Silva P. Opicapone: characterization of a novel peripheral long-acting catechol-O-methyltransferase inhibitor. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(S2): S125.
29. Rocha JF, Ferreira JJ, Falcão A et al. Effect of 3 single-dose regimens of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity and motor response in patients with Parkinson disease. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016; 5 (3): 232–240.
30. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15 (2): 154–165.
31. Lees A, Ferreira JJ, Costa R et al. Efficacy and safety of opicapone, a new COMT-inhibitor, for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease patients: BIPARK-II study [abstract no. 1038]. *J Neurol Sci.* 2013; 333(suppl 1): e116.
32. Copeland RA, Pompliano D. Drug–target residence time and its implications for lead optimization. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 1–10.
33. Dingemans J, Jorga KM, Schmitt M, Gieschke R, Fotteler B, Zürcher G, Da Prada M, van Brummelen P. Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone during first administration to humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 508–17.
34. Keranen T, Gordin A, Karlsson M, Korpela K, Pentikainen PJ, Rita H, Schultz E, Seppala L, Wikberg T. Inhibition of soluble catechol-O-methyltransferase and single-dose pharmacokinetics after oral and intravenous administration of entacapone. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 151–7.