

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Doença de Parkinson

Levodopa/Carbidopa, Levodopa/Benserazida, Bromocriptina, Pergolida, Pramipexol, Cabergolina, Amantadina, Biperideno, Triexifenidil, Selegilina, Entacapona, Tolcapona

Consulta Pública SAS/MS nº 10, de 04 de novembro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

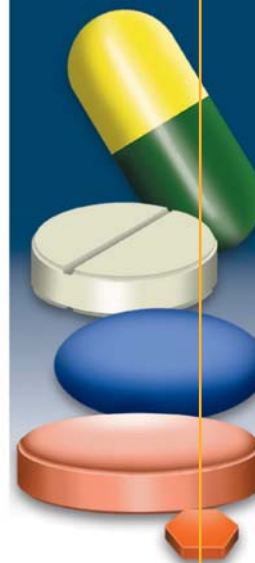
A doença de Parkinson (DP), descrita por James Parkinson em 1817, é uma das doenças neurológicas mais comuns e intrigantes dos dias de hoje. É uma doença de distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes sócio-econômicas. Estima-se uma prevalência de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes. Sua incidência e prevalência aumentam com a idade¹. A prevalência da DP no Brasil não é conhecida.

Do ponto de vista patológico, a DP é uma doença degenerativa caracterizada por morte de neurônios dopaminérgicos da substância nigra e por inclusões intracitoplasmáticas destes neurônios, conhecidas como corpúsculos de Lewy. As manifestações clínicas da DP incluem tremor de repouso, bradicinesia, rigidez roda denteada e anormalidades posturais². Como é uma doença progressiva, que usualmente acarreta incapacidade severa após 10 a 15 anos, o impacto social e financeiro é elevado, particularmente na população mais idosa³. É estimado que o custo anual mundial com medicamentos antiparkinsonianos esteja em torno de 11 bilhões de dólares, sendo cerca de 3 a 4 vezes mais caro para os pacientes na fase avançada da doença^{4,5}.

Foi somente na década de 60, após a identificação das alterações patológicas e bioquímicas no cérebro de pacientes com DP, que surgiu o primeiro tratamento com sucesso, abrindo caminho para o desenvolvimento de novas terapias efetivas. A introdução da levodopa representou o maior avanço terapêutico na DP, produzindo benefícios clínicos para praticamente todos os pacientes e reduzindo a mortalidade por esta doença. No entanto, logo após a introdução da mesma, se tornou evidente que o tratamento por longo prazo era complicado pelo desenvolvimento de efeitos adversos que incluem flutuações motoras, discinesia e complicações neuropsiquiátricas⁶. Além disso, com a progressão da doença, os pacientes passam a apresentar manifestações que não respondem adequadamente à terapia com levodopa, tais como episódios de congelamento, instabilidade postural, disfunções autonômicas e demência.

As manifestações motoras da DP podem ser explicadas de uma maneira simplificada pelo modelo no qual o estriado possui um papel chave dentro das vias motoras cerebrais. O processo de degeneração de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais leva a uma redução da modulação da dopamina estriatal e conseqüentemente, a alterações motoras. Esse modelo prediz que, aumentando-se a estimulação dopaminérgica ou reduzindo-se a estimulação colinérgica ou glutamatérgica, os sintomas melhoram. Deste modo, existem atualmente vários modos de intervenção farmacológica sintomática:

- Levodopa *standard* ou com formulações de liberação controlada, associados com inibidor da dopadecarboxilase (carbidopa ou benserazida);
- Agonistas dopaminérgicos;
- Inibidores da monoamino oxidase B (MAO-B): selegilina;



- Inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT): tolcapone e entacapone;
- Anticolinérgicos;
- Antiglutamatérgicos: amantadina.

Idealmente, se uma droga fosse disponível, o objetivo inicial do tratamento da DP deveria ser reduzir a progressão dos sintomas. Uma vez que o tratamento sintomático seja requerido, os medicamentos devem produzir melhora funcional com um mínimo de efeitos adversos e sem induzirem o aparecimento de complicações futuras. Este protocolo não pretende propor uma maneira única de tratamento dos pacientes com a DP, mas, sim, servir de diretriz apontando para vantagens e desvantagens de diferentes opções terapêuticas. Estas diretrizes foram baseadas em estudos analisados pelo nível de evidência (Tabela 1).

Tabela 1. Definição dos níveis de evidência

Nível de Evidência	Definição
Estudos Nível I	Evidência produzida por um ou mais estudos clínicos, bem desenhados, randomizados e controlados.
Estudos Nível II	Evidência produzida por um ou mais estudos clínicos controlados, não randomizados ou estudos observacionais controlados (coorte e estudo de caso controle).
Estudos Nível III	Evidência produzida por estudos não controlados tais como série de casos

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

G 20.0 Doença de Parkinson

3. DIAGNÓSTICO

A natureza, a severidade e a progressão dos sintomas variam enormemente de um paciente para outro. Não existe até o momento nenhum teste diagnóstico para esta doença. Embora neurologistas geralmente concordem que o diagnóstico da DP requer a identificação de alguma combinação dos sinais motores cardinais (tremor de repouso, bradicinesia, rigidez roda denteada, anormalidades posturais), uma classificação clínica padrão ainda não foi obtida.

