



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA SAS/MS Nº 228 DE 10 DE MAIO DE 2010.(*)

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a Doença de Parkinson no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS Nº 2, de 15 de janeiro de 2010;

Considerando a Portaria SAS/MS Nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde – SAS; e

Considerando a avaliação da Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada, resolve:

Art. 1º - Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - DOENÇA DE PARKINSON**.

§ 1º - O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da Doença de Parkinson, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§ 3º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da Doença de Parkinson, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º - Fica revogada a Portaria SAS/MS Nº 1.016, de 23 de dezembro de 2002, publicada no Diário Oficial da União Nº 248, de 24 de dezembro de 2002, Seção 1, pag. 246.

ALBERTO BELTRAME

(*)

Republicado por ter saído no DOU nº 88, de 11 de maio de 2010, Seção 1, página 42-45

Republicada por ter saído no DOU nº 165, de 27 de agosto de 2010, Seção 01, página 46-48

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DOENÇA DE PARKINSON.

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos para Doença de Parkinson foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo. Foram analisados todos os estudos disponíveis e selecionados para avaliação meta-análises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplos-cegos publicados até 31/07/2009.

Na base Medline/Pubmed and Ovid Medline:

“treatment” AND “Parkinson’s disease” ;“drug therapy” and “Parkinson’s disease”.

Na base Cochrane:

“levodopa”; “dopamine agonist”; “pramipexol”; “bromocriptine”; “cabergolina”; “catechol-O-methyltransferase inhibitors”; “amantadine”; “selegiline”; “anticholinergics”.

2. 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. Tem 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 idade.(1)

Do ponto de vista patológico, a DP é uma doença degenerativa cujas alterações motoras decorrem principalmente da morte de neurônios dopaminérgicos da substância nigra que apresentam inclusões intracitoplasmáticas conhecidas como corpúsculos de Lewy. Suas principais manifestações motoras incluem tremor de repouso, bradicinesia, rigidez com roda dentada e anormalidades posturais.(2) No entanto, as alterações não são restritas a substância nigra e podem estar presentes em outros núcleos do tronco cerebral (por exemplo, núcleo motor dorsal do vago), córtex cerebral e mesmo neurônios periféricos, como os do plexo mioentérico.(3) A presença de processo degenerativo além do sistema nigroestriatal pode explicar uma série de sintomas e sinais não motores, tais como alterações do olfato, distúrbios do sono, hipotensão postural, constipação, mudanças emocionais, depressão, ansiedade, sintomas psicóticos, prejuízos cognitivos e demência, entre outros.(4)

Por ser uma doença progressiva, que usualmente acarreta incapacidade grave após 10 a 15 anos, tem elevado impacto social e financeiro, particularmente na população

mais idosa. Estima-se que o custo anual mundial com medicamentos antiparkinsonianos esteja em torno de 11 bilhões de dólares, sendo o tratamento cerca de 3 a 4 vezes mais caro para os pacientes na fase avançada da doença.(5, 6)

Somente na década de 60, após a identificação das alterações patológicas e bioquímicas no cérebro de pacientes com DP, 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 do medicamento, tornou-se evidente que o tratamento por longo prazo era complicado pelo desenvolvimento de efeitos adversos que incluem flutuações motoras, discinesias e complicações neuropsiquiátricas. (7, 8) 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 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. Este modelo prediz que, aumentando-se a estimulação dopaminérgica ou reduzindo-se a estimulação colinérgica ou glutamatérgica, os sintomas melhoram. Existem atualmente vários modos de intervenção farmacológica sintomática(4, 7-9):

- levodopa standard ou com formulações de liberação controlada, em associação com inibidor da levodopa descarboxilase;

- agonistas dopaminérgicos;

- inibidores da monoamino oxidase B (MAO-B);

- inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT);

- anticolinérgicos;

- antiglutamatérgicos.

O objetivo inicial do tratamento deveria ser a redução da 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 indução do aparecimento de complicações futuras. Este protocolo não pretende propor uma maneira única de tratamento dos pacientes com DP, mas, sim, servir de diretriz que aponta vantagens e desvantagens de diferentes opções terapêuticas disponíveis, especialmente quanto à eficácia e segurança.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE - CID 10

G 20 Doença de Parkinson

4. DIAGNÓSTICO

A evolução da DP, a gravidade e a progressão dos sintomas variam enormemente de um paciente para outro.(4) Não se dispõe, até o momento, de teste diagnóstico para essa 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 na diferenciação clínica entre DP e outras síndromes parkinsonianas. Avaliando-se à necropsia 100 cérebros de pacientes diagnosticados clinicamente por neurologistas britânicos como portadores de DP, houve confirmação anatomopatológica em somente 75% dos casos.(10) 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 aumentou para 98,6%.(11) Atualmente, os critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido são os mais utilizados para o diagnóstico.(12)

