

## Grupo II

### FÁRMACOS ANTIPARKINSÓNICOS FORMULÁRIO NACIONAL MEDICAMENTOS

#### 1. FÁRMACOS INCLUÍDOS

LISTA DE ANTIPARKINSÓNICOS APROVADOS EM PORTUGAL E COM AVALIAÇÃO DE COMPARTICIPAÇÃO INCLUÍDA

1. Agonistas dos Recetores da Dopamina  
Bromocriptina, Pergolida, Pramipexol e Ropinirol
2. Levodopa associado a um inibidor da dopa-descarboxilase (benserazida ou carbidopa)
3. Inibidores da monoamina-oxidase-B  
Selegilina e Rasagilina
4. Inibidores da Catecol-O-metiltransferase  
Entacapone  
Entacapone, associado a Levodopa e carbidopa

OUTROS FÁRMACOS USADOS NA TRATAMENTO DO PARKINSONISMO

- a. Fármaco antimuscarínico  
Trihexifenidil
- b. Amantadina

#### 2. POSICIONAMENTO DOS FÁRMACOS INCLUÍDOS

Princípios e critérios utilizados – O grupo de trabalho seguiu as normas internacionais publicadas na literatura “Parkinson’s Disease - National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care” (2006), “Diagnosis and Pharmacological Management of Parkinson’s Disease A National Clinical Guideline Scottish Intercollegiate Guidelines Network” (2010), “Canadian Guidelines on Parkinson’s Disease” (2012) e o British National Formulary para Adultos de 2014/2015, artigos de revisão e opinião de peritos nacionais.

## **Introdução**

Na doença de Parkinson idiopática, a degenerescência progressiva de neurónios da substância nigra leva a um défice do neurotransmissor dopamina. O desequilíbrio resultante na neuroquímica dos gânglios da base conduz aos sinais e sintomas característicos da doença. A terapêutica medicamentosa não impede a progressão da doença, mas melhora a qualidade de vida da maioria dos pacientes.

Os pacientes com suspeita de doença de Parkinson devem ser encaminhados para um especialista para confirmar o diagnóstico e este deve ser revisto a cada 6-12 meses.

Características semelhantes às da doença de Parkinson podem ocorrer em outras doenças tais como paralisia supranuclear progressiva e atrofia de sistemas múltiplos, mas que não respondem de forma sustentada aos fármacos utilizados no tratamento da doença de Parkinson idiopática.

Ao iniciar o tratamento, os pacientes devem ser aconselhados sobre as suas limitações e possíveis efeitos colaterais. Cerca de 5-10% dos pacientes com doença de Parkinson respondem mal ao tratamento. O tratamento não é geralmente iniciado até que os sintomas causem perturbação significativa das atividades diárias.

Para o tratamento inicial da doença podem ser prescritos Agonistas dos recetores da dopamina não derivados da ergotamina, Levodopa ou Inibidores da monoamino-oxidase-B. A terapia com dois ou mais fármacos antiparkinsonianos pode ser necessária quando a doença progride. A maioria dos pacientes poderá necessitar de levodopa e subsequentemente desenvolver complicações motoras secundárias à terapêutica.

É particularmente importante iniciar o tratamento com doses baixas e aumentar a dose gradualmente.

O tratamento com fármacos antiparkinsonianos nunca deve ser interrompido abruptamente, pelo risco de síndrome maligno dos neurolépticos.

## **Fármacos Dopaminérgicos utilizados na Doença de Parkinson**

### **1. Agonistas dos Recetores da Dopamina**

Os agonistas dos recetores da dopamina têm uma ação direta sobre os recetores da dopamina. O tratamento inicial da doença de Parkinson é efetuado frequentemente com os agonistas dos recetores da dopamina: pramipexol e ropinirol. Os agonistas dos recetores da dopamina, derivados da ergotamina como a bromocriptina e pergolida são menos usados devido ao risco de reações fibróticas.

Quando utilizados isoladamente, os agonistas dos recetores da dopamina causam menos complicações motoras no tratamento a longo prazo em comparação com o tratamento com levodopa, mas o desempenho motor global é geralmente inferior ao do tratamento com

levodopa. Os agonistas dos recetores da dopamina estão mais frequentemente associados a efeitos colaterais psiquiátricos do que a levodopa.

Os agonistas dos recetores da dopamina são também utilizados com levodopa em fases mais avançadas da doença. Se um agonista dos recetores da dopamina é adicionado à terapia com levodopa, a dose de levodopa deve ser reduzida (ver monografias individuais).

Efeitos secundários

a) Transtornos do Impulso

O tratamento com agonistas dos recetores da dopamina e levodopa está associada a transtornos do impulso, incluindo jogo patológico, compulsão alimentar e hipersexualidade. Os pacientes e seus cuidadores devem ser informados sobre o risco de transtornos do impulso.

Não há evidência de que os agonistas dos recetores da dopamina não derivados da ergotamina difiram dos agonistas dos recetores da dopamina derivados da ergotamina no que respeita à sua propensão para causar distúrbios de controle de impulso.