Estudos têm demonstrado as dificuldades em diferenciar, clinicamente, DP de outras síndromes parkinsonianas. Avaliando-se na necropsia 100 cérebros de pacientes diagnosticados clinicamente por neurologistas britânicos como sendo portadores de DP, observou-se confirmação anatomopatológica em somente 75% dos casos⁷. No entanto, quando revisado os diagnósticos patológicos e clínicos de 143 casos vistos por neurologistas especializados em distúrbios de movimento do *National Hospital for Neurology and Neurosurgery* de Londres, o valor preditivo positivo do diagnóstico clínico de DP aumentou para 98,6%⁸.

Gelb e colaboradores⁹ (1999) propõem uma classificação diagnóstica clínica onde três níveis de confiança diagnóstica são diferenciados: definitivo, provável e possível. Confirmação anatomopatológica é necessária para o diagnóstico definitivo em pacientes com o diagnóstico de DP possível ou provável (Tabela 2-3). Assim, para os objetivos deste protocolo de tratamento, utilizou-se como critério de entrada o diagnóstico de DP possível ou provável, conforme tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Agrupamento das manifestações clínicas para utilização diagnóstica

GRUPO A: Manifestações características da doença de Parkinson

- Tremor em repouso
- Bradicinesia
- Rigidez
- Início assimétrico

GRUPO B: Manifestações sugestivas de um diagnóstico alternativo

- Manifestações incomuns no curso clínico inicial
- Instabilidade postural proeminente nos primeiros três anos de início dos sintomas
- Fenômeno do congelamento nos primeiros três anos
- Alucinações não relacionadas a medicações nos primeiros 3 anos
- Presença de demência precedendo sintomas motores ou no primeiro ano de doença
- Paralisia ocular supranuclear (outra que não restrição do olhar para cima ou redução da velocidade dos movimentos oculares verticais)
- Disautonomia sintomática e severa não relacionada com o uso de medicamentos
- Documentação de uma condição conhecida como causadora de parkinsonismo e plausível conexão com os sintomas do paciente, tais como lesão cerebral focal compatível com os sintomas ou uso de neurolépticos nos últimos 6 meses.

Tabela 3. Critérios diagnósticos de doença de Parkinson

Critérios para diagnóstico POSSÍVEL

- Pelo menos 2 manifestações do grupo A* estarem presentes e pelo menos 1 delas ser tremor ou bradicinesia
- Nenhuma das manifestações do grupo B* estar presente
ou
Sintomas estarem presentes por menos de 3 anos, e nenhuma das manifestações do grupo B* estar presente até o momento
- Significativa e mantida resposta a levodopa ou a um agonista dopaminérgico seja documentada
ou
Pacientes sem adequado tratamento com levodopa ou agonista dopaminérgico

Critérios para diagnóstico PROVÁVEL

- Pelo menos 3 manifestações do grupo A* estarem presentes
- Nenhuma das manifestações do grupo B* estar presente (observação: duração dos sintomas por no mínimo 3 anos)
- Significativa e mantida resposta a levodopa ou a um agonista dopaminérgico seja documentada

Critérios para diagnóstico DEFINITIVO

- Todos os critérios para o diagnóstico de doença POSSÍVEL e confirmação histopatológica do diagnóstico por autópsia

* manifestações enumeradas na tabela 2



4. CRITÉRIOS DE EMPREGO DE MEDICAMENTOS ANTIPARKINSONIANOS

A natureza progressiva da DP e suas manifestações clínicas (motoras e não motoras), associadas aos para-efeitos precoces e tardios da intervenção terapêutica, tornam o tratamento da DP bastante complexo.

É estimada que a taxa de morte dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra situa-se ao redor de 10% ao ano¹⁰. Conseqüentemente, com o tempo, a sintomatologia parkinsoniana piora e a necessidade de medicações sintomáticas aumenta. O grau de resposta aos medicamentos vai decrescendo com a progressão da doença e novos sintomas vão surgindo. Um objetivo desejado seria reduzir ou interromper esta progressão. Prevenção primária, antes que a DP tenha surgido, não é possível devido à ausência de marcadores biológicos ou fatores de risco identificáveis, a parte do envelhecimento ou transmissão genética em raras famílias. Prevenção secundária, uma vez a DP tenha sido diagnosticada, deveria reduzir a progressão, parar ou mesmo reverter a morte neuronal. Em resumo, o tratamento da DP deveria visar a redução da progressão da doença (neuroproteção) e o controle dos sintomas (tratamento sintomático). Os critérios de inclusão para estas circunstâncias e a orientação de qual a medicação antiparkinsoniana a ser utilizada são discutidos a seguir.