Com base nestes critérios, o paciente terá diagnóstico de DP se apresentar lentidão dos movimentos (bradicinesia), um critério necessário e pelo menos três critérios de suporte positivos. Segundo o Banco de Cérebro da Sociedade de Parkinson do Reino Unido (12), os critérios podem ser divididos nos três grupos apresentados a seguir:

a) Critérios necessários para diagnóstico de doença de Parkinson:

- bradicinesia (e pelo menos um dos seguintes sintomas abaixo)
- rigidez muscular;
- tremor de repouso (4-6 Hz) avaliado clinicamente;
- instabilidade postural não causada por distúrbios visuais, vestibulares, cerebelares ou proprioceptivos.

b) Critérios negativos (excludentes) para doença de Parkinson:

- história de AVC de repetição
- história de trauma craniano grave
- história definida de encefalite

- crises oculogíricas
- tratamento prévio com neurolépticos
- remissão espontânea dos sintomas
- quadro clínico estritamente unilateral após três anos
- paralisia supranuclear do olhar
- sinais cerebelares
- sinais autonômicos precoces
- demência precoce
- liberação piramidal com sinal de Babinski
- presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante
- resposta negativa a altas doses de levodopa
- exposição a metilfeniltetraperidinium.

c) Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de doença de Parkinson (três ou mais são necessários para o diagnóstico):

- início unilateral
- presença do tremor de repouso
- doença progressiva
- persistência da assimetria dos sintomas
- boa resposta a levodopa
- presença de discinesias induzida por levodopa
- resposta a levodopa por 5 anos ou mais
- evolução clínica de 10 anos ou mais.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem os critérios para o diagnóstico clínico da DP segundo o Banco de cérebros da sociedade de Parkinson do Reino Unido.(12)

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem critérios negativos para o diagnóstico clínico da DP, segundo o Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido(12), e aqueles com contra-indicação ou intolerância a medicamento especificado neste Protocolo.

7. TRATAMENTO

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

Estima-se que a taxa de morte dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra situa-se ao redor de 10% ao ano.(13) Conseqüentemente, com o tempo, a sintomatologia parkinsoniana piora e a necessidade de medicamentos sintomáticos 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 não é possível devido à ausência de marcadores biológicos ou fatores de risco identificáveis, à parte envelhecimento ou transmissão genética em raras famílias. Prevenção secundária, uma vez que a DP tenha sido diagnosticada, busca reduzir a progressão, parar ou mesmo reverter a morte neuronal.

Em resumo, o tratamento da DP deve visar à redução da progressão da doença (neuroproteção) e o controle dos sintomas (tratamento sintomático). Os critérios de inclusão para estas circunstâncias e a orientação sobre que medicamento antiparkinsoniano deve ser utilizado serão discutidos a seguir.

7.1- PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA

Com base em várias vias bioquímicas que poderiam ter participação na morte neuronal, diversos fármacos são potenciais candidatos ao papel de neuroprotetor. No entanto, ensaios clínicos controlados e randomizados para mostrar neuroproteção na DP são controversos.(9) Não há como 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 se verificou que a selegilina retardava a necessidade da levodopa quando comparada com o placebo, resultado inicialmente interpretado como neuroproteção.(14) Entretanto, foi subsequente observado que, quando o tratamento com selegilina era interrompido, esta diferença desaparecia, indicando que o fármaco tinha um efeito leve e não sustentado, mas que era suficientemente grande para retardar o início da administração de levodopa.(15) Porém, nos estudos randomizados e controlados, realizados para testar

a neuroproteção na DP com medicamentos como vitamina E, selegilina ou bromocriptina, constatou-se que nenhum deles produziu evidências definitivas para neuroproteção.(16,17)

Mais recentemente, inibidores da MAO-B foram investigados com este objetivo e se mostraram melhores do que placebo na fase inicial da doença(18). Sua introdução na fase mais tardia melhorou o desempenho motor, o que poderia sugerir um efeito neuroprotetor(19). Entretanto, comparados com o entacapona, não mostraram diferença significativa quanto à melhora dos sintomas.(20)

Em resumo, a neuroproteção na DP é uma meta ainda não atingida até o momento e nenhum medicamento pode ter recomendação na prática clínica com este propósito.