Assim, a mudança entre os agonistas dos recetores da dopamina para controlar estes efeitos secundários não é recomendado. Se o paciente desenvolve um transtorno do controle dos impulsos, o agonista dos recetores da dopamina ou levodopa deve ser retirado ou a dose reduzida até à resolução dos sintomas.

b) Reações fibróticas

Os agonistas dos recetores da dopamina, bromocriptina derivado da cravagem do centeio e pergolida, têm sido associados a reações fibróticas pulmonar, retroperitoneal e do pericárdio.

Deve ser excluída valvulopatia cardíaca com ecocardiografia antes do início do tratamento com estes derivados da ergotamina, bem como doenças endócrinas crónicas.

É também adequado medir a velocidade de sedimentação, taxa de creatinina sérica e obter um raio-X do tórax. Os pacientes devem ser monitorizados para dispneia, tosse persistente, dor no peito, insuficiência cardíaca e dor abdominal. Se é expectável o tratamento a longo prazo, testes de função pulmonar podem estar também indicados. Os pacientes que tomam pergolida devem ser monitorizados regularmente para fibrose cardíaca pelo ecocardiograma (dentro de 3-6 meses após o início do tratamento e, posteriormente, em intervalos de 6-12 meses).

c) Condução

Ataques súbitos de sono excessivo, sonolência diurna e ataques súbitos de sono podem ocorrer com levodopa e com os agonistas dos recetores da dopamina.

Os pacientes que iniciam o tratamento com estes medicamentos devem ser advertidos do risco e da necessidade de ter cuidado ao dirigir ou operar máquinas. Aqueles que sentiram sêdação excessiva ou sono súbito devem abster-se de conduzir ou de utilizar máquinas até que estes efeitos desapareçam.

A gestão da sonolência diurna excessiva deve concentrar-se na identificação de uma causa subjacente, tal como depressão ou medicação concomitante. Os pacientes devem ser orientados para a melhoria do comportamento do sono.

#### d) Reações hipotensoras

As reações hipotensoras podem ocorrer em alguns pacientes que tomam agonistas dos recetores da dopamina; estes podem ser particularmente problemáticos durante os primeiros dias de tratamento e cuidados devem ser tomados ao conduzir ou ao utilizar máquinas.

## 2. Levodopa

A levodopa, precursora de aminoácidos da dopamina, atua pela reposição de dopamina no estriado. É administrada com um inibidor da dopa-descarboxilase extracerebral, que reduz a conversão periférica da levodopa em dopamina, limitando desse modo efeitos indesejáveis, tais como náuseas, vômitos e efeitos cardiovasculares; além disso, concentrações cerebrais eficazes de dopamina são alcançadas com doses mais baixas de levodopa. É eficaz e bem tolerada na maioria dos pacientes.

Os inibidores da dopa-descarboxilase extracerebral utilizados com a levodopa são a benserazida e a carbidopa.

A terapia com levodopa deve ser iniciada com uma dose baixa e aumentada em pequenos passos; a dose final deve ser a mais baixa possível. Os intervalos entre as doses devem ser escolhidos para atender às necessidades de cada paciente.

Náuseas e vômitos podem ocorrer mas raramente são limitativas da dose e a domperidona pode ser útil no controlo destes efeitos.

O tratamento com levodopa está potencialmente associado a complicações motoras, incluindo flutuações de resposta e discinésias. As flutuações de resposta são caracterizadas por grandes variações no desempenho, com função normal durante o período "on" e redução e restrição da mobilidade durante o período "off". Episódios de deterioração da dose, com duração progressivamente mais curta do benefício, também ocorrem. As preparações de libertação modificada podem ajudar na deterioração "de fim-de-dose" de imobilidade noturna e rigidez. As complicações motoras são particularmente problemáticas em pacientes jovens tratados com levodopa.

Precauções - A Levodopa deve ser usada com precaução em doença pulmonar grave ou doença cardiovascular (incluindo história de enfarte do miocárdio com arritmia residual), doença psiquiátrica (evitar se grave e descontinuar se deterioração), distúrbios endócrinos (incluindo hipertireoidismo, diabetes mellitus, síndrome de Cushing, osteomalácia e feocromocitoma), e naqueles com histórico de convulsões ou úlcera péptica. A Levodopa deve ser usada com precaução em pacientes suscetíveis a glaucoma de ângulo fechado e na insuficiência hepática ou renal.

Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a retirada abrupta (risco de síndrome maligno dos neurolépticos e rhabdomiólise) e estar ciente do potencial de sonolência excessiva e de ataques súbitos de sono.

A levodopa deve ser usada com precaução gravidez e pode suprimir a lactação.

Efeitos colaterais - Os efeitos colaterais da levodopa incluem náuseas, vômitos, alterações do paladar, boca seca, anorexia, arritmias, palpitações, hipotensão postural, síncope, sonolência, fadiga, demência, psicose, confusão, euforia, anormal, sonhos, insônia, depressão (muito raramente com ideiação suicida), ansiedade, tontura, distonia, discinesia e coreia.