4.1. Prevenção da progressão da doença

Com base em várias vias bioquímicas que poderiam ter participação na morte neuronal, várias drogas são potenciais candidatas ao papel de neuroprotetor. No entanto, ensaios clínicos controlados e randomizados para mostrar neuroproteção na DP são controversos¹¹. Não existem maneiras de medir diretamente a perda neuronal in vivo, e não se tem claro como a sintomatologia se correlaciona com a morte neuronal. Além disso, é difícil separar clinicamente efeito sintomático de efeito protetor. Um desfecho clínico comumente utilizado, por exemplo, é o momento em que o paciente virgem de tratamento apresenta piora funcional e necessita da introdução de levodopa. Selegilina e vitamina E foram estudadas com este desfecho e observou-se que a selegilina retardava a necessidade de levodopa quando comparada com o placebo, resultado inicialmente interpretado como neuroproteção¹². Entretanto, foi subseqüentemente observado que quando o tratamento com selegilina era interrompido esta diferença desaparecia, indicando que a droga tinha um efeito leve e não sustentado, que era, porém, grande o suficiente para retardar o início da levodopa¹³. Nos estudos randomizados controlados, realizados para testar a neuroproteção na DP com medicamentos tais como vitamina E, selegilina, ou bromocriptina, observou-se que nenhum deles produziu evidências definitivas para neuroproteção^{14,15}. Em resumo, neuroproteção na DP é uma meta ainda não atingida até o momento e nenhum medicamento pode ter recomendação na prática clínica com este propósito.

4.2. Tratamento Sintomático

O tratamento sintomático deve ser instituído para pacientes com incapacidade funcional causada pelos sintomas parkinsonianos. A definição de incapacidade funcional deve ser considerada com bases individuais, pois existirão distintas implicações funcionais para diferentes indivíduos.

A escolha do medicamento mais adequado deverá levar em consideração fatores tais como o estágio da doença, a sintomatologia presente, a ocorrência de paraefeitos, a idade do paciente, as medicações em uso e o custo das mesmas.

5. TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON PREVIAMENTE NÃO TRATADOS

5.1 Sintomas leves sem prejuízo funcional

Embora não haja evidências clínicas de efeito neuroprotetor com a selegilina, o tratamento inicial com esta droga visando obter benefícios sintomáticos em pacientes com sintomas leves antes da instituição de terapia dopaminérgica pode ser considerado (evidência nível II)^{12,14,15}. Da mesma forma, a amantadina tem efeito sintomático modesto e é bem tolerada, podendo ser utilizada com o objetivo de retardar a terapia dopaminérgica. Anticolinérgicos também podem ser utilizados como terapia inicial, especialmente nos casos em que o tremor é a manifestação predominante (evidência nível II), embora possuam vários efeitos colaterais especialmente nos indivíduos mais velhos¹⁶.

5.1. Com prejuízo funcional

Uma vez que os sintomas produzam graus de incapacidade e o tratamento dopaminérgico seja necessário, tanto levodopa ou agonistas dopaminérgicos podem ser utilizados^{16,17}. Levodopa é a droga mais efetiva no controle dos sintomas da DP, especialmente rigidez e bradicinesia. Embora nunca tenha sido testada contra placebo, sua consistência de efeito nos mais de 30 anos de experiência valida sua utilização clínica. Levodopa mostrou ser mais eficaz, em estudos controlados randomizados, no controle dos sintomas motores que os agonistas dopaminérgicos^{14,18,19}. Tem sido sugerido que levodopa poderia ser tóxica para neurônios da substância nigra e, portanto, aumentar a progressão da doença²⁰, porém, não existem evidências convincentes de estudos em animais ou em humanos para apoiar esta hipótese²¹. O maior problema com o uso de levodopa é o aparecimento das flutuações motoras e discinesias associadas com o tratamento prolongado.

Flutuações motoras se referem a respostas motoras flutuantes à administração da levodopa, com encurtamento da duração de seu efeito (fenômeno do *wearing off*) e interrupção súbita de sua ação, levando a uma situação "resposta-falta de resposta" (fenômeno *on-off*) ao medicamento. Pacientes mais jovens são particularmente mais vulneráveis ao aparecimento destes sintomas¹⁷. As complicações motoras podem atingir cerca de 80% dos pacientes jovens e 44% dos mais velhos após 5 anos de tratamento²².

5.3. Prevenção das flutuações motoras e discinesias

Um dos benefícios teóricos dos agonistas dopaminérgicos sobre a dopamina é uma meia-vida longa, resultando em menor estimulação pulsátil dos receptores de dopamina, o que poderia reduzir o risco do desenvolvimento de discinesias e flutuações motoras. De fato, pacientes tratados com levodopa apresentam maior número de flutuações motoras e discinesias do que os tratados com pramipexol¹⁹, cabergolina²³ e ropinirol²⁴. Com base nestes dados, tem sido recomendado que se inicie o tratamento sintomático com os agonistas da dopamina, especialmente nos pacientes mais jovens, pois estes apresentam um maior risco das complicações motoras com levodopa^{16,17,25}. A levodopa deve ser adicionada aos mesmos quando os sintomas não são completamente controlados somente com os agonistas.