7.2 TRATAMENTO SINTOMÁTICO

É recomendável instituir o tratamento sintomático no momento do diagnóstico. Pacientes com incapacidade funcional causada pelos sintomas parkinsonianos também devem receber tratamento sintomático. A definição de incapacidade funcional deve ser considerada em bases individuais, pois existirão distintas implicações funcionais para diferentes indivíduos.

A escolha do medicamento mais adequado deverá levar em consideração fatores como estágio da doença, a sintomatologia presente, ocorrência de efeitos colaterais, idade do paciente, medicamentos em uso e seu custo.

PARA PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON SEM TRATAMENTO PRÉVIO

SINTOMAS LEVES SEM PREJUÍZO FUNCIONAL

A decisão de utilizar ou não algum medicamento nesta situação depende mais do próprio paciente. Não há evidências clínicas de efeito neuroprotetor com a selegilina. O tratamento inicial com este fármaco visa obter benefícios sintomáticos em pacientes com sintomas leves (sem prejuízo para atividades de vida diária).(14-16) Da mesma forma, a amantadina tem efeito sintomático modesto e é bem tolerada, podendo ser utilizada nesta situação.

Os anticolinérgicos são utilizados como terapia inicial, especialmente nos casos em que o tremor é a manifestação predominante em pacientes mais jovens e sem disfunção cognitiva, pois apresentam vários efeitos colaterais, especialmente nos indivíduos mais velhos.(21)

Tendo em vista a maior ocorrência de efeitos adversos com estes medicamentos, a levodopa é o fármaco inicial, especialmente para indivíduos idosos e/ou com algum grau de comprometimento cognitivo, para os quais se deve tentar evitar a administração de anticolinérgicos.

SINTOMAS COM PREJUÍZO FUNCIONAL

Se os sintomas produzirem graus de incapacidade e o tratamento dopaminérgico for necessário, tanto levodopa ou agonistas dopaminérgicos podem ser utilizados.(21,22) A levodopa é o medicamento mais efetivo no controle dos sintomas da DP, especialmente rigidez e bradicinesia. A consistência de efeito nos mais de 30 anos de experiência valida sua utilização clínica. Em estudos randomizados e controlados, a levopoda mostrou ser mais eficaz no controle dos sintomas motores que os agonistas dopaminérgicos.(17,23) Tem sido sugerido que a levodopa poderia ser tóxica para neurônios da substância nigra e, portanto, aumentar a progressão da doença(24), porém, não existem evidências convincentes de estudos em animais ou em humanos para apoiar esta hipótese.(25) Pelo contrário, o estudo ELLDOPA(26) (Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson's Disease) demonstrou a segurança da levodopa e desfaz as hipóteses de neurotoxicidade do fármaco. Este estudo foi composto por quatro braços (um com placebo e três com doses diferentes de 150, 300 e 600mg de levodopa). Transcorridas 40 semanas de tratamento e uma interrupção de duas semanas, observou-se diferença na avaliação motora favorável a qualquer das três doses de levodopa em relação ao placebo. A partir dos resultados obtidos, concluiu-se que, se o objetivo é garantir um bom controle funcional do indivíduo, não se deve retardar o início da levodopa. No entanto, o maior problema com o uso de levodopa é o aparecimento das flutuações motoras e discinesias associadas com o tratamento prolongado. A ocorrência de discinesias está relacionada principalmente com doses altas de levodopa, por isto, o ideal seria empregar doses mais baixas.

“Flutuações motoras” se referem a respostas motoras flutuantes à administração de 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 sintomas.(22) As complicações motoras podem atingir cerca de 80% dos pacientes jovens e 44% dos mais velhos após 5 anos de tratamento.(27)

PREVENÇÃO DE 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 pramipexol e cabergolina.(28,29) No entanto, estas diferenças entre agonistas e levodopa parecem desaparecer ao longo prazo, pois estudos com mais de uma década de seguimento sugerem que os pacientes acabam tendo mesma frequência de complicações motoras independentemente do tratamento que receberam nos primeiros anos da doença.(30,31). Com base nestes dados, tem sido recomendado que indivíduos mais jovens iniciem o tratamento sintomático com os agonistas da dopamina, por apresentarem um maior risco das complicações motoras com levodopa.(21,22,32) Porém, se os sintomas motores não forem bem controlados com doses adequadas de agonistas dopaminérgicos, a levodopa deve ser logo adicionada a eles.

Vários agonistas dopaminérgicos foram estudados para o tratamento da DP.(33-35) Pramipexol mostrou-se superior ao placebo em estudos nível I.