Mais raramente ocorrem alterações de peso, obstipação, diarreia, hipersalivação, disfagia, flatulência, hipertensão, dor no peito, edema, rouquidão, ataxia, tremor das mãos, mal-estar, fraqueza, câibras musculares e coloração avermelhada da urina e de outros fluidos corporais.

Efeitos secundários raros incluem dor abdominal, hemorragia gastro-intestinal, úlcera duodenal, dispepsia, flebite, dispneia, agitação, parestesias, bruxismo, trismo, soluços, síndrome maligno dos neurolépticos (associado a suspensão abrupta), convulsões, desorientação, dor de cabeça, retenção urinária, incontinência urinária, priapismo, ativação de melanoma maligno, leucopenia, anemia hemolítica e não hemolítica, trombocitopenia, agranulocitose, visão turva, blefaroespasmos, diplopia, dilatação pupilar, crise oculogíricas, rubor, alopecia, exantema e púrpura de Henoch-Schonlein; muito raramente pode ocorrer glaucoma de ângulo fechado; comportamento e falsos testes positivos para cetonúria.

### 3. Inibidores da monoamina-oxidase-B

A Rasagilina é licenciada para o tratamento da doença de Parkinson como adjuvante de levodopa para flutuações “fim de dose”.

A Selegilina é usada em associação com levodopa para reduzir a deterioração de “fim-de-dose” na doença de Parkinson avançada. O tratamento precoce com a selegilina em monoterapia pode atrasar a necessidade de levodopa. Quando combinada com levodopa, a selegilina deve ser usada com precaução pela possibilidade de hipotensão postural.

### 4. Inibidores da Catecol-O-metiltransferase

O Entacapone evita a degradação periférica da levodopa, através da inibição da catecol-O-metiltransferase, permitindo que mais levodopa possa alcançar o cérebro. Está licenciado para utilização no tratamento adjuvante da doença de Parkinson em associação com a levodopa, em pacientes com deterioração “fim-de-dose” e que não pode ser estabilizada.

## 5. Outros Fármacos utilizados no parkinsonismo

### a. Fármacos antimuscarínicos

Os fármacos antimuscarínicos exercem a sua ação antiparkinsoniana reduzindo os efeitos de excessiva atividade colinérgica relativa que ocorre como resultado da deficiência de dopamina.

Podem ser úteis no parkinsonismo induzido por drogas, mas não são geralmente utilizados na doença de Parkinson idiopática, porque são menos eficazes do que as drogas dopaminérgicas e estão associados a compromisso cognitivo.

O medicamento antimuscarínico comercializado em Portugal – Triexifenidil, reduz os sintomas de parkinsonismo induzido por fármacos antipsicóticos, mas não se justifica o seu uso rotineiro na ausência de efeitos colaterais parkinsonianos. A discinesia tardia não é melhorada por fármacos antimuscarínicos e pode ser até agravado.

Na doença de Parkinson idiopática, os fármacos antimuscarínicos reduzem o tremor e rigidez, mas têm pouco efeito sobre a bradicinesia. Podem ser úteis para reduzir a sialorreia.

Não há diferenças importantes entre os fármacos antimuscarínicos entre si, mas alguns pacientes toleram um melhor do que o outro.

Precauções - Os antimuscarínicos devem ser usados com cuidado na doença cardiovascular, hipertensão, distúrbios psicóticos, hipertrofia prostática, pirexia e em indivíduos suscetíveis para glaucoma de ângulo fechado e nos idosos. Podem afetar o desempenho de tarefas especializadas (por exemplo, a condução). Não devem ser retirados abruptamente em pacientes em tratamento a longo prazo.

Contraindicações - Os antimuscarínicos devem ser evitados na obstrução gastro-intestinal e miastenia gravis.

Devem ser evitados em doentes com insuficiência hepática ou renal.

Efeitos colaterais - Os efeitos colaterais dos antimuscarínicos incluem obstipação, boca seca, náuseas, vômitos, taquicardia, tonturas, confusão, euforia, alucinações, alterações da memória, ansiedade, retenção urinária, visão turva e erupção cutânea. Glaucoma de ângulo fechado ocorre muito raramente.

### c. Amantadina

A amantadina é um fraco agonista da dopamina com modestos efeitos antiparkinsonianos. A tolerância aos seus efeitos, confusão e alucinações podem ocasionalmente ocorrer.

## Bibliografia

1. R. Pahwa et al, Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) *Neurology* April 11, 2006 vol. 66 no. 7 983-995
2. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease A national clinical guideline Scottish Intercollegiate Guidelines Network, January 2010
3. Parkinson's disease National Clinical Guideline for diagnosis and management in primary and secondary care" (2006)
4. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease (2012) *Can J Neurol Sci.* 2012;39: Suppl 4: S1-S30
5. British National Formulary Sep 2014/March 2015