Entre os agonistas dopaminérgicos, pergolida²⁶, pramipexol²⁷, diidroergocriptina (DHEC)²⁸ e ropinirol²⁹ mostraram-se superiores ao placebo em estudos de nível I. Lisurida³⁰ e bromocriptina³¹ não foram testados através de estudos de alta qualidade randomizados e controlados, porém, como sempre produzem melhora funcional, são classificados como provavelmente eficazes¹¹. Até o presente momento, as evidências são insuficientes para o uso do piribedil¹¹.

Existem algumas circunstâncias nas quais é preferível iniciar-se o tratamento sintomático com levodopa ao invés dos agonistas dopaminérgicos. Idade é um fator que deve ser considerado quando o tratamento com antiparkinsonianos for iniciado. Se por um lado pacientes mais jovens apresentam risco elevado de flutuações induzidas pela levodopa, pacientes acima de 70 anos possuem poucas chances de desenvolver complicações motoras pela levodopa. A presença de comorbidades pode também determinar a escolha da droga a ser adotada inicialmente. O tratamento com agonistas dopaminérgicos está associado com maior número de efeitos adversos, incluindo alucinações, sonolência e hipotensão postural. A presença de prejuízo cognitivo torna a levodopa o medicamento de escolha^{16,17}.

O emprego de levodopa de liberação controlada, visando a obtenção de uma estimulação de receptores da dopamina de forma mais continuada, não reduz a taxa de complicações motoras após cinco anos em relação ao tratamento com levodopa de apresentação padrão^{32,33}.

6. TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON JÁ EM USO DE LEVODOPA

No tratamento de pacientes em fase avançada da doença, os quais já se encontram em tratamento com levodopa, vários medicamentos mostraram-se eficazes em estudos randomizados controlados com placebo. Estes incluem bromocriptina³⁴, pergolida³⁵, cabergolina³⁶, pramipexol^{34,37}, o entacapone e tolcapone^{38,39,40}. Devido ao risco de hepatotoxicidade, monitorização da função hepática é obrigatória nos usuários de tolcapone. O tratamento com este inibidor da COMT somente deve ser uma opção terapêutica caso não haja controle com outros medicamentos¹¹.



Apesar dos agonistas dopaminérgicos apresentarem diferentes farmacocinéticas e diferentes sítios de ligação, os agonistas oralmente ativos são muito similares¹¹. Ropinirol⁴² e pramipexol³⁴ mostraram-se mais eficazes que a bromocriptina no controle dos sintomas motores, porém a relevância destes achados permanece incerta¹¹.

6.1. Tratamento das complicações motoras

Alguns anos após o tratamento com levodopa, as complicações motoras tornam-se freqüentes e acarretam pioras funcionais aos pacientes. Elas compreendem as flutuações motoras, conhecidas como fenômenos de *wearing-off* e *on-off*, e as discinesias ou movimentos involuntários.

6.1.1. Flutuações Motoras

Vários estudos mostraram que os agonistas dopaminérgicos são capazes de reduzir as flutuações motoras. Estudos randomizados controlados com placebo sugerem que pergolida³⁵, pramipexol³⁴ e ropinirol⁴³ são eficazes em reduzir o tempo do dia em que o paciente permanece no período *off*. Outros agonistas (bromocriptina e cabergolina) são considerados também provavelmente eficazes¹¹.

Os inibidores da COMT, tolcapona e entacapona, são outra categoria de drogas eficazes na redução das flutuações motoras (evidência nível I)^{44,45}.

6.1.2. Discinesias

Amantadina é a única droga comprovadamente eficaz em controlar discinesias⁴⁶.

7. CENTROS DE REFERÊNCIA

Recomenda-se a organização de Centros de Referência, a serem habilitados/cadastrados pelo Gestor Estadual para avaliação médica e planejamento da melhor estratégia terapêutica na DP. Pacientes com dificuldades diagnósticas, falta de resposta ao tratamento inicial ou complicações motoras do tratamento devem ser referidos para tais Centros.

8. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos todos os pacientes que apresentarem parkinsonismo secundário ou Parkinson-*plus*, tais como atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticogangliobasal (exceto em situações especiais).

Serão excluídos do protocolo de determinado medicamento os pacientes que apresentarem reações adversas não toleráveis ao mesmo.

9. CASOS ESPECIAIS

Pacientes com Parkinson-*plus* poderão receber levodopa/carbidopa ou levodopa/benserazida quando responsivos a tais medicamentos. O tratamento será mantido somente durante a fase em que resposta clínica for observada.

10. TRATAMENTO

Os medicamentos antiparkinsonianos aprovados para uso pelo presente protocolo são descritos abaixo:

10.1. Levodopa/carbidopa e levodopa/benserazida

10.1.1. Uso clínico

A levodopa, através da enzima L-aminoácido-descarboxilase, é convertida em dopamina, principal neurotransmissor depletado na DP. Acredita-se que a levodopa reponha parte dos estoques deficientes de dopamina no estriado, produzindo, portanto, melhora dos sintomas.

• Levodopa padrão

Controle sintomático do parkinsonismo:

Apesar de não haver estudos de nível I placebo-controlado para levodopa, sua eficácia no controle sintomático da DP está claramente estabelecida^{11,47}.