Há circunstâncias nas quais é preferível iniciar-se o tratamento sintomático com levodopa ao invés de com agonistas dopaminérgicos(21,22):

- idade - 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 com a administração do fármaco;

- presença de comorbidades - pode também determinar a escolha do medicamento a ser adotado inicialmente. O tratamento com agonistas dopaminérgicos está associado com maior número de efeitos adversos, incluindo alucinações, sonolência e hipotensão postural;

- presença de prejuízo cognitivo - torna a levodopa o medicamento de escolha.

O emprego de levodopa de liberação controlada, visando à obtenção de uma estimulação de receptores da dopamina de forma mais continuada, não reduz a taxa de complicações motoras futuras após cinco anos em relação ao tratamento com levodopa de apresentação padrão.(34)

PARA PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON JÁ EM USO DE LEVODOPA

No tratamento de pacientes em fase avançada da doença, os que já se encontram em tratamento com levodopa, vários medicamentos mostraram-se eficazes em estudos randomizados e controlados com placebo, entre eles bromocriptina(36,37), cabergolina(37), pramipexol (38,39), entacapona e tolcapona(39,40, 41). Devido ao risco de hepatotoxicidade, a monitorização da função hepática é obrigatória nos usuários de tolcapona. O tratamento com este inibidor da COMT somente será uma opção terapêutica se não houve controle com outros medicamentos.(9)

Apesar dos agonistas dopaminérgicos apresentarem diferenças farmacocinéticas e diferentes sítios de ligação, os agonistas oralmente ativos são muito similares.(9) A cabergolina não está autorizada na ANVISA para tratamento de DP.

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.

Vários trabalhos mostraram que os agonistas dopaminérgicos são capazes de reduzir as flutuações motoras. Estudo randomizado e controlado com placebo sugere que o pramipexol(38,49) é eficaz em reduzir o tempo do dia em que o paciente permanece no período off. Outros agonistas (bromocriptina e cabergolina) são

considerados de baixa eficácia.(9) Os inibidores da COMT, tolcapona e entacapona, são outra categoria de medicamentos eficazes na redução das flutuações motoras.(42,43)

Para controle das discinesias induzidas pela levodopa o objetivo é reduzi-las sem piora do quadro motor. Para isso, a alternativa é associar-se um agonista dopaminérgico e reduzir a dose de levodopa. A amantadina é outra opção por ser um medicamento comprovadamente eficaz em controlar discinesias.(44,45)

Na Tabela 1 apresenta-se o resumo dos medicamentos utilizados na doença de Parkinson e seus respectivos efeitos esperados.

8. FÁRMACOS

- Levodopa/carbidopa: comprimidos de 200/50mg e 250/25mg.
- Levodopa/benserazida: comprimidos ou cápsulas 100/25mg e comprimidos de 200/50mg.
- Bromocriptina: comprimidos ou cápsulas de liberação retardada de 2,5 e 5mg.
- Pramipexol: comprimidos de 0,125; 0,25 e 1mg.
- Amantadina: comprimidos de 100mg.
- Biperideno: comprimidos de 2mg e comprimidos de liberação controlada de 4mg.
- Triexifenidil: comprimidos de 5mg.
- Selegilina: comprimidos de 5 e 10mg.
- Tolcapona: comprimidos de 100mg.
- Entacapona: comprimidos de 200mg.

9. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Levodopa/carbidopa: a dose inicial recomendada é de 250/25 mg/dia, dividida em pelo menos duas administrações.

- Levodopa/benserazida: a dose recomendada é de 200/50 mg/dia, dividida em pelo menos duas administrações. As doses vão sendo ajustadas subsequentemente de acordo com a resposta clínica. A dose média eficaz para a maioria dos pacientes é de 600-750 mg/dia de levodopa.

- Bromocriptina: a dose recomendada é de 7,5 a 70 mg/dia e deve ser aumentada conforme resposta clínica e tolerabilidade.(48)

- Pramipexol: a dose recomendada é 2-4,5mg/dia, dividida em três administrações diárias. Recomenda-se o aumento gradual da dose. Iniciar com 0,125mg 3 vezes ao dia, e aumentar a cada 5-7 dias sucessivamente para 0,75mg/dia; 1,5mg/ dia; 2,25 mg/dia; 3mg/dia; 3,75mg/dia; 4,5mg/dia.

- Amantadina: a dose inicial recomendada é de 100mg, 2 vezes ao dia; aumentar, se necessário, até 400mg/dia. Não descontinuar abruptamente, devendo ser a retirada gradual em 1-2 semanas.