• **Levodopa de liberação controlada**

Controle sintomático do parkinsonismo: levodopa padrão é igualmente eficaz à levodopa de liberação lenta na melhora dos sintomas motores (estudos nível I)^{32,48}.

Prevenção das complicações motoras: levodopa de liberação lenta não é eficaz na redução das flutuações motoras e discinesias (estudos nível I)^{32,48}.

Controle das complicações motoras: não há evidência suficiente para concluir sobre a eficácia da levodopa de liberação lenta comparada à levodopa padrão no controle das flutuações motoras. No entanto, o uso da levodopa de liberação lenta em dose única antes de dormir é útil clinicamente pois pode melhorar a incapacidade noturna e ao despertar^{47,49}.

10.1.2. Farmacocinética e esquema de administração

A levodopa, após administração oral, é completamente absorvida pelo tubo gastrointestinal alcançando nível sérico máximo em 15 a 45 minutos. Na circulação, além da conversão pela levodopa-descarboxilase para dopamina, uma fração da droga é convertida de maneira irreversível para 3-O-metildopa, através da enzima catecol-O-metiltransferase. Somente 5% da levodopa chegam ao cérebro caso ela não fosse associada aos inibidores da descarboxilase, carbidopa e benserazida, que diminuem a conversão a nível periférico. A meia-vida da levodopa é de 1 a 2 h.

A levodopa de liberação lenta é absorvida no trato gastrointestinal de maneira controlada, modificando o pico de concentração máximo da droga para 45 a 90 minutos. Apresenta uma baixa biodisponibilidade, o que requer aumento da dose em relação à levodopa.

As doses diárias iniciais de levodopa são usualmente de 250/25 mg/d (levodopa/carbidopa) ou 200/50 mg/d (levodopa/benserazida) divididas em pelo menos duas tomadas. As doses vão sendo ajustadas subseqüentemente de acordo com a resposta clínica. A dose média eficaz para a maioria dos pacientes é de 600-750 mg/d de levodopa.

10.1.3. Benefícios esperados

Melhoria dos sintomas motores.

10.2. Bromocriptina

10.2.1. Uso clínico

A bromocriptina é um agonista dopaminérgico ergolínico, com afinidade maior para receptor D2 e parcial para D1. Apresenta também alguma afinidade com receptores não-dopaminérgicos (noradrenérgicos e serotoninérgicos)^{47,49}.

Controle sintomático do parkinsonismo: bromocriptina em monoterapia na fase inicial da doença é considerada possivelmente eficaz no controle sintomático da DP, porém é menos eficaz que a levodopa^{14,31}. Não existem evidências suficientes para comparar a eficácia da bromocriptina em relação aos outros agonistas dopaminérgicos. Somente um estudo de nível I observou ser o ropinirol mais eficaz que a bromocriptina. Não há evidência também para o uso combinado de bromocriptina e levodopa em pacientes com DP estáveis iniciais sem flutuações motoras⁴⁹. A bromocriptina também é eficaz quando usada em pacientes com DP avançada em levodopaterapia com flutuações motoras¹¹.

Prevenção das complicações motoras: bromocriptina é possivelmente eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras⁴⁹.

Controle das complicações motoras: bromocriptina é possivelmente eficaz no controle das flutuações motoras nos pacientes com DP em levodopoterapia⁴⁹.

10.2.2. Farmacocinética e esquema de administração

É absorvida parcialmente pelo trato gastrointestinal após administração por via oral, alcançando nível sérico máximo em 70 a 100 min e apresentando uma biodisponibilidade inferior a 10%, já que 90% da droga sofre metabolismo de primeira passagem no fígado. Cerca de 90% da droga está ligada a proteínas plasmáticas. Tem uma meia-vida de 6 a 8h. A dose recomendada é de 7,5 a 70 mg/dia e deve ser aumentada conforme resposta clínica e tolerabilidade^{47,49}.



10.2.3. Benefícios esperados

Diminuir o risco de ocorrência de complicações motoras quando em monoterapia e otimizar o controle sintomático quando associado a levodopa nos pacientes com DP avançada.

10.3. Pergolida

10.3.1. Uso clínico

A pergolida é um agonista dopaminérgico ergolínico, com propriedades agonistas em receptores D1 e D2, com efeito predominante sobre D2. Apresenta também atividade sobre receptores não-dopaminérgicos.

Controle sintomático do parkinsonismo: pergolida em monoterapia é eficaz no controle sintomático da doença quando administrada precocemente, porém não se conhecem os benefícios a longo prazo^{26,50}. Quando inicialmente associada a levodopa, não há evidência suficiente para concluir sobre sua eficácia. Entretanto, mostra-se eficaz em pacientes com a DP avançada já em uso de levodopa e com flutuações motoras³⁵.

Prevenção das complicações motoras: não há evidência suficiente para concluir sobre a eficácia da pergolida neste contexto.

Controle das complicações motoras: é eficaz no manejo das flutuações motoras^{35,50}.

10.3.2. Farmacocinética e esquema de administração

As propriedades farmacocinéticas da pergolida são pobremente conhecidas. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo concentração plasmática máxima em 1 a 2 h. Tem uma meia-vida de 24h e vários metabólitos já foram descritos. A dose recomendada é 1,5-3,5 mg/dia, divididos em três tomadas diárias.