- Biperideno: a dose terapêutica situa-se entre 2 e 8mg/dia.

- Triexifenidil: a dose inicial recomendada é de 0,5 a 1mg/dia, podendo ser aumentada até 15mg/dia.

O tratamento com anticolinérgico não deve ser interrompido abruptamente devido ao risco de efeito rebote e piora do parkinsonismo.

- Selegina: dose recomendada é de 5 a 10mg/dia.

- Tolcapona: dose recomendada é de 100 mg 3 vezes ao dia, sendo a dose máxima recomendada de 600mg.

- Entacopona: a dose recomendada é de 200mg, 4 a 10 vezes ao dia.

COMBINAÇÃO DE FÁRMACOS:

Na doença de Parkinson frequentemente é necessária a combinação de fármacos de diferentes classes para melhor controle dos sintomas. As combinações mais utilizadas são as seguintes: (8, 50, 51)

- associação de anticolinérgicos: presença de tremor refratário a levodopa e/ou agonistas dopaminérgicos em indivíduos sem contra-indicações para o uso dos mesmos.

- associação de agonistas dopaminérgicos à levodopa: no momento que começam a ocorrer as flutuações motoras, a associação de um agonista dopaminérgico (medicamentos com meia-vida superior à da levodopa) pode auxiliar no controle das flutuações.

- associação de inibidores da COMT à levodopa: os inibidores da COMT sempre devem ser utilizados com esta associação, pois não possuem efeito antiparkinsoniano se usados sem levodopa.

- associação de agonistas dopaminérgicos à levodopa com inibidores da COMT: pacientes com flutuações motoras graves não controladas com nenhum dos regimes dos regimes acima.

- associação de amantadina a levodopa: a amantadina, além da possibilidade de seu uso em monoterapia na fase inicial da doença, é utilizada em pacientes com flutuações motoras e discinesias por melhorar as discinesias.

- associação de inibidores da MAO (selegelina) à levodopa: também utilizada para aumentar a biodisponibilidade da levodopa na presença de flutuações motoras.

10. TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A Doença de Parkinson é uma doença de caráter progressivo e irreversível e, portanto, necessita de tratamento continuado. À medida que a doença avança, aumenta o risco de aparecimento de demência e psicose associada ao tratamento. Nessa situação, deve-se manter as menores doses possíveis de levodopa capazes de controlar sintomas motores. Medicamentos como anticolinérgicos, inibidores da MAO, amantadina, agonistas dopaminérgicos e inibidores da COMT devem ser retirados nesta seqüência na tentativa de melhorar o estado mental.

11. BENEFÍCIOS ESPERADOS

Melhora dos sintomas motores e da qualidade de vida.

12. MONITORIZAÇÃO

A monitorização dos efeitos adversos deve ser feita com questionamento clínico. Em caso de aparecimentos de efeitos adversos significativos que comprometam a qualidade de vida dos pacientes, deve ser feito ajuste de dose, interrupção do tratamento ou troca de medicamento.

Os efeitos adversos mais comuns com o uso de levodopa a curto prazo são náuseas, vômitos, anorexia, sonolência, hipotensão postural, insônia, agitação. A longo prazo ocorrem as flutuações motoras e discinesias.

Com o uso de bromocriptina mais comumente (além de 1%) pode ocorrer cefaléia, tontura, náusea, vômitos, hipotensão ortostática, fadiga, anorexia, constipação, congestão nasal. Menos comumente (aquém de 1%) podem ocorrer arritmias, alopecia, insônia, paranóia, depressão, convulsões, sonolência diurna incontrolável, psicoses e alucinações. Agonistas dopaminérgicos ergolínicos também podem associar-se a fibrose de válvulas cardíacas, pleuropulmonar e peritoneal. É necessária a monitorização para estes efeitos adversos, especialmente o cardíaco com ecocardiograma pelo menos anual.

Com o uso de pramipexol, os efeitos adversos gerais são náuseas, vômitos, anorexia, hipotensão postural, edema, tontura, alucinações, delírios, sonolência excessiva diurna, e transtornos do impulso (jogo patológico, hipersexualidade e outras formas de compulsões). Na presença de alucinações, sonolência excessiva diurna e transtornos do impulso está recomendada a redução das doses ou até a retirada do medicamento em casos graves.

Com o uso da amantadina, os efeitos adversos mais freqüentes são alucinações visuais, confusão mental, insônia, alterações do sono como pesadelos, livedo reticular e edema dos membros inferiores. Deve-se ter cuidado na administração da amantadina em

pacientes que apresentem função renal alterada, pois 90% da sua excreção são pela urina.

Com o uso de biperideno e triexifenidil, os efeitos adversos podem ser periféricos como secura da boca, turvação visual e retenção urinária. Os efeitos colaterais centrais são alteração de memória, confusão mental e alucinações. Portanto, o uso em pacientes idosos deve ser evitado.

Com o uso de selegilina os efeitos adversos (além de 1%) incluem fraqueza, náuseas, dor abdominal, boca seca, hipotensão ortostática e insônia. Menos comumente (aquém de 1%) pode ocorrer hipertensão, palpitação, arritmias, angina, edema periférico, síncope, alucinações, tontura, confusão, cefaléia, ansiedade, depressão, rash, fotossensibilidade, constipação, perda de peso, anorexia, diarreia, noctúria, hiperplasia prostática, retenção urinária, disfunção sexual, tremor, coréia, discinesias, visão borrada.

13. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes devem ser atendidos em serviços especializados em neurologia ou geriatria. Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e da adequação de uso do medicamento.

14. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo.

O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tanner C, Hubble J, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. In Movement Disorders: Neurologic principles and Practice. Watts RL, Koller WC, editors. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 137-52.

2. Paulson H, Stern M. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In Movement Disorders: Neurologic principles and Practice. Watts RL, Koller WC, editors. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 183-200.

3. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003;24(2):197-211.

4. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet. 2009;373(9680):2055-66.

5. Dodel RC, Eggert KM, Singer MS, Eichhorn TE, Pogarell O, Oertel WH. Costs of drug treatment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13(2):249-54.
6. Siderowf AD, Holloway RG, Stern MB. Cost-effectiveness analysis in Parkinson's disease: determining the value of interventions. *Mov Disord.* 2000;15(3):439-45.
7. Lang AE. When and how should treatment be started in Parkinson disease? *Neurology.* 2009;72(7 Suppl):S39-43.
8. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology.* 2009;72(21 Suppl 4):S1-136.
9. Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet.* 2002;359(9317):1589-98.
10. 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(6):1142-6.
11. 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(Pt 4):861-70.
12. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(3):181-4.
13. 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(3):314-9.
14. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med.* 1989;321(20):1364-71.
15. 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(3):176-83.
16. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, Malapira T, Koller W, Hubble J, et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1995;38(5):771-7.
17. 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(6902):469-72.

18. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol.* 2002;59(12):1937-43.
19. Olanow CW, Rascol O, hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1268-78.
20. Rascol O, Brooks DJ, Melames E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005;365(9463):947-54.
21. Miyasaki JM, Martin W, Suchowesky 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(1):11-7.
22. Koller WC. Treatment of early Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;58(4 Suppl 1):S79-86.
23. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA.* 2000;284(15):1931-8.
24. Fahn S. Is levodopa toxic? *Neurology.* 1996;47(6 Suppl 3):S184-95.
25. Agid Y, Ahlskog E, Albanese A, Calne D, Chase T, De Yebenes J, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. *Mov Disord.* 1999;14(6):911-3.
26. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2498-508.oeParkinson
27. 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(2 Pt 1):202-5.
28. 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. 056 Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1484-91.
29. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, 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 PKDS009 Study Group. *Drugs.* 1998;55 (Suppl 1):23-30.

30. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord*. 2007;22(16):2409-17.
31. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology*. 2008;71(7):474-80. Epub 2008 Jun 25.
32. Silver DE, Ruggieri S. Initiating therapy for Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(6 Suppl 6):S18-22; discussion S44-8.
33. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, Marconi R, Kulisevsky J, Malagù S, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group. *Neurology*. 1999;53(3):573-9.
34. 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(1):23-7.
35. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capildeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology*. 1999;53(5):1012-9.
36. 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(4):1060-5.
37. 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(4):1062-5.
38. 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(4):436-41.
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(8):1089-95.
40. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group. *Neurology*. 1998;51(5):1309-14.
41. 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(3):665-71.

42. Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, Singer C, Waters C, LeWitt P, et al. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology*. 1997;48(1):81-7.
43. 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(1):36-40.
44. Snow BJ, Macdonald I, 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(2):82-5.
45. 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(5):1323-6.
46. 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(1):14-20.
47. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord*. 2002;17 (Suppl 4):S1-166.
48. 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(2):291-3.
49. 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(3):724-8.
50. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):983-95.
51. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*. 2005;20(5):523-39.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Bromocriptina, pramipexol, amantadina, triexifenidil,
selegilina, tolcapona, entacapona.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de bromocriptina, pramipexol, amantadina, triexifenidil, selegilina, tolcapona e entacapona, indicados para o tratamento de doença de parkinson.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora dos sintomas motores da doença;
- diminuição do risco de ocorrência de complicações motoras;
- diminuição do tremor, da lentidão dos movimentos, da rigidez e da produção excessiva de saliva, além da melhora da marcha e da fala.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso destes medicamentos:

- os riscos na gravidez ainda não estão bem estabelecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico sem interromper o tratamento;

- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou a componentes da formulação;

- efeitos adversos da bromocriptina - náuseas, vômitos, dor de cabeça, tontura, cansaço, alterações digestivas, secura da boca, perda de apetite, nariz entupido, tonturas ao levantar, alterações dos batimentos do coração, inchaço de pés, queda de cabelo, psicose, alucinação, insônia, pesadelos, aumento dos movimentos do corpo, problemas nos pulmões;

- efeitos adversos da pramipexol - cansaço, fraqueza, movimentos do corpo não usuais, alucinações, insônia, náusea, vômito, esquecimento, confusão, tonturas ao levantar, visão dupla, dificuldade para engolir, febre, aumento da frequência urinária, dor muscular ou nas juntas, reações paranoides (como medo e desconfiança), constipação, secura na boca, sonhos anormais, perda de apetite, perda de peso, diminuição do apetite sexual, rinite, reações alérgicas de pele. - efeitos adversos menos frequentes incluem: dificuldade para respirar, inchaço nas pernas e braços e perda de controle para urinar;

- efeitos adversos da amantadina - náuseas, perda de apetite, tontura, insônia, nervosismo, agitação, dificuldade de concentração, dor de cabeça, perda de memória,

alteração da concentração, depressão, pesadelos, risco de suicídio, constipação, boca seca, diarreia, fadiga, sonolência, irritação nos olhos, aumento dos movimentos do corpo, respiração curta, aumento da pressão arterial, palpitação, retenção urinária, alergias de pele, diminuição das células brancas e vermelhas no sangue, febre, inchaço de tornozelos, problemas no coração, tontura ao levantar. Efeitos adversos mais raros incluem euforia, diminuição do apetite sexual, vômitos e cansaço;

- efeitos adversos da triexifenidil - reações alérgicas na pele, confusão, problemas na visão, prisão de ventre, dificuldade ou dor para urinar, boca seca, sensibilidade aumentada dos olhos à luz, náuseas, vômitos. Reações menos frequentes ou raras incluem dor de cabeça, perda de memória, nervosismo, cansaço, tonturas ao levantar, dor de estômago, inflamação da boca ou língua, dificuldade para dormir;

- efeitos adversos da selegilina - aumento dos movimentos não usuais do corpo, dor no peito, alterações nos batimentos do coração, dificuldade para respirar, inchaço, alucinações, desorientação, agitação, nervosismo, ansiedade, dor de cabeça, aumento da pressão arterial, tonturas ao levantar, prisão de ventre, diarreia, dificuldade ou dor para urinar, sangramento gastrointestinal, fezes escurecidas, dor intensa no estômago, alteração de comportamento, irritabilidade, perda de apetite, perda de peso, reações alérgicas de pele, cansaço, fraqueza, bruxismo (ranger dos dentes), dor abdominal, secura na boca, náuseas, vômitos. Efeitos mais raros incluem ansiedade, nervosismo, contração involuntária na face, problemas de visão, calafrios, câibras, formigamentos, aumento da sensibilidade à luz;

- efeitos adversos da tolcapona - dor abdominal, perda de apetite, diarreia, alucinações, dor de cabeça, insônia, náuseas, vômitos, infecções do trato respiratório, confusão, dor no peito, fadiga, hiperatividade, perda do equilíbrio, sintomas gripais, prisão de ventre, aumento do suor, secura da boca, azia, gases, descoloração da urina, febre. Efeitos mais raros incluem agitação, dor nas juntas, diminuição da pressão arterial, irritabilidade, problemas no fígado, olhos e pele amarelados, dificuldade de pensamento ou concentração, câibras, formigamentos, coceiras, infecções do trato urinário, síndrome neuroléptica maligna (dificuldade para respirar, taquicardia, febre alta, pressão arterial irregular, perda do controle para urinar);

- efeitos adversos da entacapona - alucinações, aumento dos movimentos do corpo, infecções, febre, tosse, dor ou dificuldade para urinar, cansaço, dor abdominal, diarreia, prisão de ventre, náusea, agitação, nervosismo, ansiedade, respiração curta, boca seca, azia, gases, vômito, sonolência, descoloração da urina. Efeitos adversos mais raros incluem confusão mental e problemas nos pulmões e nos músculos (rabdomiólise);

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de medicamentos.