10.3.3. Benefícios esperados

Melhora sintomática inicial quando usada em monoterapia ou quando associada a levodopa nos casos de DP avançada ou com flutuações motoras.

10.4. Pramipexol

10.4.1. Uso clínico

O pramipexol é um agonista dopaminérgico não-ergolínico, com afinidade preferencial pelos receptores D3. Age também nos receptores D2, mas tem afinidade muito baixa aos receptores não-dopaminérgicos, exceto alguns receptores alfa-2.

Controle sintomático do parkinsonismo: o pramipexol usado em monoterapia nos pacientes sem tratamento prévio é eficaz no controle dos sintomas motores nos primeiros dois anos da doença^{19,27}. Nos pacientes com doença avançada em uso de levodopa, o pramipexol mostrou-se eficaz no controle das complicações motoras *on-off* e reduzindo a dose diária de levodopa necessária^{37,43}.

Prevenção das complicações motoras: pramipexol é eficaz na redução dos riscos de complicações motoras¹⁹.

Controle das complicações motoras: pramipexol é eficaz no manejo das complicações motoras nos pacientes com DP avançada. Diminui o período *off* em 1 a 2 h/dia^{37,43}.

10.4.2. Farmacocinética e esquema de administração

É absorvido rapidamente após a administração via oral alcançando nível sérico máximo em 1-3h. Não se liga às proteínas plasmáticas e tem uma biodisponibilidade acima de 90%. A meia-vida é de aproximadamente 10 h. Somente 10% da droga é metabolizada e a principal via de excreção é renal. A dose recomendada é 2-4,5 mg/dia divididos em três tomadas diárias. Recomenda-se o aumento gradual da dose. Iniciar com 0,125 mg 3 vezes ao dia e aumentar a cada 5-7 dias sucessivamente para 0,75 mg/dia; 1,5 mg/dia; 2,25 mg/dia; 3 mg/dia; 3,75 mg/dia; 4,5 mg/dia.

10.4.3. Benefícios esperados

Melhora sintomática da fase inicial da DP quando usada em monoterapia. Melhora sintomática quando associada a levodopa nos casos de DP avançada e ajuda no controle das flutuações motoras.

10.5. Cabergolina

10.5.1. Uso clínico

A cabergolina é um agonista dopaminérgico ergolínic, seletivo para receptores D2. Apresenta alguma afinidade com receptores não-dopaminérgicos (noradrenérgicos e serotoninérgicos).

Controle sintomático do parkinsonismo: não há evidências suficientes para concluir sobre a eficácia da cabergolina em monoterapia no controle sintomático da doença^{11,49}. Porém, em pacientes com DP avançada em uso de levodopa, a cabergolina mostrou-se eficaz na melhora dos sintomas motores. A terapia combinada precoce com levodopa em pacientes sem complicações motoras não está definida pela falta de estudos controlados^{11,49}.

Prevenção das complicações motoras: o tratamento inicial com cabergolina em monoterapia com subsequente introdução de levodopa é eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras a longo prazo induzidas pela levodopa^{11,49}.

Controle das complicações motoras: cabergolina é possivelmente eficaz no controle das flutuações motoras nos pacientes com DP avançada em levodopoterapia¹¹.

10.5.2. Farmacocinética e esquema de administração

É absorvida pelo trato gastrointestinal após administração por via oral, alcançando nível sérico máximo em 2,5 h. Tem uma meia-vida de 65 h, o que permite um regime de tratamento de uma dose diária. É metabolizada em vários metabólitos, e sua excreção é principalmente por via fecal. A dose recomendada é de 2-5 mg/dia.

10.5.3. Benefícios esperados

Diminui o risco de ocorrência de complicações motoras a longo prazo e otimiza o controle sintomático quando associado a levodopa na fase avançada da DP.

10.6. Amantadina

10.6.1. Uso clínico

O mecanismo de ação exato ainda não está esclarecido. A maioria dos estudos propõe que a amantadina atue na fenda pré-sináptica aumentando a liberação das catecolaminas armazenadas dos terminais dopaminérgicos intactos e inibindo o processo de recaptação desses neurotransmissores. Também tem sido sugerido que a amantadina exerce efeito direto nos receptores da dopamina na fenda pós-sináptica, produzindo alterações de afinidade dos receptores da dopamina. Suas propriedades não-dopaminérgicas, incluindo ação anticolinérgica e bloqueio dos receptores NMDA, estão sendo estudadas.

Controle sintomático do parkinsonismo: amantadina é considerada possivelmente eficaz no controle sintomático da doença tanto em monoterapia (estudos nível I) quanto associada a anticolinérgicos ou levodopa. Os estudos, entretanto, apresentam qualidade metodológica moderada e não avaliam a dimensão dos efeitos nem a duração dos benefícios⁴⁹.

Controle das complicações motoras: baseado em três estudos nível I^{46,51,52}, a amantadina é considerada eficaz na redução das discinesias a curto prazo, sendo os dados inadequados para avaliação desse benefício a longo prazo. Em relação à diminuição das flutuações motoras, não há evidências suficientes para seu uso.

10.6.2. Farmacocinética e esquema de administração

É absorvida pelo tubo gastrointestinal e alcança nível sérico máximo em 1 a 4 h, apresentando efeito clínico acima de 8 h. É pouco metabolizada, sendo 90% da droga ingerida eliminada via renal. A dose recomendada é de 200-300 mg 2 a 3 vezes ao dia.

10.6.3. Benefícios esperados

Melhora sintomática nos casos leves. Auxílio no controle das discinesias.



10.7. Biperideno e Triexifenidil

10.7.1. Uso clínico

O mecanismo preciso ainda não está esclarecido, mas acredita-se que eles antagonizem os efeitos excitatórios da acetilcolina no estriado através do bloqueio de receptores muscarínicos.

Controle sintomático do parkinsonismo: estudos nível I e II demonstraram que os anticolinérgicos são capazes de produzir diminuição do tremor, da bradicinesia, da rigidez e da sialorréia, assim como melhora da fala e da marcha. No entanto, devido à elevada incidência de efeitos adversos, são recomendados em pacientes mais jovens em que o sintoma predominante seja tremor.¹⁶

10.7.2. Farmacocinética e esquema de administração

São absorvidos pelo trato gastrointestinal e por serem lipofílicos atravessam a barreira hematoencefálica facilmente. O triexifenidil atinge a concentração sérica máxima em 2 a 3 h e tem uma duração de ação de 1 a 12 h. Sugere-se que o tratamento com triexifenidil inicie com doses de 0,5 a 1 mg/dia podendo ser aumentada até 15 mg/dia. A dose terapêutica do biperideno situa-se entre 2 e 8mg/dia. O tratamento com anticolinérgico não deve ser interrompido abruptamente devido ao risco de efeito rebote e piora do parkinsonismo.

10.7.3. Benefícios esperados

Diminuição do tremor, bradicinesia, rigidez, sialorréia e melhora da fala e da marcha.

10.8. Inibidor da MAO: Selegilina

10.8.1. Uso clínico

A selegilina causa inibição irreversível da monoamino oxidase-B (MAO-B), enzima responsável pelo metabolismo da dopamina, aumentando, portanto a neurotransmissão dopaminérgica. Em doses altas pode induzir a inibição da MAO-A

Controle sintomático do parkinsonismo: selegilina é considerada eficaz no controle sintomático da doença quando usada em monoterapia¹². Quando associada a levodopa não há dados suficientes para demonstrar sua eficácia.

Controle das complicações motoras: não há evidência suficiente de que previna ou controle as complicações motoras da DP⁴⁹.

10.8.2. Farmacocinética e esquema de administração

É absorvida pelo trato gastrointestinal, sendo rapidamente metabolizada em nível hepático. Seus principais metabólitos, desmetil-selegilina, metanfetamina e anfetamina, são dotados de fraca atividade central e alcançam nível sérico máximo em 30 minutos a 2 h após a dose oral. São ligadas as proteínas plasmáticas e têm excreção renal. A dose recomendada é de 5 a 10 mg/dia

10.8.3. Benefícios esperados

Melhora sintomática mínima.

10.9. Inibidores da COMT: Tolcapone e Entacapone

10.9.1. Uso clínico

Ambas as drogas são inibidoras específicas e reversíveis da catecol-O-metiltransferase (COMT), uma enzima que metaboliza a levodopa tanto em nível periférico quanto central. Em doses terapêuticas, entacapona não tem efeito central. A inibição da COMT aumenta a biodisponibilidade da levodopa mantendo níveis séricos estáveis e prolongados e, assim, oferecendo uma carga dopaminérgica maior para o estriado.

Controle sintomático do parkinsonismo: tolcapona e entacapona são considerados eficazes no controle sintomático da doença quando usados em associação com levodopa nos pacientes sem ou com mínimas complicações motoras⁴⁹.

Controle das complicações motoras: tolcapona e entacapona, quando administradas concomitantemente com levodopa, são eficazes no manejo das flutuações motoras. Aumentam o período *on* e diminui o tempo *off*⁴⁸. O benefício a longo prazo não foi determinado.

10.9.2. Farmacocinética e esquema de administração

Tolcapone é absorvida pelo trato gastrointestinal alcançando nível sérico máximo em 1,4 a 1,8 h. Cerca de 20% da droga é perdida no metabolismo de primeira passagem, e o restante liga-se às proteínas plasmáticas. É completamente metabolizada antes da sua excreção renal. A dose de tolcapone recomendada é de 100 mg 3 vezes ao dia, sendo a dose máxima recomendada de 600 mg.

Entacapone é absorvida rapidamente pelo trato gastrointestinal e atinge nível sérico máximo em 0,4 a 0,9h. A maior parte da droga (98%) circula ligada a proteínas plasmáticas. Tem meia-vida de 1 a 4h. É metabolizada no fígado e excretada através das fezes (80-90%) e urina. A dose recomendada é de 200 mg 4 a 10 vezes ao dia.