Estou ciente de que pode haver necessidade de mudança das doses.

Estou da mesma forma ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica:

- bromocriptina
- pramipexol
- amantadina
- triexifenidil
- selegilina
- tolcapona
- entacapona

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico Responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

OBSERVAÇÃO:

Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou seu responsável legal.

Tabela 1 - Medicamentos e Efeitos Esperados

MEDICAMENTO	CONTROLE SINTOMÁTICO DO PARKINSONISMO	PREVENÇÃO DAS COMPLICAÇÕES MOTORAS	CONTROLE DAS COMPLICAÇÕES MOTORAS
<p>Levodopa/carbidopa</p> <p>Levodopa/benserazida</p>	<p>Levodopa com eficácia claramente estabelecida no controle sintomático da DP.(26)</p>	<p>Sem evidência.</p>	<p>Levodopa padrão e levodopa de liberação lenta igualmente eficazes na melhora dos sintomas motores. (36,46)</p>
<p>Bromocriptina</p>	<p>Em monoterapia na fase inicial da DP é considerada possivelmente eficaz no controle sintomático da doença, porém é menos eficaz que a levodopa.(17,47)</p> <p>Não existem evidências suficientes para comparar</p> <p>sua eficácia à de outros agonistas dopaminérgicos.</p> <p>Não há evidência para o uso combinado com levodopa em pacientes na fase inicial da DP estáveis, sem flutuações motoras(48).</p> <p>Eficaz quando usada em pacientes com DP avançada em levodopoterapia com flutuações motoras(9).</p>	<p>Possivelmente eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras precoces.(48)</p>	<p>Possivelmente eficaz no controle das flutuações motoras em pacientes com DP em levodopoterapia.(48)</p>
<p>Pramipexol</p>	<p>Em monoterapia em pacientes sem tratamento prévio, é eficaz no controle dos sintomas motores nos primeiros dois anos da doença.(23,49)</p> <p>Em pacientes com doença avançada em uso de levodopa, mostrou-se eficaz no controle das</p>	<p>Possivelmente eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras precoces. (23)</p>	<p>Eficaz no controle das complicações motoras em pacientes com DP avançada. Diminui o período off em 1 a 2 h/dia.(39,49) Em pacientes com insuficiência renal, optar por agonistas cujo metabolismo é hepático.</p>

	<p>complicações motoras on-off e reduziu a dose diária de levodopa necessária.(39,49) Não deve ser utilizado como primeira escolha em indivíduos idosos ou com prejuízo cognitivo ou funcional grave; a levodopa deve ser o medicamento de primeira linha. Pode ser utilizado como monoterapia em pacientes jovens com risco maior do aparecimento de discinesias ou como medicamento associado a levodopa em pacientes com flutuações motoras, especialmente se associadas com discinesias.</p>		
Selegilina	É eficaz no controle sintomático da doença quando usada em monoterapia(14) na fase inicial.	Sem evidência.	Não há evidência suficiente de que previna ou controle as complicações motoras da DP.(48)
Amantadina	<p>É possivelmente eficaz no controle sintomático da doença tanto em monoterapia quanto associada a anticolinérgicos ou levodopa, especialmente na fase inicial. Os estudos, entretanto, apresentam qualidade metodológica moderada e não avaliam a dimensão dos efeitos nem a duração dos benefícios em fases avançadas, no tratamento das discinesias.</p>	Sem evidência.	Eficaz na redução das discinesias a curto prazo, sendo os dados inadequados para avaliação desse benefício a longo prazo.(44,45) Em relação à diminuição das flutuações motoras, não há evidências suficientes para seu uso.

Tolcapona/Entacapona	São eficazes no controle sintomático da doença quando usadas em associação com levodopa em pacientes sem ou com mínimas complicações motoras.(48)	Sem evidência.	Quando administradas concomitantemente com levodopa, são eficazes no controle das flutuações motoras. Aumentam o período on e diminui o tempo off.(46)
Biperideno/Triexifenidil	Controla sintomas iniciais em pacientes jovens, especialmente quando tremor é manifestação predominante.(21)	Sem evidência.	Não devem ser utilizados em idosos ou pacientes com prejuízo cognitivo.