10.9.3. Benefícios esperados

Tolcapone e entacapone auxiliam no controle das complicações motoras do tipo wearig-off nos pacientes sem resposta a outras medicações.

11. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tanner C, Hubble J, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, eds. Movement Disorders: Neurologic principles and Practice. New York: McGraw-Hill, 1996:137-152.
2. Paulson H, Stern M. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, eds. Movement Disorders: Neurologic principles and Practice. New York: McGraw-Hill, 1996:183-200.
3. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. N Engl J Med 1996; 334:71-6.
4. Dodel RC, Eggert KM, Singer MS, Eichhorn TE, Pogarell O, Oertel WH. Costs of drug treatment in Parkinson's disease. Mov Disord 1998; 13:249-54.
5. Siderowf AD, Holloway RG, Stern MB. Cost-effectiveness analysis in Parkinson's disease: determining the value of interventions. Mov Disord 2000; 15:439-45.
6. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. N Engl J Med 1998; 339:1044-53.
7. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. Neurology 1992; 42:1142-6.
8. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain 2002; 125:861-70.
9. Gelb D, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. Archives of Neurology 1999; 56:33-39.
10. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [¹⁸F]dopa PET. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64:314-9.
11. Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. Lancet 2002; 359:1589-98.
12. Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. N Engl J Med 1989; 321:1364-71.
13. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. N Engl J Med 1993; 328:176-83.
14. Parkinson Study Group. Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom. BMJ 1993; 307:469-72.
15. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. Ann Neurol 1995; 38:771-7.
16. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2002; 58:11-7.
17. Koller WC. Treatment of early Parkinson's disease. Neurology 2002; 58:S79-86.
18. Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, Korczyn AD, Poewe WH, Stocchi F. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. Mov Disord 1998; 13:39-45.
19. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. Jama 2000; 284:1931-8.
20. Fahn S. Is Levodopa Toxic. Neurology 1996; 47:S 184-S 195.
21. Agid Y, Ahlskog E, Albanese A, Calne D, Chase T, De Yebenes J, Factor S, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. Mov Disord 1999; 14:911-3.



22. Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41:202-5.
23. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The Parkinson Study Group. *Drugs* 1998; 55 Suppl 1:23-30.
24. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342:1484-91.
25. Silver DE, Ruggieri S. Initiating therapy for Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50:S18-22; discussion S44-8.
26. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, Marconi R, Kulisevsky J, Malagu S, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group. *Neurology* 1999; 53:573-9.
27. Shannon KM, Bennett JP, Jr., Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 1997; 49:724-8.
28. Bergamasco B, Frattola L, Muratorio A, Piccoli F, Mailland F, Parnetti L. Alpha-dihydroergocryptine in the treatment of de novo parkinsonian patients: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 2000; 101:372-80.
29. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology* 1997; 49:393-9.
30. Rinne UK. Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39:336-9.
31. Staal-Schreinemachers AL, Wesseling H, Kamphuis DJ, vd Burg W, Lakke JP. Low-dose bromocriptine therapy in Parkinson's disease: double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1986; 36:291-3.
32. Block G, Liss C, Reines S, Irr J, Nibbelink D. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol* 1997; 37:23-7.
33. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology* 1999; 53:1012-9.
34. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology* 1997; 49:1060-5.
35. Olanow CW, Fahn S, Muentner M, Klawans H, Hurtig H, Stern M, Shoulson I, et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9:40-7.
36. Hutton JT, Koller WC, Ahlskog JE, Pahwa R, Hurtig HI, Stern MB, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of cabergoline taken once daily in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46:1062-5.
37. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:436-41.
38. Waters CH, Kurth M, Bailey P, Shulman LM, LeWitt P, Dorflinger E, et al. Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. The Tolcapone Stable Study Group. *Neurology* 1997; 49:665-71.
39. Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek KL, et al. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. Tolcapone Fluctuator Study Group III. *Arch Neurol* 1998; 55:1089-95.
40. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998; 51:1309-14.
41. Allain H, Destee A, Petit H, Patay M, Schuck S, Bentue-Ferrer D, Le Cavorzin P. Five-year follow-up of early lisuride and levodopa combination therapy versus levodopa monotherapy in de novo Parkinson's disease. The French Lisuride Study Group. *Eur Neurol* 2000; 44:22-30.
42. Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER, Poewe WH, Rascol O, Stocchi F. Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 3-year study. *Mov Disord* 1998; 13:46-51.
43. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, Hurtig H, Yahr M. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology* 1998; 51:1057-62.
44. Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, Singer C, Waters C, LeWitt P, Chernik DA, et al. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology* 1997; 48:81-7.
45. Ruottinen HM, Rinne UK. Entacapone prolongs levodopa response in a one month double blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:36-40.
46. Snow BJ, Macdonald L, McAuley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23:82-5.
47. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56:S1-S88.
48. Dupont E, Andersen A, Boas J, Boisen E, Borgmann R, Helgetveit AC, et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1996; 93:14-20.
49. Movement Disorders Society (Task Force Commission). Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 4:1-166.
50. Mizuno Y, Kondo T, Narabayashi H. Pergolide in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45:S13-21.
51. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50:1323-6.